

УДК 616.89-008:616.831-073.7

О. И. Осокина, Б. Б. Ивнев, Г. Г. Пуятин
**СТРУКТУРА ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ИХ ОСОБЕННОСТИ
 ПРИ НЕКОТОРЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ**
(обзор проблемы)

О. І. Осокіна, Б. Б. Івнев, Г. Г. Пуятин
Структура викликаних потенціалів головного мозку та їх особливості при деяких психічних розладах
(огляд проблеми)

O. I. Osokina, B. B. Ivnyev, G. G. Putyatina
Structure of the brain evoked potentials and their peculiarities in some mental disorders
(review)

В статье проводится детальный анализ структуры вызванных потенциалов головного мозга слуховой и зрительной модальностей. Авторами показано время появления компонентов вызванных потенциалов и возможные механизмы их формирования. Отмечено важное значение использования метода вызванных потенциалов головного мозга для изучения психических расстройств. В статье также сделан обзор литературных источников, касающихся вызванных потенциалов у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом, включая собственные исследования авторов. Сделан вывод о том, что электрофизиологические изменения носят неспецифический характер при различных психических расстройствах и результаты, представленные в различных исследованиях довольно противоречивы. Это делает необходимым продолжение исследований в данном направлении.

Ключевые слова: вызванные потенциалы головного мозга, первый эпизод психоза, шизофрения

У статті проводиться детальний аналіз структури викликаних потенціалів головного мозку слухової і зорової модальностей. Авторами показано час появи компонентів викликаних потенціалів і можливі механізми їх формування. У статті автори наголошують важливе значення використання методу викликаних потенціалів головного мозку для вивчення психічних розладів. Також зроблено огляд літературних джерел, які стосуються викликаних потенціалів у хворих на шизофренію з першим психотичним епізодом, включаючи власні дослідження авторів. Зроблено висновок про те, що електрофізіологічні зміни мають неспецифічний характер при різних психічних розладах і результати, які наведено в різних дослідженнях, досить суперечливі. Це робить необхідним продовження досліджень в цьому напрямку.

Ключові слова: викликані потенціали головного мозку, перший епізод психозу, шизофренія

The article is given a detailed analysis of the structure of the brain evoked potentials auditory and visual modalities. The authors have shown the time of appearance of components evoked potentials and possible mechanisms of their formation. The authors noted the importance of using the method of evoked potentials to study psychiatric disorders. The article is also provided an overview of the literature that concerns evoked potentials in patients with first psychotic episode in schizophrenia patients, including the authors own research. It is concluded that electrophysiological changes are nonspecific in various psychiatric disorders, and the results are presented in various studies are contradictory. This makes it necessary to continue research in this direction.

Keywords: the brain evoked potentials, first psychotic episode, schizophrenia

Под фоновой электроэнцефалограммой понимают колебания электрической активности головного мозга, которые регистрируются на неповрежденной коже головы. Колебания потенциала, возникающие в ответ на раздражение рецепторов, периферических нервов, сенсорных трактов или ядер других сенсорных структур, называют вызванными потенциалами (ВП) [1]. В настоящее время метод ВП мозга находит все более широкое применение в клинической практике как метод, позволяющий получить объективную информацию о состоянии различных сенсорных систем, причем не только периферических звеньев, но и центральных. Исследование ВП мозга основано на регистрации электрических ответов мозга как на экзогенные события, такие, как подача внешнего стимула — зрительного, слухового, тактильного, так и на эндогенные события, связанные с ожиданием, опознанием, принятием решения и инициацией двигательного ответа [2].

ВП головного мозга представляют собой массовую электрическую реакцию, возникающую в нервной ткани в ответ на определенное афферентное раздражение. Научная ценность анализа ВП заключается в том, что этот метод дает возможность получить интегральное представление о процессах, происходящих в достаточно большой группе функционально связанных нервных клеток при поступлении к ним афферентного импульса [1]. ВП головного мозга позволяют исследовать мозговую

электрическую активность во время когнитивной обработки информации [3].

