

НАРУШЕНИЯ ВОЛНЫ N170 СЛУХОВЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ КАК РЕЗУЛЬТАТ ПАТОЛОГИИ ПРОЦЕССА ЭЛИМИНАЦИИ СИНАПСОВ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ПРИСТУПОМ

© 2024 г. А. Ю. Архипов¹, Г. И. Родионов^{1, *}, В. Б. Стрелец¹

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*E-mail: sooperego@ya.ru

Поступила в редакцию 30.11.2023 г.

После доработки 28.03.2024 г.

Принята к публикации 14.04.2024 г.

В работе исследовалась реакция корковых структур на слуховые стимулы разной эмоциональной значимости (связанные с бредом и галлюцинациями и нейтральные) в норме ($n = 15$; 7 мужчин, 8 женщин) и у больных параноидной шизофренией ($n = 24$; 11 мужчин, 13 женщин), с высшим или средним специальным образованием и приблизительно равным уровнем социального благополучия, в компоненте N170 слухового вызванного потенциала (ВП). У здоровых испытуемых обнаружено достоверное увеличение амплитуды и укорочение латентности волны N170 в правой центрально-париетальной области на эмоционально-значимые стимулы, что подчеркивает большую выраженность активации коры на данный тип стимулов. Наряду с общим снижением активации коры головного мозга, характерным для больных параноидной шизофренией, по данным большинства научных источников в этом компоненте ВП, наше исследование выявило одновременное увеличение обоих параметров ВП—амплитуды и латентности в лобных областях и их снижение в центральных и височных—явление, которое названо нами парадоксальным эффектом (ПЭ). ПЭ у больных развивается в ответ на эмоционально-значимые стимулы—слова, ассоциированные с бредом и псевдогаллюцинациями, в норме вызывающие повышение активации. Таким образом, исследование подтверждает нашу гипотезу, что на слуховых ВП обнаруживаются ПЭ, как и на зрительных, что было обнаружено нами ранее в предыдущих исследованиях. Тот факт, что ПЭ наблюдается на волне N170 слухового вызванного потенциала (СВП), то есть на том же втором этапе восприятия, что и в зрительном (ЗВП), может указывать на общий для этих модальностей характер данной реакции. Однако поскольку слуховой стимул более короткий и компактный, чем изображение, реакция на него более ранняя. В связи с этим ПЭ на слуховой стимул развивается на волне N170, тогда как на зрительный—в более позднем компоненте P200. Таким образом, при шизофрении уже через 170 мс после предъявления стимула в ответ на значимые стимулы обнаруживается «конфликт» между возбуждением и торможением, в результате которого развиваются ПЭ. О «родстве» ПЭ, обнаруженных при шизофрении на ЗВП и СВП, свидетельствуют и данные о сходном характере распространения в коре головного мозга возбуждения с одновременным увеличением или уменьшением обоих параметров компонента ВП N170. Предполагается, что выявленные нарушения связаны с характерным для шизофрении патологическим протеканием процесса элиминации синапсов—так называемого прунинга, результатом которого является избыток синапсов в лобных областях в сочетании с их дефицитом в центральных областях коры.

Ключевые слова: шизофрения, слуховой вызванный потенциал, синаптический прунинг

DOI: 10.31857/S0869813924070105, EDN: BDKDBH

ВВЕДЕНИЕ

Одной из гипотез этиологии шизофрении является гипотеза о патологическом развитии нейронных связей в онтогенезе [1]. Были выдвинуты предположения о двух противоположных патогенетических механизмах, приводящих к аномальной нейронной связности. Оба они связаны с нарушением при шизофрении элиминации синапсов в процессе синаптического прунинга: результатом прунинга становится или избыток синапсов или их недостаток.

Первая гипотеза основывается на том, что если синапсов остается слишком много и между ними обнаруживается слишком тесная связь (гиперконнективность), это препятствует проведению и обработке информации. Гиперконнективность была выявлена Feinberg на основе данных о повышении уровня синхронизации между фронтальными и передне-височными областями коры мозга на ЭЭГ у больных шизофренией [2]. Эти физиологические данные, по предположению Feinberg, связаны с возникновением первого психотического приступа и продуктивных симптомов при шизофрении (бред и псевдогаллюцинации).

Вторая идея, напротив, основана на предположении о том, что после слишком активного прунинга образуется дефицит синапсов, сопровождающийся нарушением синаптической связности (гипотеза гипоконнективности) [3]. В поддержку этой гипотезы свидетельствуют данные об уменьшении плотности серого вещества при шизофрении, особенно в дорсолатеральной префронтальной и в центральных областях коры, где наблюдается уменьшение числа или размера аксонов, а также дендритных ветвей, шипиков и синапсов. Указанные особенности служат причиной ослабления связи между нейронами и могут, по мнению авторов, лежать в основе патогенеза шизофрении.

Таким образом, патологическое протекание синаптической элиминации (прунинга) может привести к аномальной связности между кортикальными нейронами, то есть к гипер-, гипо- или «неправильной» связности, создавая физиологическую предпосылку развития шизофрении. Относительно позднее начало психотической фазы на втором десятилетии жизни предполагает что регрессивные события, в частности, синаптический прунинг в пубертатном возрасте могут способствовать возникновению продуктивной симптоматики, что не исключает неправильного прорастания и/или миелинизации корковых аксонов и дендритов и после возникновения симптомов [4].

