



Уразгильдеева Г.Р.✉, Пономарева Н.В., Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю.,
Иллариошкин С.Н.

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

Когнитивные вызванные потенциалы высокой плотности как нейрофизиологические маркеры изменений исполнительного контроля при прогрессировании болезни Гентингтона

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов. Уразгильдеева Г.Р. – набор пациентов, проведение нейрофизиологического исследования, анализ и интерпретация данных, статистический анализ и визуализация, написание рукописи; Пономарева Н.В. – разработка концепта, планирование и проработка исследования, статистический анализ и интерпретация данных, финальная корректировка текста рукописи; Ключников С.А. – клиническое обследование и ведение пациентов, интерпретация клинических данных, финальная корректировка текста рукописи; Абрамычева Н.Ю. – молекулярно-генетический анализ, верификация диагнозов носительства мутации HTT, финальная корректировка текста рукописи; Иллариошкин С.Н. – разработка концепта, планирование и проработка исследования, общее научное руководство, финальная корректировка текста рукописи. Все авторы одобрили версию рукописи, предназначенную для публикации, и согласились нести ответственность за все аспекты работы, обеспечивая надлежащее расследование и разрешение вопросов, связанных с точностью и целостностью любой ее части.

Этическое заявление: исследование одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 12-3/20 от 28.12.2020).

Информированное согласие: все участники подписали добровольное информированное согласие.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования.

Подана: 17.02.2026

Принята: 03.06.2026

Контакты: guliaurasgildeeva@gmail.com

Резюме

Введение. Болезнь Гентингтона (БГ) – аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, обусловленное экспансией CAG-повторов в гене HTT, при котором когнитивные нарушения, прежде всего снижение исполнительных функций, могут возникать задолго до появления двигательных симптомов.

Цель. Оценить изменения амплитуды и латентности компонента N2 когнитивных вызванных потенциалов высокой плотности с парадигмой Струпа и заданием на переключение (КВПСП), а также его источников у симптомных и асимптомных носителей мутации в гене HTT по сравнению с контрольной группой здоровых и проанализировать связи параметров N2 с клиническими и когнитивными характеристиками.

Материалы и методы. В наблюдательное поперечное исследование включены три группы: контрольная (n=22), асимптомные (n=18) и симптомные (n=17) носители мутации HTT. ЭЭГ высокого разрешения регистрировали с помощью 256-канальной системы HydroCel (EGI). Компонент N2 определяли в интервале 160–320 мс, амплитуду оценивали как межпиковую N2-P2. Источники N2 оценивали методом sLORETA в программе BESA Research 7.1. Статистический анализ: t-критерий/ANOVA, критерии Манна – Уитни / Краскела – Уоллиса, коэффициент корреляции Спирмена с FDR-коррекцией (метод Benjamini – Hochberg).



Результаты. У симптомных носителей выявлено снижение амплитуды N2 в средне-лобной (Fz, $p=0,019$) и левой лобной (F3, $p=0,039$) областях по сравнению с контролем, а также увеличение латентности N2 в правой переднелобной зоне (Fp2, $p=0,031$). По данным sLORETA, максимальная интенсивность источников N2 во всех группах локализовалась в передней поясной коре; по мере прогрессирования заболевания мощность источника последовательно снижалась. Амплитуда N2 в лобных областях значимо коррелировала с показателями теста Струпа (Fz: $r=-0,58$, $pFDR=0,014$), МоСА (Fz: $r=-0,57$, $pFDR=0,014$) и моторной шкалой UHDRS (F3: $r=0,58$, $pFDR=0,014$).

Заключение. Параметры компонента N2 КВПСП высокой плотности отражают прогрессирующую дисфункцию систем когнитивного контроля при БГ и коррелируют с клиническими и когнитивными характеристиками заболевания. Полученные данные поддерживают потенциальную роль N2 КВПСП как нейрофизиологического биомаркера для мониторинга прогрессирования и стратификации пациентов.