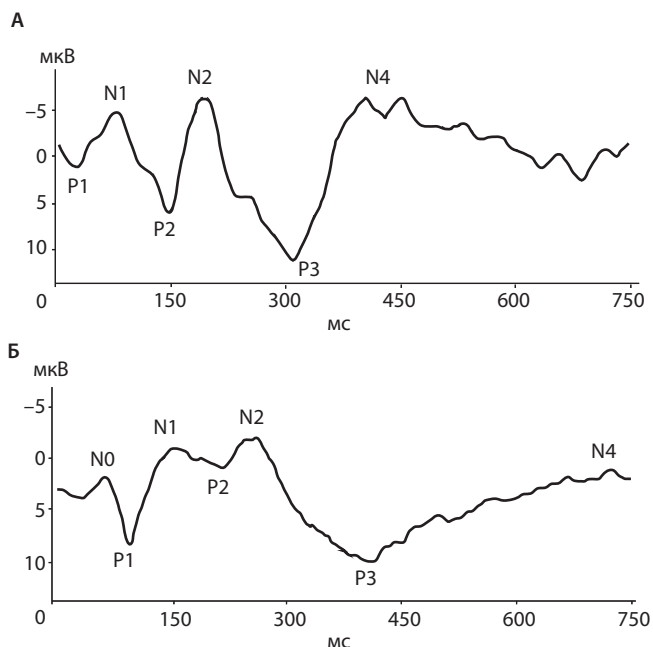
Выделяют первичные и вторичные вызванные ответы мозга. Первичным ответом называют фокальный потенциал, возникающий в первой сенсорной проекционной зоне коры головного мозга в ответ на раздражение рецепторов стимулом соответствующей модальности. К вторичным ответам относят различные фокальные электрические реакции, формирующиеся в других областях коры головного мозга при раздражении стимулом, модальность которого не адекватна для данной зоны. Функционально вторичные ответы отражают процессы, связанные с передачей возбуждения от первичных проекционных зон до ассоциативных, а также с рабочей настройкой корковых нейронов путем изменения их возбудимости [4]. Более поздние исследования показали, что некоторые ранние компоненты ВП мозга (60—100 мс) возникают из подкорковых структур ассоциативной коры, а в состав поздних компонентов могут входить потенциалы, возникающие в модально-специфических корковых зонах [1]. С учетом того, что в результате стимуляции в проекционную зону коры поступает не синхронный афферентный импульс, а дисперсный поток импульсов, происходит возбуждение нейронов всех слоев коры. Неодновременное затрагивание нейронов с разными латентными периодами возбуждения приводит к формированию сложной картины на поверхности коры, модулированной позитивными и негативными колебаниями, которые генерируют нейроны разных кортикальных слоев. Таким образом, позитивные

и негативные компоненты ВП отражают сложные процессы внутрикорковых взаимодействий. Еще более сложен механизм генерирования поздних, медленно протекающих компонентов ВП мозга. Большая продолжительность этих компонентов (150—300 мс), а также большое количество нейронов, задействованных в их генерировании, указывают на их дендритное происхождение [2, 4].

В зависимости от модальности стимула, выделяют зрительные, слуховые, соматосенсорные и другие виды ВП. В связи с тем, что в настоящем исследовании изучаются ВП зрительной и слуховой модальностей, в обзоре будет рассматриваться структура вызванных ответов только на эти виды стимулов.

В зависимости от времени латентного периода, выделяют также коротковолновые, средневолновые и длинноволновые ВП. Первые два вида ВП имеют экстракортикальное (подкорковое) происхождение и генерируются в первые 10—50 мс после предъявления стимула. В настоящем исследовании основную информационную нагрузку несут длинноволновые (корковые) ВП, имеющие латентный период более 50 мс, поэтому им и будет посвящен обзор. Выделение среди длинноволновых ВП «собственно эндогенных» в значительной степени искусственно, и связано с их меньшей степенью специфичности, что позволяет давать им единую характеристику, как на зрительную, так и на слуховую стимуляции.

Схематично компоненты ВП головного мозга представлены на рисунке. Среди представленных к ранним («экзогенным») компонентам относят P1, N1 и P2, а к поздним («собственно эндогенным») — те, которые регистрируются с 200 мс, а именно — N2, P3 и N4. Именно поздние длинноволновые компоненты представляют для настоящего исследования особый интерес, так как отражают активность структур мозга, участвующих в когнитивной обработке информации.



Слуховые (А) и зрительные (Б) ВП мозга на значимый стимул при реализации сенсомоторной реакции (oddball)

Рассмотрим ранние («экзогенные») длинноволновые ВП мозга отдельно для слуховой и зрительной модальностей.

Наиболее ранний компонент слуховых ВП мозга — P1 (P50), появляющийся в диапазоне от 70 мс, отражает сенсорную регистрацию информации и зависит от характера стимуляции, качества стимула и способа стимуляции. Его источник расположен с двух сторон в окципито-темпоральных областях мозга. Имеются указания на причастность ретикулярной формации ствола мозга к генерации волны P1, а также значительную роль холинергической медиаторной системы [1].

Один из ранних длинноволновых компонентов ВП мозга — N1, выявляющийся в диапазоне 100—120 мс после предъявления слухового стимула, генерируется нейронами первичной слуховой коры, а также с участием ретикулярной формации среднего мозга, медиального и дорзального таламуса, стриатума и лимбической системы. В пользу этого говорит тот факт, что на амплитуду N1 существенное влияние оказывает степень активации сознания. Отмечается взаимосвязь компонентов P1 и N1 с селективным вниманием [5].