В поддержку нарушения при шизофрении связности между различными составляющими нейросети (между корковыми областями, между новой и старой корой, между корой и подкоркой (гиппокамп) и между корковыми нейронами) писали Uhlhaas и Singer [5], Tononi и Edelman [6]. Последние авторы указывали, что синхронизация нейронной активности обеспечивает взаимодействие в группах нейронов и сигналах между связанными нейронами, которое в норме даёт начало формированию упорядоченного поведения системы на базе хаотической динамики отдельных элементов этой системы, ключевым понятием здесь является синхронизация [7].

Наиболее адекватным физиологическим показателем, отражающим выраженность или синхронизацию нейронного ответа на раздражитель, являются вызванные потенциалы (ВП) мозга, ранние компоненты которых представляют информацию о физических характеристиках стимулов, а поздние—об их значимости.

Отражение физических характеристик стимула—интенсивности, длительности наблюдается прежде всего в проекционных зонах каждого анализатора и прилежащих к ним областях, где и происходит наиболее подробный анализ параметров раздражителя. В ВП мозга это наиболее ранние части ответа на раздражитель каждой конкретной модальности, в частности, это P100 зрительного вызванного потенциала (ЗВП) и N100 слухового вызванного потенциала (СВП) [8]. По мере удаления от проекционной зоны

анализатора специфические для этого анализатора участки коры, отражающие сенсорную информацию о раздражителе, постепенно сменяются участками, отражающими информацию о его значимости для данного субъекта, что проявляется в более поздних компонентах ВП (N170, P200, P300), которые уже более широко распределены по коре головного мозга [9].

Наши предыдущие исследования, проведенные с помощью анализа ВП коры, показали, что при шизофрении нарушается адекватная реакция на поступающие в мозг сигналы. В одних мозговых областях реакция оказывается чрезмерной, в других – ослабленной, т.е. нарушения «поведения» мозговой системы могут быть связаны с тем, что мозг как бы приуменьшает или преувеличивает поступающие в него сигналы [10]. Если у здоровых людей в ВП на более значимые стимулы амплитуда компонентов больше, а латентность меньше, чем на стандартные (активация), то у больных параноидной шизофренией в ответ на зрительные стимулы нами выявлен парадоксальный эффект (ПЭ). ПЭ заключается в том, что в ответ на значимые стимулы и амплитуда и латентность компонентов ВП одновременно увеличиваются или одновременно уменьшаются.

В норме такое явление никогда не наблюдается. Понимание физиологической основы ВП позволяет определить характер синаптических нарушений, обуславливающих такие проявления как ПЭ.

В случае парадоксального эффекта с одновременным увеличением параметров ВП (первый тип ПЭ) мы можем судить об увеличении числа нейронов, вовлеченных в обработку сигнала, и, следовательно, об увеличении числа синаптических контактов, срабатывающих в рамках данной реакции, однако рост числа нервных клеток не объясняется возбуждением, так как не сокращается латентность, что говорило бы о значимости стимула. Таким образом, увеличение латентности характеризует физиологические особенности синапсов, которые мы, в силу низкой возбудимости и медленного срабатывания, называем абберрантными.

В случае ПЭ с одновременным сокращением амплитуды и латентного периода (второй тип ПЭ) мы можем судить о низком суммарном потенциале, то есть небольшом количестве синапсов, участвующих в ответе на стимул, и небольшом времени, которое требуется для включения максимально доступного количества нейронов в реакцию.

Таким образом, исследование биоэлектрической активности мозга методом ВП позволяет сделать вывод о количестве и качественном состоянии синапсов по результатам прунинга.

Распределение в коре зон, обнаруживающее первый или второй тип парадоксального эффекта, поможет описать характер протекания синаптической элиминации как процесса, определяющего число синапсов в тех или иных участках мозга.

На материале зрительных стимулов парадоксальный эффект был выявлен, в частности, в компоненте N170, который отражает этап сличения сенсорных параметров стимула с информацией об их значимости в прошлом опыте, то есть с памятью [11]. В результате этого «информационного синтеза» формируется субъективное восприятие данного стимула. Нарушение восприятия значимости стимулов определяет некоторые когнитивные проявления при шизофрении.

Таким образом, вместо усиления возбуждения на значимый стимул при шизофрении возникает процесс, при котором невозможно определить преобладание ни возбуждения, ни торможения, что, как уже упоминалось, связано с последствиями патологического синаптического прунинга.

Процесс прунинга филогенетически начинается в раннем детском возрасте в затылочных областях и постепенно продвигается кпереди через центральные и височные области, достигая лобных и префронтальных областей коры. В норме синаптическая элиминация, по данным исследований с помощью световой микроскопии, в корково-

корковых аксональных системах составляет около 60%, что показано в зрительной и префронтальной коре [12].

Подлежащие элиминации синапсы являются исключительно возбуждающими контактами и поэтому считается, что синаптический прунинг имеет решающее значение для баланса процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга взрослого человека [13]. Известным фактом нарушения при шизофрении является дисбаланс процессов возбуждения и торможения в коре мозга, основную роль в котором играют количество и качество синаптических контактов [14].

Проведение исследования на слуховом анализаторе позволит судить, является ли ПЭ феноменом, характерным только для зрительной модальности, или является выражением фундаментального патологического механизма, который будет не только проявляться в разных модальностях восприятия, но и в целом характеризовать нарушение проведения импульсов в нервной системе при шизофрении.