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, когнитивные вызванные потенциалы высокой плотности, компонент N2, тест Струпа, sLORETA, передняя поясная кора, исполнительные функции

Urazgildeeva G.✉, Ponomareva N., Klyushnikov S., Abramychева N., Illarioshkin S.
Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

High-Density Cognitive Evoked Potentials as Neurophysiological Markers of Changes in Executive Control during Huntington's Disease Progression

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution. Urazgildeeva G. – patients recruitment, neurophysiological data acquisition, data analysis and interpretation, statistical analysis and visualization, manuscript writing; Ponomareva N. – study concept and design, statistical analysis and data interpretation, final revision of the manuscript; Klyushnikov S. – clinical examination and patient management, clinical data interpretation, final revision of the manuscript; Abramychева N. – molecular genetic tests, verification of HTT mutation carrier status, final revision of the manuscript; Illarioshkin S. – study concept and design, overall scientific supervision, final revision of the manuscript. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Ethics statement: the study was approved by the local ethics committee of the Neurology Research Center (Protocol No. 12-3/20 dated December 28, 2020).

Informed consent: all participants signed voluntary informed consent.

Funding: the authors declare no external funding.

Submitted: 17.02.2026

Accepted: 03.06.2026

Contacts: guliaurasgildeeva@gmail.com

Abstract

Introduction. Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder caused by a CAG repeats expansion in the HTT gene. Cognitive impairments, primarily executive function decline, can occur long before the onset of motor symptoms.

Purpose. To evaluate changes in the amplitude and latency of the N2 component of high-density cognitive evoked potentials in the Stroop paradigm and switching task (CEPSS),

as well as its sources, in symptomatic and asymptomatic HTT mutation carriers compared to healthy controls. This study also examined the associations of N2 parameters with clinical and cognitive characteristics.

Materials and methods. This cross-sectional observational study included three groups of participants: controls ($n=22$), asymptomatic ($n=18$), and symptomatic ($n=17$) HTT mutation carriers. High-resolution EEG was recorded using a 256-channel HydroCel (EGI) system. The N2 component was determined in the range of 160–320 ms; the amplitude was estimated as the N2-P2 interpeak. N2 sources were assessed using the sLORETA method in BESA Research 7.1. The statistical analysis included: t-test/ANOVA, Mann – Whitney / Kruskal – Wallis test, Spearman correlation coefficient with FDR correction (Benjamini – Hochberg method).

Results. Symptomatic carriers showed a decrease in N2 amplitude in the midfrontal (F_z , $p=0.019$) and left frontal (F_3 , $p=0.039$) regions compared to controls, as well as an increase in N2 latency in the right prefrontal region (F_p2 , $p=0.031$). According to sLORETA data, the maximum intensity of N2 sources in all groups was localized in the anterior cingulate cortex; as the disease progressed, the source strength consistently decreased. N2 amplitude in the frontal regions significantly correlated with the Stroop test (F_z : $r=-0.58$, $pFDR=0.014$), MoCA (F_z : $r=-0.57$, $pFDR=0.014$), and the UHDRS motor scale (F_3 : $r=0.58$, $pFDR=0.014$).

Conclusion. Parameters of the N2 high-density CEPs component reflect progressive dysfunction of cognitive control systems in HD and correlate with clinical and cognitive characteristics of the disease. These data support the potential role of N2 CEPSS as a neurophysiological biomarker for monitoring progression and patients' stratification.