Комплекс N1P2 отражает сознательное выявление любого изменения звуков окружающей среды. Считается, что этот показатель можно использовать для того, чтобы измерить порог практически любых изменений звукового сигнала, таких, как локализация источника звука, его громкость и высота [1]. Есть указания, что компоненты N1 и P2 обусловлены нейрональной активностью, идущей через синхронизирующие ядра таламуса [6], а в генерации комплекса N1P2 принимают участие серотонинергические системы мозга, которые модулируют первичную слуховую кору. Комплекс P1N1P2 формирует так называемую V-волну [2], которая является собственно ответом слуховой коры на стимул, отражая процесс восприятия. При действии седативных препаратов амплитуда V-волны снижается и, напротив, повышается при регистрации вызванной активности в фазу глубокого сна [7].

Позитивный длинноволновой компонент P1 (P100), возникающий в течение 100—140 мс после зрительного стимула, является самым высокоамплитудным компонентом зрительных ВП и генерируется в стриарной коре [8]. Отмечается чувствительность амплитуды этого компонента, регистрируемого в затылочных областях, к изменению уровня внимания на зрительные стимулы [1].

Негативный компонент N1 регистрируется в диапазоне 130—180 мс после предъявления зрительного стимула, отражает промежуточные механизмы дифференцированного внимания и зависит от процесса перцепции [9], а роль дифференцированного внимания заключается в стабилизации деятельности корковых структур, вовлеченных в решение поведенческой задачи [10]. Предполагается, что N1 генерируется ассоциативной областью зрительного анализатора [2].

Ранний позитивный компонент P2 генерируется через 200—250 мс после предъявления зрительного стимула и отражает изменение уровня внимания. Генерация этого компонента осуществляется преимущественно неспецифическими структурами таламуса и ствола мозга [8]. Отмечается, что в формировании компонентов N1 и P2 на стимуляцию значительную роль играют ГАМК-ергические механизмы [11].

Длинноволновые «эндогенные» вызванные потенциалы являются индикатором электрических процессов работы мозга, связанных с восприятием и переработкой информации, включающими распознавание стимулов, запоминание, процессы мышления, связанные с принятием решения относительно поставленной когнитивной задачи. С точки зрения нейропсихологии, существует

три блока реализации когнитивных функций: энергетический блок, представленный стволовыми структурами мозга, центральные области восприятия и последующей переработки информации, расположенные в ассоциативных областях мозга, медиальных отделах височных и лобных долей, и блок программирования, ответственный за принятие решения с участием лобных долей мозга [12]. Электрофизиологическими эквивалентами функционирования указанных систем являются длинноволновые «эндогенные» ВП мозга, которые отражают перцептивные, перцептивно-центральные и центральные этапы обработки информации [13]. Попытки связать эндогенные компоненты (N2, P300 и N4) с конкретными психическими функциями не привели к успеху, однако, их зависимость от когнитивной деятельности и ее стадии, процессов внимания, обучения, памяти, мышления — не вызывает сомнений. Эндогенные ВП отражают селективность тех или иных структур на определенных стадиях когнитивного процесса, но они не несут какой-либо специфической информации о характере когнитивных функций.

Компонент N2 на слуховой стимул (диапазон 200—350 мс) отражает процессы активного внимания и его функцию избирательности, а также процесс распознавания стимула и сличение его с энграммами памяти. Компонент N2 на зрительный стимул генерируется в диапазоне 160—200 мс и, помимо вышеназванной функции, принимает участие в восприятии движения [1].

Поздний, позитивный компонент P300, который генерируется в интервале 300—400 мс (в среднем около 350 мс), наиболее тесно связан с когнитивными процессами восприятия и внимания [14]. P300 в большей степени отображает функцию контроля внимания, памяти и характеризует ассоциативные процессы, связанные с процессом окончательного принятия решения в ответ на стимуляцию извне, и запуска/незапуска моторной реакции (нажатие кнопки). При правильном решении поставленной задачи отмечается увеличение амплитуды и укорочение латентного периода компонентов N2 и P300, по сравнению с неправильным решением. Основными структурами, отвечающими за генерацию P300, являются гиппокамп, лобная доля, теменная область коры больших полушарий, субкортикальные структуры и ядра таламуса. Выделяют 7 субкомпонентов P300. Три из них отображают новизну стимула. Максимальные амплитуды этих компонентов расположены в левой медиальной фронтальной зоне, левой парието-окципитальной и правой центрально-фронтальной зонах скальпа. Четвертый связывают с принятием решения и прочностью энграмм, его амплитуды регистрируются в левых центральных областях. Оставшиеся три субкомпонента связаны с общими процессами узнавания. Их максимальные амплитуды распределяются в правой и центральной фронтальной областях. Эти факты указывают на сложную циркуляцию возбуждения между пространственно распределенными в коре головного мозга популяциями нейронов, участвующих в дифференцировании сенсорной информации при включении механизмов эпизодической памяти [15].

Компонент N4, появляющийся на 400 мс после активного распознавания сигнального стимула, также принимает участие в процессе принятия решения, а также отражает оценку пациентом правильности принятого решения. При правильном распознавании стимула амплитуда N4 увеличивается. Однако по данным некоторых исследований, процесс выбора и принятия решения начинается уже на уровне компонента P200 [1].