Цель нашей работы – исследование нарушения активации коры головного мозга при шизофрении по характеристикам параметров ВП – латентности и амплитуды; а также проверка гипотезы, что на СВП будут наблюдаться ПЭ, как на ЗВП, которая позволит судить о генерализованном характере данной реакции при заболевании параноидной шизофренией.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование проводилось с использованием метода анализа ВП мозга в ответ на вербальные слуховые стимулы в двух выборках: 1) группа пациентов ($n=24$; 13 мужчин, 11 женщин) с параноидной шизофренией в состоянии психоза, не получавших медикаментозной терапии, общая сумма баллов выраженности психопатологических симптомов по шкале PANSS в группе больных составляла 97.1 ± 3.1 ; 2) группа здоровых испытуемых ($n = 15$; 8 мужчин, 7 женщин), аналогичная по возрасту (от 18 до 35 лет), уровню образования (среднее специальное, неоконченное высшее, высшее) и с приблизительно равным уровнем социального благополучия.

Критерием исключения для участия в эксперименте были органические расстройства ЦНС и употребление психоактивных веществ в анамнезе. При отборе в группу контроля исключались кандидаты с психотическими эпизодами в анамнезе, а также имеющие родственников с психотическими расстройствами. Участники обеих групп – правши со здоровым слухом.

Для предъявления стимулов использовалась программа Presentation (США). Стимулы предъявлялись бинаурально, через наушники, громкость предъявления варьировала около 60 дБ (громкость разговорной речи). Эксперимент проводился в тихой, затемненной комнате, участники сидели с закрытыми глазами. Предъявлялось 2 типа стимулов: нейтральные слова и слова эмоционально-значимые, связанные с бредом и галлюцинациями, полученные путем контент-анализа из речи пациентов с галлюцинозно-параноидным синдромом. Все стимулы были одно- двусложными словами, время подачи стимула не превышало 0.5 с. Примеры нейтральных стимулов: «река», «небо», «земля». Примеры эмоционально-значимых стимулов: «нож», «враг», «страх». Предъявлялось 40 стимулов каждого типа, порядок предъявления – случайный. Стимулы каждого типа были озвучены мужским и женским голосами, таким образом, всего было 80 стимулов каждого типа, в силу этого на протяжении предъявления каждое слово-стимул повторялось 2 раза. Межстимульный интервал варьировал от 1.5 до 3 с. Испытуемым группы исследования и контрольной выборки предъявлялись одни и те же стимулы. Испытуемые были проинструктированы, что эксперимент проводится в имплицитных условиях, то есть не предполагает ни мысленной, ни поведенческой активности в ответ на стимул.

Регистрация ЭЭГ проводилась на 32-канальном усилителе фирмы Neuroscan (США) от 30 отведений (отведения для регистрации глазодвигательной активности не учитывались). Использовались отведения: Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Fcz, Fc3, Fc4, Ft7, Ft8, Cz, C3, C4, T3, T4, Cp3, Cp4, Tp7, Tp8, Pz, P3, P4, T5, T6, Oz, O1, O2. Электрод заземления располагался на отведении Fpz. Референты располагались на мочках ушей. Электроды располагались по модифицированной международной схеме 10/20, частота дискретизации 200 Гц. Фильтрация осуществлялась на уровне от 0.5 до 70 Гц. Импеданс соблюдался в границах не выше 10 кОм. Для вычисления базовой линии использовались средние значения записи.

Для обработки ЭЭГ и выделения ВП использовался программный пакет EEG Lab (BSD, США), артефакты удалялись вручную. В записях нормативной выборки количество удаленных эпох достигало не более 5%, тогда как в группе пациентов процент удаленных эпох колебался от 5% до 15%. Были исключены записи, в которых после удаления артефактов осталось менее 80% стимулов. Активность в ответ на стимул определялась по пиковой латентности во временных окнах: от 150 до 210 мс для компонента N170. Определение пика амплитуды проводилось по максимальным числовым значениям в интересующем временном окне.

Статистическая обработка показателей латентности и амплитуды в ответ на стимулы производилась с использованием программы Statistica-11. Для проверки гипотезы о различии в восприятии стимулов при внутригрупповом сравнении использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Для межгруппового сравнения применялся непараметрический критерий Манна – Уитни. Для коррекции множественных сравнений применялся метод Бенджамини – Хохберга (FDR) [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Межгрупповое сравнение

При сопоставлении реакции коры мозга на нейтральные стимулы у двух групп испытуемых обнаружено, что в норме в лобно-центральной области по средней линии (FCZ) амплитуда компонента N170 достоверно больше, чем у больных, а латентность меньше (табл. 1, рис. 1). Процесс активации у здоровых испытуемых выражен больше, чем у больных шизофренией.

При сопоставлении реакции в ответ на эмоционально-значимые стимулы обнаружено, что у здоровых испытуемых амплитуда компонента N170 достоверно выше, чем у больных, а латентность меньше в правой центральной (C4), правой задне-височной (T6), левой центрально-париетальной (CP3), правой лобно-центральной (FC4) и левой нижне-височной (TP7) областях (табл. 2.) Таким образом, процесс активации у здоровых людей выражен больше, чем у больных.

Таблица 1. Латентность и амплитуда здоровых испытуемых (N) и пациентов с параноидной шизофренией (Sz) в ответ на нейтральные стимулы

	Амплитуда N на нейтральный стимул	Амплитуда Sz на нейтральный стимул	p-значение		Латентность N на нейтральный стимул	Латентность Sz на нейтральный стимул	p-значение
Fcz	-4.13 (1.11)	-2.29 (0.93)	0.003		176.00 (11.84)	199.00 (15.97)	0.005

Цифры в скобках – величина стандартного отклонения SD.