Keywords: Huntington's disease, high-density cognitive evoked potentials, N2 component, Stroop test, sLORETA, anterior cingulate cortex, executive functions

■ ВВЕДЕНИЕ

Оценка нейросетевых перестроек, лежащих в основе пластичности головного мозга, в норме и при патологии представляет собой важную задачу современной неврологии [1, 2]. При этом моногенные формы заболеваний мозга дают возможность проследить особенности нейродегенеративного процесса на всех его этапах носительства мутации – от латентного (преклинического) до симптомного. Одним из таких заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования является болезнь Гентингтона (БГ). Она обусловлена экспансией CAG-повторов в гене HTT и клинически проявляется двигательными, когнитивными и психическими нарушениями [3]. Высокая предсказуемость развития заболевания у носителей мутации HTT позволяет изучить доклинические стадии нейродегенерации и выявить ранние маркеры прогрессирования [4, 5]. На фоне сохраняющейся преимущественно симптоматической терапии и развития болезнь-модифицирующих подходов возрастает потребность в чувствительных и воспроизводимых биомаркерах, пригодных для мониторинга течения и оценки эффектов вмешательств [6–8].

Перспективным направлением для выявления биомаркеров БГ является исследование когнитивных вызванных потенциалов в парадигмах конфликта и переключения правил, которые отражают процессы когнитивного контроля; компонент N2



рассматривается как электрофизиологический коррелят разрешения конфликта и торможения нерелевантной информации, осуществляемых фронто-стриарными системами и передней поясной корой [4, 9, 10].

Парадигма Струпа – «золотой стандарт» для изучения того, как мозг разрешает конфликты между автоматическими процессами и сознательными целями. При выполнении этого теста, когда цвет букв не совпадает со значением слова (например, слово «синий» написано красным цветом), возникает когнитивный конфликт, и процесс мониторинга и разрешения конфликта может быть визуализирован с помощью компонента N2 вызванных потенциалов.

Парадигма переключения заданий (Task-Switching), когда испытуемому предъявляются стимулы, которые можно классифицировать по двум разным признакам (например, по смыслу слова или цвету шрифта), а правила классификации могут изменяться, является одной из наиболее чувствительных когнитивных задач для изучения дисфункции нейросетей исполнительного контроля. Когнитивные вызванные потенциалы с применением комплексной парадигмы, сочетающей задание Струпа и переключение правил (КВПСП), показали наибольшую эффективность для выявления изменений амплитуды N2 уже на преклинической стадии БГ [11]. В этих работах найдено уменьшение амплитуды N2 по мере прогрессирования БГ, однако анализ ограничивался относительно небольшим числом отведений, что могло снижать информативность результатов.

Исследование эффективности этого теста с использованием вызванных потенциалов высокой плотности ранее не проводилось. Применение вызванных потенциалов высокой плотности с оценкой локализации источников методом sLORETA (low resolution electromagnetic tomography) позволяет более точно описывать топографию эффекта и интерпретировать его источники [12]; при этом передняя поясная кора (anterior cingulate cortex, ACC) рассматривается как ключевой узел сетей исполнительного контроля [13–15]. Взаимосвязь между параметрами КВПСП и клинически значимыми когнитивными и моторными характеристиками на разных стадиях БГ остается недостаточно изученной.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменения амплитуды и латентности компонента N2 КВПСП высокой плотности, а также его источников у симптомных и асимптомных носителей мутации в гене HTT по сравнению с контрольной группой здоровых и проанализировать связи параметров N2 с клиническими и когнитивными характеристиками.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное поперечное исследование на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва), Институт мозга, лаборатория возрастной физиологии и нейрокибернетики; набор осуществлялся среди амбулаторных пациентов научно-консультативного отделения. Включали лиц старше 18 лет, подписавших информированное согласие. Основную группу составили носители экспансии CAG-повторов в гене HTT, независимо от наличия клинических проявлений (асимптомные и симптомные носители); контрольную группу – лица без клинических признаков неврологического заболевания. Критерии невключения: хореический/хореоформный гиперкинез иной этиологии, тяжелая соматическая/психическая патология,