Таким образом, у здоровых испытуемых в ответ на значимый стимул кроме V-волны (P1N1P2) — собственно процесса восприятия и отбора значимого стимула, на следующем этапе происходит его первичное опознание и классификация стимулов (интервал N2P2). Пик волны N2 обозначает правильность опознавания, а крутизна и длительность комплекса N2P3 определяются уровнем оперативной памяти у испытуемого. Окончательная идентификация (распознавание) стимула, запоминание его, а также сравнение его с образцом в памяти и принятие решения в отношении связанного с ним действия отражены позитивной волной P300. Процесс принятия решения, а также оценка правильности этого решения связаны с интервалом P3N4.

Сенсомоторная реакция (СМР) включает в себя такие стадии обработки информации как восприятие сенсорного сигнала, опознание его, т. е. сравнение его характеристик с имеющимися в памяти образцами, и принятие конкретного решения. При этом решение может либо реализоваться, либо нет в виде моторной реакции. Результат зависит от контекста когнитивной задачи, которую выполняет испытуемый, совокупности афферентных сигналов, поступающих из окружающей среды и, в значительной степени, от interoцептивных полей. В случае запуска моторной реакции осуществляется контроль ее эффективности с возможной дальнейшей коррекцией. Каждый этап этого процесса влияет на конечный результат действия и, возможно, изменяется под влиянием болезни. Модальность стимула, являющаяся пусковым сигналом СМР, вносит свой вклад в модификацию как времени и коррекции ее реализации, так и связанных с ней вызванных ответов мозга [1].

Важное значение в психопатологии имеет применение методики когнитивных ВП для исследования и объективизации различных психиатрических расстройств. Однако подобные исследования на данный момент немногочисленны, их данные достаточно противоречивы, и диагностическая ценность данной методики для оценки этих нарушений не установлена. На процессы восприятия, опознания, дифференциации и удержания в памяти стимулов оказывает влияние уровень когнитивного функционирования, а также эмоциональное состояние, что находит отражение в изменении различных параметров ВП мозга. Когнитивные нарушения имеют место при таких заболеваниях, как шизофрения и деменция, а нарушения в эмоциональной сфере являются составной частью депрессий, невротических, тревожных и связанных со стрессом расстройств, биполярного аффективного расстройства [16].

Так, ряд авторов, исследовавших депрессию, выявили изменения слуховых когнитивных ВП у пациентов с большой апато-меланхолической депрессией [5], а также при депрессии с психотическими симптомами (снижение амплитуды волны P300 в левой височно-центральной области, а также увеличение латентного времени волны P300). При этом, по одним данным, у пациентов с депрессией без психотических симптомов не было найдено никаких отклонений [17], по другим — имело место увеличение латентного периода P300 [18].

У пациентов с генерализованным тревожным расстройством наблюдается снижение амплитуды компонента P300, а у испытуемых без клинически выраженного тревожного расстройства, но имеющих тенденцию к тревожности по шкале Спилбергера, было отмечено увеличение амплитуды этого потенциала [19, 20].

При obsесивно-компульсивних расстройтвах усложнение задания приводит к уменьшению латентности волн P300 и N200, что, по мнению авторов, является специфичным для данных расстройств [20, 21].

В ряде исследований также было отмечено снижение уровня внимания у больных с посттравматическим стрессовым расстройством, что проявлялось снижением амплитуды и увеличением латентности P300 по сравнению с контрольной группой [22, 23].

Увеличение латентности P300 и уменьшение его амплитуды было зарегистрировано при болезни Альцгеймера [24]. Выявлена также значительная обратная корреляция между значением шкалы MMSE и латентностью компонента P300 [25].

Анализ литературного обзора исследований последних лет показал достаточно противоречивые данные относительно особенностей когнитивных ВП мозга у больных шизофренией. Большая часть авторов считают снижение амплитуды компонента P300, особенно получаемого с левой височной области, наиболее частой физиологической находкой при шизофрении, или же снижение амплитуды P300 с центральных областей (по средней линии) [26—28]. Однако остается до конца не ясным, являются ли данные изменения специфичными именно для шизофрении и обусловлены ли они хроническим течением заболевания, лечением нейролептиками или эти изменения появляются сразу при дебюте заболевания [16]. По некоторым данным, основным биологическим маркером этих расстройств является снижение амплитуды P300 слуховой модальности (на 54—58 % [29] в левой височной [30, 31] или височно-теменной областях [32, 33]). Эти изменения свидетельствуют о нарушении когнитивной обработки информации при участии процессов мышления, внимания и памяти у пациентов. Однако, по данным других исследователей [34, 35], эти нейрофизиологические изменения наблюдаются не у всех пациентов, зависят от тяжести патологического процесса и нарушения когнитивных функций, поэтому в большей степени могут считаться маркерами тяжести клинического состояния, а не маркерами болезни.