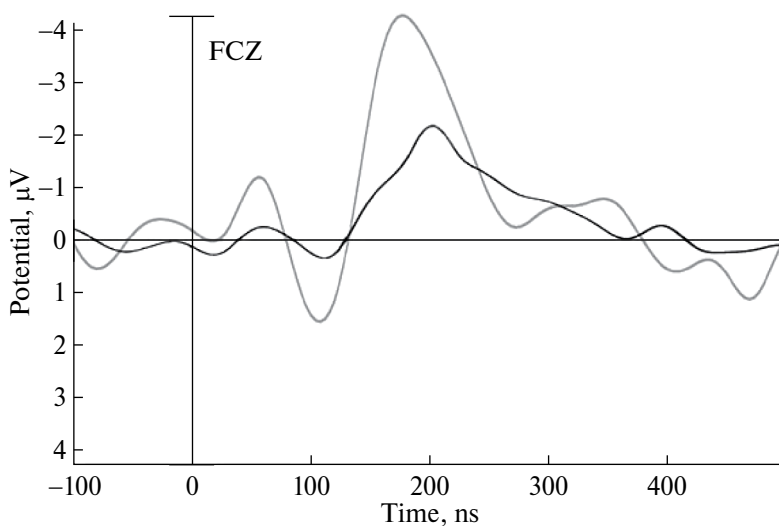


Рис. 1. Активация коры на эмоционально-значимый раздражитель у здоровых испытуемых по сравнению с больными шизофренией во фронто-центральной области по средней линии. ВП здоровых испытуемых обозначен серой линией, ВП пациентов с параноидной шизофренией отмечен черным цветом.

Таблица 2. Латентность и амплитуда здоровых испытуемых (N) и пациентов с параноидной шизофренией (Sz) в ответ на эмоционально- значимые стимулы

	Амплитуда N на значимый стимул	Амплитуда Sz на значимый стимул	<i>p</i> -значение	Латентность N на значимый стимул	Латентность Sz на значимый стимул	<i>p</i> -значение
C4	-3.85 (0.92)	-1.88 (1.65)	0.004	190.00 (9.81)	206.00 (11.96)	0.004
T6	-3.05 (0.69)	-1.89 (0.92)	0.004	171.00 (10.34)	207.00 (12.39)	0.003
Cp3	-3.74 (0.62)	-2.10 (1.03)	0.005	174.00 (12.26)	206.00 (12.63)	0.004
Fc4	-4.03 (1.10)	-2.27 (1.52)	0.001	181.00 (11.15)	203.00 (14.60)	0.003
Tr7	-3.07 (0.94)	-1.90 (1.86)	0.002	182.00 (10.69)	201.00 (13.21)	0.004

Цифры в скобках – величина стандартного отклонения *SD*.

Внутригрупповое сравнение

При внутригрупповом сравнении у здоровых испытуемых обнаружено достоверное увеличение амплитуды (нейтральный – 3.03, значимый – 3.51) и укорочение латентности (нейтральный 179.5, значимый 176.5) волны N170 в правой центрально-париетальной области (CP4) $p = 0.004$ на эмоционально-значимые стимулы, что подчеркивает большую выраженность активации коры на эмоционально-значимый раздражитель (рис. 2).

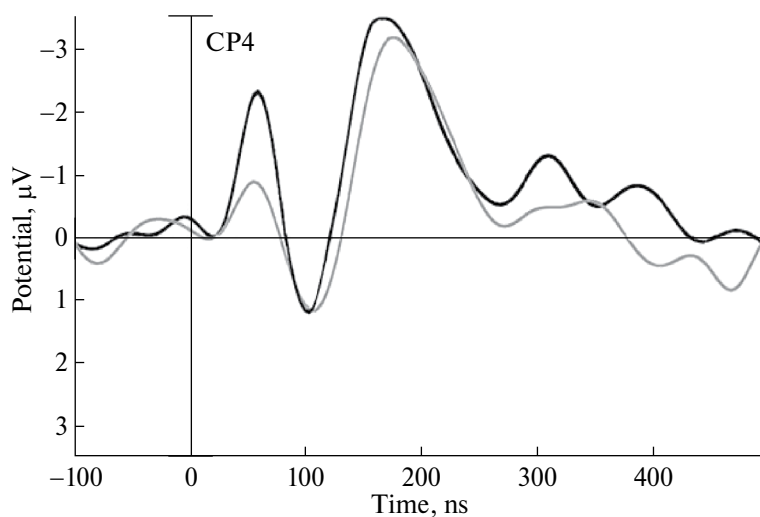


Рис. 2. Активация коры на эмоционально-значимый раздражитель по сравнению с нейтральным у здоровых испытуемых в правой центрально-теменной области. ВП на нейтральный стимул обозначен серой линией, ВП на эмоционально-значимый стимул – черной линией.