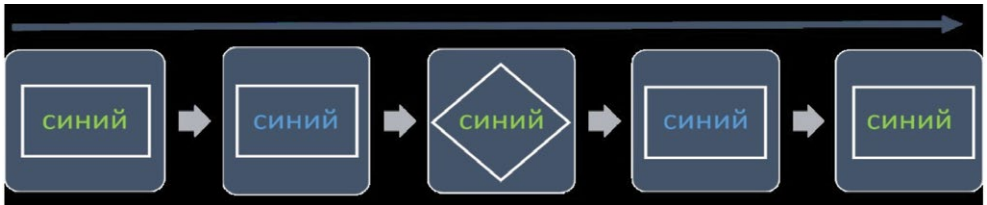


Рис. 1. Схема парадигмы Струпа и задания на переключение. Основные пояснения в тексте
Fig. 1. Schematic diagram of the Stroop paradigm and switching task. Key explanations in the text

структурные поражения головного мозга, не связанные с нейродегенеративным процессом. Носительство НТТ подтверждали генетически, двигательные нарушения оценивали по моторной части шкалы UHDRS.

Когнитивную нагрузку для исследования КВПСП создавали с использованием комбинированной парадигмы «Струп + переключение правил»: предъявляли цветочные слова в конгруэнтных и неконгруэнтных условиях, при этом правило ответа задавалось формой стимула (реакция на значение слова или на цвет шрифта); ответы регистрировали с помощью пульта с четырьмя клавишами (рис. 1).

ЭЭГ высокого разрешения регистрировали с помощью 256-канальной системы HydroCel (EGI) (рис. 2) с последующей офлайн-предобработкой (полосовая фильтрация – 0,3–70 Гц, сегментация с эпохой анализа – –100 мс до и 700 мс после подачи

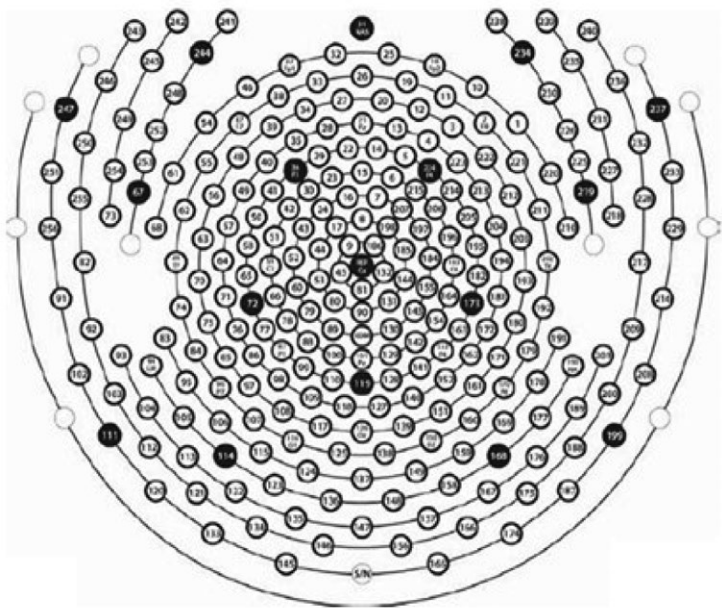


Рис. 2. Схема расположения электродов при регистрации усредненных когнитивных вызванных потенциалов высокого разрешения с использованием парадигмы Струпа и заданием на переключение
Fig. 2. Electrode placement diagram for recording high-resolution averaged cognitive evoked potentials using the Stroop paradigm and switching task



Таблица 1
Общая характеристика полового и возрастного состава групп исследования
Table 1
General characteristics of sex and age composition of the study groups

Показатель	Контрольная группа	Асимптомные носители мутации	Симптомные носители мутации	P-value
Возраст	36 (30–47)	35,5 (30,5–41,5)	41 (37–46)	$>0,05^{1-2}$ $0,742^{2-3}$
М/Ж	8/14	8/10	10/7	$0,124^{1-3}$
Количество повторов CAG	–	42,5 (41–44,5)	44 (43–48)	$0,081^{2-3}$
БОЗ	–	$271 \pm 72,16$	$387,59 \pm 96,4$	$0,002^{2-3}$

Примечание: представлена медиана (интерквартильный размах) для показателей возраста и количества CAG-повторов, $M \pm SD$ – для БОЗ.