По результатам других исследований, снижение амплитуды слуховых P300 являлось биологическим предиктором уязвимости к психозу [27, 28], так как обнаруживалось у лиц группы риска развития психоза, заболевших в будущем, а также выявлялось в продромальную фазу болезни [36].

Исследования зависимости амплитуды слуховых P300 от клинической структуры синдрома отличались противоречивыми результатами. Большая часть исследователей [37—39] отмечала обратную пропорциональность между величиной амплитуды слуховых P300 и тяжестью позитивных симптомов и отсутствием зависимости амплитуды от выраженности негативных симптомов болезни. В то же время, другие авторы [40] отмечали наличие обратной корреляционной зависимости между амплитудой слуховых P300 и тяжестью негативных симптомов болезни.

В недавних исследованиях, посвященных изучению ВП у 68 больных с манифестными эндогенными приступами юношеского возраста, было установлено, что в отличие от здоровых лиц, в группе с преобладанием кататонических расстройств было увеличение латентности N200 (с вовлечением лобно-височно-центральных зон), но при этом амплитудные параметры компонента P300 были изменены в меньшей степени; в группе больных с преобладанием галлюцинаторно-бредовой симптоматики были отмечены наиболее локализованные аномалии по латентному периоду компонента P300 (с вовлечением

височно-лобно-центральных зон с правополушарной асимметрией); в группе больных с преобладанием аффективно-бредовой симптоматики в большей степени, чем в других группах, были выражены аномалии P300 [41].

Ряд авторов [38, 42] выделяли в качестве значимого маркера не только амплитуду слуховых P300, но и время латентного периода этого компонента, отмечая прямую зависимость между увеличением латентности и тяжестью клинических нарушений.

Исследования компонента P300 зрительной модальности в литературе малочисленны и дискутабельны. Одни исследователи рассматривали зрительные P300 в качестве маркера уязвимости к болезни [43], другие относили его к маркеру клинического состояния [44]. По данным некоторых авторов [45, 46], негативная симптоматика была отражена в слуховых P300, а позитивная — в P300 зрительной модальности.

Исследования других нейрофизиологических компонентов ВП при впервые диагностированной шизофрении и психозах шизофренического спектра немногочисленны. По одним данным [47], они достоверно не отличались при их сравнении у больных и здоровых людей, но некоторые авторы находили корреляционную зависимость между снижением амплитуды слуховых P200 и выраженностью негативной симптоматики [48], а также дефицитом компонента N100 [49], N200 [50] и компонента P50 [51].

По результатам недавнего исследования [52], электрофизиологические маркеры оценки клинического состояния больных с первым психотическим эпизодом (ПЭП) характеризуются снижением амплитуд и увеличением латентностей зрительных N200, P300 и N400 вызванных ответов мозга: тяжесть ПЭП по шкале PANSS корреляционно связана ($r = 0,317$) с амплитудой зрительных N200, латентностей зрительных N400 ($r = 0,388$) и амплитудой указанного компонента ($r = -0,292$). Выраженность позитивных симптомов коррелирует с латентным периодом зрительных P300 ($r = 0,352$) и N400 ($r = 0,49$), с амплитудой зрительных N200 ($r = 0,342$) и с временем SMP при зрительной стимуляции ($r = 0,354$). Выраженность негативных симптомов болезни связана с увеличением продолжительности комплекса зрительных P2N2 ($r = 0,356$ и $r = 0,292$ соответственно).

Нарушение нейрокогнитивного функционирования у пациентов с ПЭП проявляется в замедлении скорости и повышенной истощаемости когнитивных психических процессов, трудности сосредоточения внимания, запоминания и извлечения информации из памяти, затруднениях в понимании намерений других людей. Нейрофизиологическими коррелятами указанных нарушений выступают увеличение ($p < 0,05$) латентностей зрительных N100, P200, N200, P300 и N400 и уменьшение ($p < 0,05$) амплитуд зрительных P200, N200 и N400 ВП мозга, а также увеличение времени SMP на слуховую ($p < 0,001$) и зрительную ($p < 0,05$) стимуляции, что свидетельствует об искажении у больных с ПЭП путей обработки головным мозгом поступающей информации [42].

На конфигурацию когнитивных ВП головного мозга наибольшее влияние оказывают возраст начала продромального периода болезни и его длительность, возраст появления ПЭП и уровень функционирования пациентов в преморбидном периоде, что отражено в изменении амплитудно-временных параметров слуховых и зрительных P100, слуховых P300 и зрительных N400 при 50 %-ной стимуляции. Аномалии когнитивных ВП мозга сильнее выражены при большем возрасте начала продромального периода психоза (уменьшается амплитуда