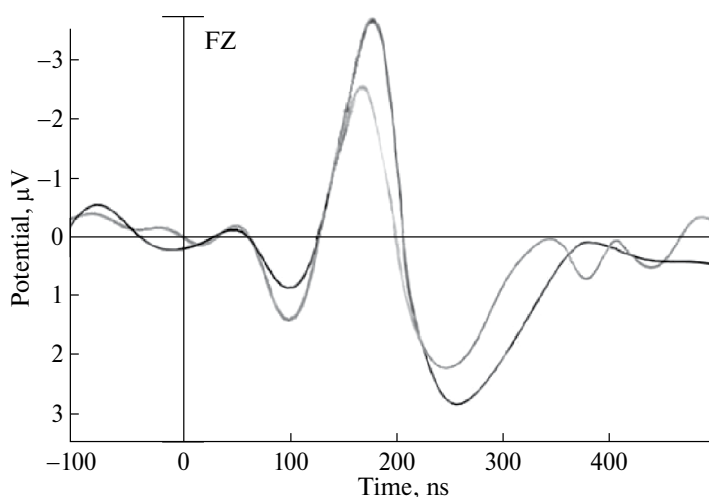


Рис. 3. ПЭ с одновременным увеличением латентности и амплитуды волны N170 в центральной лобной области по средней линии у больных шизофренией. ВП на нейтральный стимул обозначен серой линией, ВП на эмоционально-значимый стимул – черной линией.

Внутригрупповое исследование показало, что у больных шизофренией в лобных (Fp1), (Fp2) и лобно-височных (F7), (F8) областях обоих полушарий, а также в лобной области по средней линии (FZ) наблюдается одновременное увеличение обоих параметров – амплитуды ($p = 0.001$) и латентности ($p = 0.001$) компонента N170 на более значимые стимулы по сравнению с нейтральными (рис. 3). Таким образом, нами выявлен ПЭ с увеличением обоих параметров – латентности и амплитуды волны N170 слуховых ВП в передних областях коры (табл. 3).

Таблица 3. Численные значения ПЭ с увеличением обоих параметров – амплитуды (A) и латентности (L) волны N170 у пациентов с параноидной шизофренией

Отведение	Neutral	<i>p</i> -значение	Significant	<i>p</i> -значение
Fp1	A –2.04 (0.76)	0.001	A –2.93 (0.75)	0.001
	L 172.00 (22.66)	0.001	L 185.00 (19.55)	0.003
Fp2	A –1.99 (0.88)	0.001	A –3.09 (0.66)	0.002
	L 176.00 (14.31)	0.001	L 185.00 (20.27)	0.004
F7	A –1.84 (0.83)	0.001	A –2.64 (0.73)	0.001
	L 165.00 (20.85)	0.001	L 178.00 (17.37)	0.002
F8	A –2.03 (0.70)	0.001	A –2.86 (0.63)	0.003
	L 170.00 (19.38)	0.001	L 185.00 (14.14)	0.004
Fz	A –2.41 (0.71)	0.001	A –3.45 (0.88)	0.004
	L 172.00 (19.42)	0.001	L 183.00 (18.88)	0.003

Обозначения: A – амплитуда (мКв), L – латентность (ms). Столбец Neutral – значения на нейтральные стимулы. Столбец Significant – значения на эмоционально-значимые стимулы. Цифры в скобках обозначают величину стандартного отклонения *Sd*.

В левых центральных (C3), центральных по средней линии (CZ) и лобно-центральных областях по средней линии (FCZ) у больных, напротив, имеет место уменьшение и амплитуды ($p = 0.002$), и латентности ($p = 0.002$) компонента N170 ВП на значимые стимулы по сравнению с нейтральными. В этих областях коры нами обнаружен ПЭ с уменьшением обоих параметров волны N170 – латентности и амплитуды (табл. 4).

Таблица 4. Численные значения ПЭ с уменьшением обоих параметров – амплитуды и латентности волны N170 у пациентов с параноидной шизофренией

Отведение	Neutral	<i>p</i> -значение	Significant	<i>p</i> -значение
C3	A –2.44 (0.59)	0.002	A –1.70 (0.86)	0.002
	L 180.00 (19.98)	0.002	L 170.00 (4.50)	0.002
Cz	A –3.53 (0.80)	0.002	A –2.43 (0.79)	0.002
	L 183.00 (20.67)	0.002	L 168.00 (12.99)	0.002
Fcz	A –3.57 (0.60)	0.002	A –2.29 (0.98)	0.002
	L 185.00 (11.97)	0.002	L 172.00 (16.42)	0.002

Обозначения: A – амплитуда, L – латентность. Столбец Neutral – значения на нейтральные стимулы. Столбец Significant – значения на эмоционально-значимые стимулы. Цифры в скобках обозначают величину стандартного отклонения *Sd*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Межгрупповое сравнение показало, что в норме активация на оба типа стимулов в префронтальных областях коры мозга больше, чем у больных шизофренией, это подтверждает нарушение при шизофрении реакции активации.

Внутригрупповое исследование показало, что у больных шизофренией в лобных и лобно-височных областях обоих полушарий, а также в лобных областях по средней линии наблюдается увеличение и амплитуды, и латентности волны N170 на значимые стимулы. В левых центральных, лобно-центральных областях обоих полушарий и центральных областях по средней линии у больных, напротив, отмечается уменьшение и амплитуды и латентности компонента N170 (рис. 4).

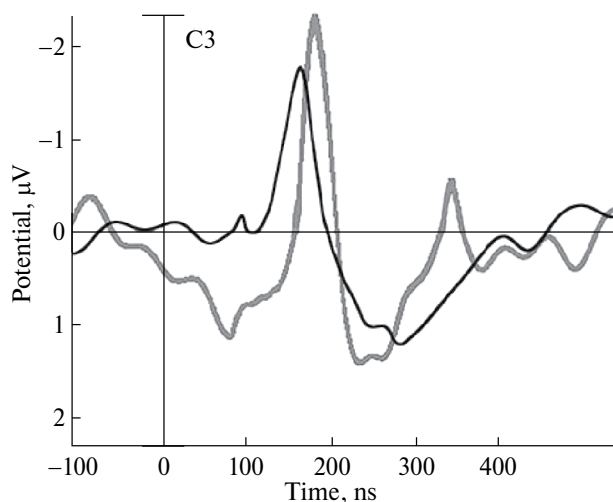


Рис. 4. ПЭ с одновременным уменьшением латентности и амплитуды волны N170 в левой центральной области у больных шизофренией. ВП на нейтральный стимул обозначен серой линией, ВП на эмоционально-значимый стимул – черной линией.

Если условно разделить восприятие на 3 этапа: первый, сенсорный или этап анализа физических параметров стимула, второй, информационный или этап синтеза информации о физических свойствах стимулов с информацией об его значимости, и третий – этап принятия когнитивного решения, то волна N170 является отражением второго, промежуточного этапа [11]. Наличие ПЭ в компоненте N170 указывает на патологию при шизофрении второго этапа, информационного синтеза, когда формируется субъективное восприятие стимула. При этом в ответ на значимые стимулы в норме усиливается корковая активация – уменьшается латентность и увеличивается амплитуда волны N170, а при шизофрении развивается патологическая реакция, которую мы назвали парадоксальным эффектом (ПЭ), когда оба параметра компонентов ВП или увеличиваются, или уменьшаются.

ПЭ в ВП у больных нельзя связать ни с процессом возбуждения, ни торможения, вероятно, это конфликт обоих механизмов. Данное anomальное состояние обусловлено нарушением синаптического прунинга, что отражается в ВП двумя типами проявлений. Первый – в виде одновременного уменьшения латентности и амплитуды, и второй – увеличение обоих этих параметров. ПЭ с уменьшением латентности и ам-

плитуды, вероятно, обусловлен меньшим количеством нейронов, активирующихся на стимул (снижение амплитуды), и уменьшением времени обработки информации за счет меньшего количества синапсов (уменьшение латентности) из-за избыточного прунинга в центральных областях коры. ПЭ с увеличением латентности и амплитуды объясняется большим количеством синапсов, вовлеченных в реакцию на стимул (увеличение амплитуды), что вызвано недостаточностью процесса элиминации во фронтальных отделах коры, однако время реакции (пиковая латентность) также увеличивается за счет количества активирующихся нейронов. Важно отметить, что указанные синапсы в силу патологического прунинга остаются функционально неполноценными, аберрантными, и, таким образом, речь идет как об изменении количества, так и качества синапсов [16].

Важно отметить, что процесс синаптического прунинга распространяется с затылочных областей, через центральные в передние, что, возможно, объясняется эволюционной и онтогенетической динамикой развития нервной системы [17].

Вероятно, у больных до возникновения психоза в центральных отделах коры присутствует избыточное количество синапсов, и к моменту, когда процесс прунинга запускается в лобных отделах, в центрально-теменных областях количество и функция синапсов уже нарушается. В это же время происходящий в лобных отделах процесс элиминации синапсов недостаточен, что в итоге приводит к неоднородности элиминации и синаптической негомогенности – то есть избытку синапсов в передних областях коры и недостатке – в центральных. Исходя из этого, мы предполагаем, что при шизофрении для условий возникновения первого психотического эпизода и преобладания в клинической картине продуктивных симптомов необходимо не только разное соотношение количества синапсов в передних и центральных отделах коры, но и присутствие аберрантных синапсов в передних областях. Эти синапсы в свою очередь в процессе течения заболевания также инактивируются при слабой элиминации, что в итоге приводит к уменьшению плотности серого вещества при шизофрении и преобладанию в клинической картине болезни негативных симптомов [18].

Обращает на себя внимание тот факт, что области коры, в которых при шизофрении развиваются ПЭ в слуховой и зрительной модальности, совпадают: в лобных областях это ПЭ с увеличением обоих параметров компонентов ВП, а в центральных и некоторых височных и париетальных областях – с уменьшением обоих этих параметров. Однако на зрительном анализаторе ПЭ выявляется позже, на волне P200 и P300, вероятно, из-за разницы физических особенностей раздражителя [19].

Следует отметить, что результаты нашего исследования могут быть связаны с результатами, полученными прежде другими авторами в биохимических и морфологических исследованиях мозга при шизофрении. Так, доминирующая в науке дофаминовая гипотеза предполагает нарушение баланса процессов возбуждения и торможения в нервной системе при шизофрении, что также находит отражение в наших результатах, а повышенная выработка дофамина может объясняться повышенным количеством синапсов во фронтальных отделах мозга или их аберрантным характером. Морфологические исследования мозга больных шизофренией *post mortem* дают информацию об увеличении размера желудочков и о повышенной плотности белого вещества в лобных областях, что может находить логичное объяснение через прирост наших результатов. Такие умозаключения, конечно, носят предположительный характер, но являются целью дальнейших междисциплинарных исследований.

Обнаружение ПЭ у больных параноидной шизофренией дает возможность подойти к анализу нарушений синаптической элиминации и описать её негомогенность, а также оценить неравномерность количественного и качественного распределения синапсов в коре головного мозга. Это позволяет наблюдать одновременно подтверждение гипотезы гиперконнективности в передних отделах коры по Feinberg [2] и гипотезы гипоконнективности в центральных областях по Friston, Frith [20], указывая на избы-

ток синапсов в передних и их дефицит в центральных областях мозга, и, таким образом, приводит к пониманию роли прунинга в возникновении аномальной связности и конфликта процессов возбуждения-торможения при шизофрении.