зрительных P100, $r = -0,303$, увеличивается его латентный период, $r = 0,394$, сглаживается амплитуда слуховых N400, $r = 0,352$, во всех случаях $p < 0,05$); в большем возрасте манифестации ПЭП (уменьшаются амплитуды зрительных P100, $r = -0,368$ и слуховых N400, $r = 0,313$, увеличиваются латентности слуховых P300 при 20 %- и 50 %-ных стимуляциях ($r = 0,379$ и $r = 0,333$ соответственно, во всех случаях $p < 0,05$); в случаях более продолжительного продромального периода болезни и более низкого уровня преморбидного функционирования пациентов (увеличивается латентность слуховых P100 — $r = 0,406$ и $r = 0,366$ соответственно, $p < 0,05$). Указанные нарушения свидетельствуют о наличии искажений в процессе регистрации пациентами слуховой и зрительной информации, меньшей вероятности правильного распознавания стимулов, нарушения процессов классификации, выбора, принятия решения и оценки его правильности [53].

Таким образом, проведенный литературный обзор показал информативность использования метода ВП головного мозга при изучении когнитивных процессов у здоровых людей и лиц, имеющих когнитивный дефицит. В то же время, электрофизиологические изменения носят неспецифический характер при различных нозологиях, а при ряде психических расстройств данные исследований довольно противоречивы. В силу этого пока еще не представляется возможным использование изменений ВП мозга в качестве маркеров шизофрении или другой психической патологии, так же как и включение данных электрофизиологического исследования в ряд критериев МКБ-10.