Отдельное внимание следует обратить на тот факт, что такое сочетание амплитуды и латентности не может наблюдаться в норме, в результате чего ПЭ можно рассматривать как биологический маркер заболевания, имеющий большое значение как для диагностики, так и в моделях предсказания риска развития данной патологии [21].

Поскольку больные в психозе, в отличие от нормы, продемонстрировали наличие ПЭ, можно утверждать, что гетерогенность процесса элиминации, формирующая синаптическую негомогенность в коре головного мозга, является обязательным условием для возникновения психоза. При этом распределение неоднородности элиминации таково, что количество синапсов в центральных областях коры мозга снижено, а в лобных – увеличено преимущественно за счет избыточных аберрантных синапсов.

Подавляющее большинство исследований, основанных на методе ВП, обнаруживает преобладание торможения в мозге при шизофрении, опираясь отдельно на показатели латентности, которые демонстрируют увеличение времени обработки информации или отдельно на уменьшение амплитуды, что также указывает на снижение активации [22–25]. В нашем исследовании был использован более строгий критерий и учитывались лишь те отведения, в которых отмечались статистически значимые отличия сразу на оба параметра – и латентности и амплитуды. Такой подход, ранее не применявшийся другими исследователями, позволил выявить неадекватное сочетание показателей амплитуды и латентности, то есть выявить конфликтную реакцию, которую нельзя отнести ни к процессу возбуждения, ни к процессу торможения. Таким образом, нами впервые был описан ПЭ, наблюдающийся в мозге при шизофрении.

На основании полученных данных были сделаны следующие выводы:

1. В норме реакция активации как на значимые, так и на нейтральные стимулы во всех областях коры, показавших статистически значимые отличия, больше, чем у больных шизофренией, что отражает нарушение активации коры при этом заболевании.
2. Парадоксальные эффекты в ответ на стимулы проявляются на слуховых ВП, так же, как и на зрительных и могут рассматриваться в качестве биологического маркера заболевания.
3. ПЭ с одновременным увеличением обоих параметров компонента ВП N170 (латентности и амплитуды) развиваются у больных шизофренией на значимые стимулы, по сравнению с нейтральными, в лобных областях.
4. ПЭ с уменьшением обоих параметров компонента ВП N170 на значимые стимулы развиваются у больных шизофренией в центральных областях коры.
5. Наблюдающаяся негомогенность синапсов в различных областях коры – дефицит в центральных областях коры и избыток синапсов с нарушенной функцией в лобных областях формирует конфликт процессов возбуждения и торможения и может провоцировать возникновение психоза у больных шизофренией, то есть может являться пусковым механизмом психоза.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

А. Ю. А.– регистрация ЭЭГ, обработка записей, статистическая обработка результатов, работа с источниками, работа по написанию статьи. Г. И. Р.– регистрация ЭЭГ, обработка записей, статистическая обработка результатов работа с источниками, работа по написанию статьи. В. Б. С.– регистрация ЭЭГ, обработка записей, статистическая обработка результатов работа с источниками, работа по написанию статьи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств Российского научного фонда (проект № 22–25–00706). Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены Комиссией по этике Института высшей нервной деятельности Российской академии наук, протокол № 1 от 24 января 2023 г.

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fatemi SH, Folsom TD* (2009) The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, Revisited. *Schizoph Bull* 35(3): 528–548.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn187>
2. *Feinberg I* (1982) Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 17(4): 319–334.
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90038-3](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90038-3)
3. *Beaumont JC, Dimond S* (1973) Brain disconnection and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 123: 661–662.
<https://doi.org/10.1192/bjp.123.661>
4. *Marenco S, Weinberger D* (2000) The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: Following a trail of evidence from cradle to grave. *Development and Psychopathol* 12(3): 501–527.
<https://doi.org/10.1017/S0954579400003138>
5. *Uhlhaas PJ, Singer W* (2012) Neuronal dynamics and neuropsychiatric disorders: toward a translational paradigm for dysfunctional large-scale Networks. *Neuron* 75(6): 963–980.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.004>
6. *Tononi G, Edelman GM* (1998) Consciousness and complexity. *Science* 282(5395): 1846–1851.
<https://doi.org/10.1126/science.282.5395.1846>
7. *Иваницкий АМ, Стрелец ВБ, Корсаков ИА* (1984) Информационные процессы мозга и психическая деятельность. М. Наука. [*Ivanitskiy AM, Strelets VB, Korsakov IA* (1984) Information processes of the brain and mental activity. М. Nauka. (In Russ)].
8. *Vogel EK, Luck SJ* (2000) The visual N1 component as an index of a discrimination process. *Psychophysiology* 37(2): 190–203.
<https://doi.org/10.1111/1469-8996.3720190>
9. *Busey TA, Vanderkolk JR* (2005) Behavioral and electrophysiological evidence for configural processing in fingerprint experts. *Vision Res* 45(4): 431–448
<https://doi.org/10.1016/j.visres.2004.08.021>
10. *Стрелец ВБ, Родионов ГИ, Нурбеков МК, Ушаков ВЛ, Архипов АЮ* (2021) Анализ парадоксальных нейрофизиологических реакций на разных этапах восприятия отрицательных эмоциональных стимулов у больных шизофренией. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 107(1): 119–132. [*Strelets VB, Rodionov GI, Nurbekov MK, Ushakov VL, Arkhipov AYU* (2021) Analysis of Paradoxical Neurophysiological Reactions at Different Stages of Perception of Negative Emotional Stimuli in Patients with Schizophrenia. *Russ J Physiol* 107(1): 119–132. (In Russ)].
<https://doi.org/10.31857/S086981392101012X>
11. *Иваницкий АМ* (1996) Мозговая основа субъективных переживаний: гипотеза информационного синтеза. *Журн высш нервн деятельн* 46(2): 241. [*Ivanitskiy AM* (1996) The brain basis of subjective experiences: the information synthesis hypothesis. *J Higher Nerv Activ* 46(2): 241. (In Russ)].

12. *Faust TE, Gunner G, Schafer DP* (2021) Mechanisms governing activity-dependent synaptic pruning in the developing mammalian CNS. *Nat Rev Neurosci* 22(11): 657–673.
<https://doi.org/10.1038/s41583-021-00507-y>
13. *Zecevic N, Bourgeois J-P, Rakic P* (1989) Changes in synaptic density in motor cortex of rhesus monkey during fetal and postnatal life. *Dev Brain Res* 50: 11–32.
14. *Uhlhaas PJ, Singer W* (2013) High-frequency oscillations and the neurobiology of schizophrenia. *Dialog Clin Neurosci* 15(3): 301–313.
<http://dx.doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.3/puhlhaas>
15. *Hochberg Y, Benjamini Y* (1990) More powerful procedures for multiple significance testing. *Statist Med* 9 (7): 811–818.
<https://doi.org/10.1002/sim.4780090710>
16. *Hunt MJ, Kopell NJ, Traub RD, Whittington MA* (2017) Aberrant network activity in schizophrenia. *Trends Neurosci* 40(6): 371–382.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.04.003>
17. *Somel M, Liu X, Khaitovich P* (2013) Human brain evolution: transcripts, metabolites and their regulators. *Nat Rev Neurosci* 14: 112–127.
<https://doi.org/10.1038/nrn3372>
18. *Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, Bullmore E, Fox PT* (2008) Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry* 64(9): 774–781.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.031>
19. *Folstein JR, Van Petten C* (2008) Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology* 45(1): 152–170.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00602.x>
20. *Friston, KJ, Frith CD* (1995) Schizophrenia: a disconnection syndrome. *Clin Neurosci* 3(2): 89–97.
21. *Carter JW, Schulsinger BA, Parnas J, Cannon T, Mednick SA* (2002) A Multivariate Prediction Model of Schizophrenia. *Schizophr Bull* 28(4): 649–682.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.a006971>
22. *Shagass C, Straumanis JJ Jr, Roemer RA, Amadeo M* (1977) Evoked potentials of schizophrenics in several sensory modalities. *Biol Psychiatry* 12(2): 221–235.
23. *Симонова НА, Гарак ЖВ, Зайцева ЮС, Шмуклер АБ* (2014) Нейрофизиологические механизмы нарушения зрительного восприятия при шизофрении. *Социал клин психиатр* 24(1): 81–89. [*Symonova NA, Garakh JV, Zaytseva YuS, Shmukler AB* (2014) Neurophysiological mechanisms of visual perception violation in schizophrenia. *Social Klin Psihiatr* 24(1): 81–89. (In Russ)].
24. *Алфимова МВ, Лебедева ИС, Томышев АН, Ахадов ТА, Семенова НА, Помыткин АН, Каледда ВГ* (2016) Вербальная беглость на начальных этапах шизофрении: структурные и нейрофизиологические корреляты. *Социал клин психиатр* 4: 5–11. [*Alfimova MV, Lebedeva IS, Tomishev AN, Ahadov TA, Semenova NA, Pomytkin AN, Kaleda VG* (2016) Verbal fluency in early schizophrenia stages: structural and neurophysiological correlates. *Social Klin Psihiatr* 4: 5–11. (In Russ)].
25. *Бочкарев ВК, Солнцева СВ, Киренская АВ, Ткаченко АА* (2020) Сравнительное исследование характеристик волны P300 и вызванного тета-ритма при шизофрении и расстройствах личности. *Журн неврол психиатр им. СС Корсакова* 120 (3): 41–47. [*Bochkarev VK, Solnceva SV, Kirenskaia AV, Tkachenko AA* (2020) A comparative study of the P300 wave and evoked theta-rhythm in schizophrenia and personality disorders. *SS Korsakov J Neurol Psychiatr* 120(3): 41–47. (In Russ)].
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012003141>

Disturbances of the Process of Synaptic Elimination and its Reflection in the Wave N170 of Auditory Evoked Potential (AEP) in First Psychotic Episode of Paranoid Schizophrenia

A. Ju. Arkhipov^{a,*,} G. I. Rodionov^{a,*}, and V. B. Strelets^a

^aInstitute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia

**e-mail: sooperego@ya.ru*

The reaction of cortical structures of different significance (associated with delusions and hallucination and neutral ones) was studied. The work was conducted in patients with paranoid schizophrenia and normal control (24 patients with paranoid schizophrenia, 15 controls). In patients in frontal areas paradox effect (PE) in AEPs with the increase of both parameters of N170 component was revealed. In central and temporal areas PEs were found in N170 component with the decrease of both parameters of this component. These results point to the "conflict" between the processes of excitation and inhibition in schizophrenia. In schizophrenia patients PEs were revealed in auditory and visual modalities (EVPs and VEPs) on the N170 wave with the unidirectional shifts (increase and decrease) of both parameters in the same cortical areas in AEPs and VEPs. It is supposed that ERP disturbances revealed in patients with schizophrenia are due to the pathology of the synaptic pruning causing the imbalance of excitation-inhibition and leading to the psychosis onset.

Keywords: schizophrenia; auditory evoked potential; pruning