Список литературы

1. Снегір А. Г. Модифікація сенсо-моторних реакцій і зв'язаних з ними викликаних потенціалів мозку при нормальному та патологічному старінні : дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.03 «Нормальна фізіологія» / Снегір Андрій Гарійович. — Донецьк, 2003. — 206 с.
2. Гнездицкий В. В. Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике / В. В. Гнездицкий. — М. : НМФ МБН, 2001. — 474 с.
3. Muller T. J. The neurophysiological meaning of auditory P300 in subtypes of schizophrenia / T. J. Muller, P. Kalus, W. K. Strik // *World J. Biol. Psychiatry*. — 2001. — Vol. 2. — № 1. — P. 9—17.
4. Волошин М. Я. Электрофизиологические методы исследования головного мозга в эксперименте / М. Я. Волошин. — К. : Наукова думка, 1987. — 192 с.
5. Auditory event-related potentials in 50 melancholic patients: increased N100, N200 and P300 latencies and diminished P300 amplitude / M. Urretavizcaya, I. Moreno, L. Benlloch [et al.] // *J. Affect. Disord.* — 2003. — Vol. 74. — P. 293—297.
6. Auditory-evoked potentials as indicator of brain serotonergic activity — first evidence in behaving cats / G. Juckel, M. Molnr, U. Hegerl [et al.] // *Biol. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 41. — № 12. — P. 1181—1195.
7. Arehole S. A preliminary study of the relationship between long latency response and learning disorder / S. Arehole // *Br. J. Audiol.* — 1995. — Vol. 29. — № 6. — P. 295—298.
8. Patel S. H. Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential / S. H. Patel, P. N. Azzam // *Int. J. Med. Sci.* — 2000. — Vol. 5. — № 2. — P. 147—154.
9. Effects of involuntary auditory attention on visual task performance and brain activity / K. Alho, C. Escera, R. Dhaz [et al.] // *Neuroreport*. — 1997. — Vol. 8. — № 15. — P. 3233—3237.
10. Стабілізація коркових вызваних потенціалів при избирательном визуальном внимании / [И. Н. Крылов, И. Н. Шуваев, Д. А. Третьяков и др.] // *Журн. высш. нерв. деят. им. И. П. Павлова*. — 1998. — Т. 48. — № 6. — С. 926—935.
11. Hetzler B. E. THIP, a selective gamma-aminobutyric acid receptor agonist, alters flash-evoked potentials in rats / B. E. Hetzler, H. L. Zeisset // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1997. — Vol. 58. — № 4. — P. 923—932.
12. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии / А. Р. Лурия. — М. : Медицина, 1976. — 263 с.
13. Kok A. Event-related-potential (ERP) reflections of mental resources: a review and synthesis / A. Kok // *Biol. Psychol.* — 1997. — Vol. 45. — № 1—3. — P. 19—56.
14. Коберская Н. Н. Когнитивный потенциал P300 / Н. Н. Коберская // *Неврологический журнал*. — 2003. — № 6. — С. 34—42.
15. The Northwick Park Study of First episodes of schizophrenia. II. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment / T. J. Crow, J. F. MacMillan, A. L. Johnson [et al.] // *British J. of Psychiatry*. — 1986. — Vol. 148. — P. 120—127.
16. Алешина Е. Д. Когнитивный вызванный потенциал P300: методика, опыт применения, клиническое значение / Е. Д. Алешина, Н. Н. Коберская, И. В. Дамулин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2009. — Т. 109. — № 8. — С. 77—84.
17. Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude / E. Vandoolaeghe, F. van Hunsel, D. Nuyten [et al.] // *J. Affect. Disord.* — 1998. — Vol. 48. — P. 105—113.
18. Affective and psychotic symptoms relate to different types of P300 alteration in depressive disorder / O. Kaustio, J. Partanen, M. Valkonen-Korhonen [et al.] // *Ibid.* — 2002. — Vol. 71. — P. 43—50.
19. Boudarene M. Stress, anxiety and event related potentials / M. Boudarene, M. Timsit-Berthier // *Encephale*. — 1997. — Vol. 23. — P. 237—250.
20. P300 event-related potentials and cognitive function in social phobia / G. Sachs, P. Anderer, N. Margreiter [et al.] // *Psychiat. Res.* — 2004. — Vol. 131. — P. 249—261.
21. Event-related potentials in patients with obsessive-compulsive disorder / A. Miyata, H. Matsunaga, N. Kiriike [et al.] // *Psychiat. Clin. Neurosci.* — 1998. — Vol. 52. — P. 513—518.
22. Association between lower P300 amplitude and smaller anterior cingulate cortex volume in patients with posttraumatic stress disorder: a study of victims of Tokyo subway sarin attack / T. Araki, K. Kasai, H. Yamasue [et al.] // *Neuroimag.* — 2005. — Vol. 25. — P. 43—50.
23. Event-related potential dysfunction in posttraumatic stress disorder: the role of numbing / K. L. Felmingham, R. A. Bryant, C. Kendall [et al.] // *Psychiat. Res.* — 2002. — Vol. 109. — P. 171—179.
24. Comparative multiresolution wavelet analysis of ERP spectral bands using an ensemble of classifiers approach for early diagnosis of Alzheimer's disease / R. Polikar, A. Topalis, D. Green [et al.] // *Comput. Biol. Med.* — 2007. — Vol. 37. — P. 542—558.
25. Event-related evoked potential P300 in frontotemporal dementia / A. Jimenez-Escrig, J. Fernandez-Lorente, A. Herrero [et al.] // *Dementia Ger. Cognit. Dis.* — 2002. — Vol. 13. — P. 27—32.
26. Tripartite relationship among P300, clinical features and brain structure in neuroleptic-naïve schizophrenia / K. Y. Hoshino, S. Takeuchi, E. Jodo [et al.] // *Psychiat. Clin. Neurosci.* — 2005. — Vol. 59. — P. 410—417.
27. Abnormal P300 in people with high risk of developing psychosis / E. Bramon, M. Shaikh, M. Broome [et al.] // *Neuroimage*. — 2008. — Vol. 41. — № 2. — P. 553—560.
28. Reduced parietal P300 amplitude is associated with an increased risk for a first psychotic episode / M. J. van Tricht, D. H. Nieman, J. H. Koelman [et al.] // *Biol Psychiatry*. — 2010. — Vol. 68. — № 7. — P. 642—648.
29. Event-related potentials and genetic risk for schizophrenia / G. Winterer, M. F. Egan, T. Rädler [et al.] // *Ibid.* — 2001. — Vol. 15. — № 6. — P. 407—417.
30. Mathalon D. H. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study / D. H. Mathalon, J. M. Ford, A. Pfefferbaum // *Ibid.* — 2000. — Vol. 47. — № 5. — P. 434—449.
31. Clinical correlations of auditory P200 topography and left temporo-central deficits in schizophrenia: a preliminary study / M. E. Shenton, S. F. Faux, R. W. McCarley [et al.] // *J. Psychiat. Res.* — 1989. — Vol. 23. — № 1. — P. 13—34.
32. P300 alterations in schizophrenic patients experiencing auditory hallucinations / C. Papageorgiou, P. Oulis, C. Vasios [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2004. — Vol. 14. — № 3. — P. 227—236.
33. Abnormalities of auditory P300 cortical current density in patients with schizophrenia using high density recording / J. Wang, K. Hiramatsu, H. Hokama [et al.] // *Int. J. Psychophysiol.* — 2003. — Vol. 47. — № 3. — P. 243—253.
34. Auditory P300 amplitude as a state marker for positive symptoms in schizophrenia: cross-sectional and retrospective

longitudinal studies / M. Higashima, T. Nagasawa, Y. Kawasaki [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2003. — Vol. 59. — № 2 — 3. — P. 147—157.

35. P300 amplitude over temporal regions in schizophrenia / A. Iwanami, N. Kato, K. Kasai [et al.] // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2002. — Vol. 252. — № 1. — P. 1—7.

36. Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia / S. Ozgurudal, Y. Gudlowski, H. Witthaus [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2008. — Vol. 105. — № 1 — 3. — P. 272—278.

37. Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia / O. van der Stelt, J. Frye, J. A. Lieberman [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 61. — № 3. — P. 237—248.

38. P300 слуховые вызванные потенциалы при шизофрении / И. С. Лебедева, В. А. Орлова, В. Г. Каледа [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* — 2000. — Т. 100. — № 11. — С. 47—49.

39. Automatic sensory information processing abnormalities across the illness course of schizophrenia / C. Janshan, K. S. Cadenhead, A. J. Rissling [et al.] // *Psychol. Med.* — 2012. — Vol. 42. — № 1. — P. 85—97.

40. Sensitivity of late-latency auditory and somatosensory evoked potentials to threat of electric shock and the sedative drugs diazepam and diphenhydramine in human volunteers / J. C. Scaife, J. Groves, R. W. Langley [et al.] // *J. Psychopharmacol.* — 2006. — Vol. 20. — № 4. — P. 485—495.

41. Каледа В. Г. Первый приступ юношеского эндогенного психоза (клинико-психопатологическое, клинико-патогенетическое и клинико-катамнестическое исследование) : дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.18 «Психиатрия» / Каледа Василий Глебович. — М., 2007. — 470 с.

42. P 300 potential in schizophrenia / A. Laurent, L. Garcia-Larrea, J. Dalery [et al.] // *Encephale.* — 1993. — Vol. 19. — № 3. — P. 221—227.

43. Связанные с событиями потенциалы головного мозга у больных, перенесших первый психотический эпизод шизофрении / В. А. Абрамов, В. Н. Казаков, О. И. Лихолетова [и др.] // *Журнал психиатрии и медицинской психологии.* — 2012. — № 3. — С. 20—29.

44. Early visual processing deficits in dysbindin-associated schizophrenia / G. Donochoe, D. W. Morris, P. De Sanctis [et al.] // *Biol Psychiatry.* — 2008. — Vol. 63. — № 5. — P. 484—489.

45. The relationship between P300 amplitude and regional gray matter volumes depends upon the attentional system engaged / J. M. Ford, E. V. Sullivan, L. Marsh [et al.] // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1994. — Vol. 90. — P. 214—228.

46. Positive symptoms and duration of illness predict functional laterality and attention modulation in schizophrenia / E. M. Løberg, H. A. Jørgensen, M. F. Green [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2006. — Vol. 113. — № 4. — P. 322—331.

47. Frontal and temporal sources of mismatch negativity in healthy controls, patients at onset of schizophrenia in adolescence and others at 15 years after onset / L. V. Oknina, N. Wild-Wall, R. D. Oades [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2005. — Vol. 76. — № 1. — P. 25—41.

48. Differences in the neural basis of automatic auditory and visual time perception: ERP evidence from an across-modal delayed response oddball task / Y. Chen, X. Huang, Y. Luo [et al.] // *Brain Res.* — 2010. — Vol. 14. — P. 100—111.

49. Rissling A. J. Neurophysiological measures of sensory registration, stimulus discrimination, and selection in schizophrenia patients / A. J. Rissling, G. A. Light // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* — 2010. — Vol. 4. — P. 283—309.

50. Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia / D. S. Umbricht, J. A. Bates, J. A. Lieberman [et al.] // *Biol. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 59. — № 8. — P. 762—772.

51. Attentional modulation of the P50 suppression deficit in recent-onset and chronic schizophrenia / C. M. Yee, T. J. Williams, P. M. White [et al.] // *J. Abnorm. Psychol.* — 2010. — Vol. 119. — № 1. — P. 31—39.

52. Осокіна О. І. Перший епізод психозу у хворих на шизофренію: клініко-психопатологічні, психологічні та екзистенційно-особистісні закономірності відновлення соціального функціонування : дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.16 «Психіатрія» / Осокіна Ольга Ігорівна ; Нац. акад. мед. наук України, ДУ «Ін-т неврології, психіатрії та наркології НАМН України». — Х., 2015. — 450 с.

53. Osokina O. I. Correlations of Parameters of Cerebral Evoked Potentials with Age, Clinical, and Social Characteristics of Patients with the First Episode of Psychosis / O. I. Osokina, B. V. Ivnyev, V. A. Abramov // *Neurophysiology.* — 2014. — Vol. 46. — № 3. — P. 254—262.

Надійшла до редакції 09.12.2015 р.

ОСОКИНА Ольга Ігорівна, доктор медичних наук, завідувачка кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (ДонНМУ), м. Красний Лиман; e-mail: oosokina@mail.ru

ІВНЄВ Борис Борисович, професор, доктор медичних наук, професор кафедри фізіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ; e-mail: ivnyevbb@gmail.com

ПУТЯТІН Геннадій Геннадійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології ДонНМУ, м. Красний Лиман; e-mail: dondom1@yandex.ua

OSOKINA Olga, Doctor of Medical Science, Head of Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of the M. Gorky's Donets'k National medical University, Krasnyi Lyman; e-mail: oosokina@mail.ru

IVNYEV Borys, Doctor of Medical Science, Professor, Professor of Department of physiology of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv; e-mail: ivnyevbb@gmail.com

PUTYATIN Gennadiy, Doctor of Philosophy, Associate Professor of Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of the M. Gorky's Donets'k National medical University, Krasnyi Lyman; e-mail: dondom1@yandex.ua