стимулов, контроль базовой линии в интервале $-100 \dots 0$ мс), проводилось удаление артефактных эпох и каналов; вызванные потенциалы пересчитывали к усредненно-му по всем отведениям референтному электроду (average reference). Проводили усреднение 40–60 эпох анализа. Компонент N2 определяли как второй негативный пик в интервале 160–320 мс, амплитуду оценивали как межпиковую N2–P2. Источники N2 оценивали методом sLORETA по результатам картирования КВПСП в пиковой латентности с использованием программного обеспечения BESA Research 7.1. Записи с выраженными двигательными артефактами, препятствующими усреднению, исключали из ERP-анализа.

Для снижения размерности данных при множественных сравнениях усредняли показатели амплитуды КВПСП в 256 отведениях до системы 10–20.

Статистический анализ выполняли в Statistica 12: нормальность проверяли тестом Шапиро – Уилка; применяли t-критерий/ANOVA (с использованием пост-хок Тьюки) либо U-критерий Манна – Уитни / Краскела – Уоллиса (пост-хок Данна). Для оценки корреляции между параметрами N2 КВПСП, количеством CAG-повторов, БОЗ, моторной шкалой UHDRS и характеристиками когнитивных тестов (MoCA и показатель интерференции в тесте Струпа) использовали коэффициент корреляции Спирмена ($p < 0,05$). Для контроля уровня ложноположительных результатов (False discovery rate, FDR) применяли метод Benjamini – Hochberg, причем коррекцию оценивали отдельно для группы клинических и когнитивных шкал и группы генетических тестов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 12-3/20 от 28.12.2020).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ включены три группы: контрольная, асимптомные и симптомные носители мутации НТТ (табл. 1). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Группы симптомных и асимптомных носителей мутаций не различались по количеству CAG-повторов. Индекс бремени болезни (БОЗ) был значимо выше у симптомных носителей по сравнению с асимптомными ($p = 0,002$).

При выполнении парадигмы «Струп + переключение правил» во всех группах регистрировались воспроизводимые КВПСП с выраженным фронтальным вкладом;

по групповой усредненной кривой в лобной области (Fz) у симптомных носителей отмечалось снижение выраженности негативности в области N2, что согласуется с топографическим картированием амплитуды N2 (рис. 2).

Количественный анализ латентности N2 показал, что статистически значимые межгрупповые различия выявлены в правой переднелобной области (Fp2): латентность N2 у симптомных носителей была больше, чем в контроле ($p=0,031$). В остальных анализируемых областях различия латентности между группами носили характер тенденций и статистически значимыми не были (табл. 2).

По амплитуде N2 (межпиковая N2-P2) выявлено уменьшение выраженности негативного компонента N2 у симптомных носителей в ряде передних отведений (рис. 3).

Таблица 2
Латенция (мс) компонента N2 КВПСП в группах здоровых испытуемых, асимптомных и симптомных носителей мутации HTT (средние значения и стандартные отклонения (M±SD))
Table 2
Latency (ms) of the N2 CEPSS component in the groups of healthy subjects, asymptomatic and symptomatic HTT mutation carriers (mean values and standard deviations (M±SD))

Область	Контрольная группа (1)	Асимптомные носители мутации (2)	Симптомные носители мутации (3)	P-value
Левая переднелобная (Fp1)	197±34	205±52	220±35	>0,05 ¹ >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Правая переднелобная (Fp2)	190±34	200±50	233±32	0,733 ¹⁻² 0,031 ¹⁻³ 0,123 ²⁻³
Среднелобная (Fz)	198±38	204±49	228±41	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Левая лобная (F3)	217±43	217±56	238±51	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Правая лобная (F4)	198±32	203±45	234±33	0,917 ¹⁻² 0,058 ¹⁻³ 0,116 ²⁻³
Левая передневисочная (F7)	205±39	215±55	235±48	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Правая передневисочная (F8)	196±31	201±49	229±30	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Центральная вертексная (Cz)	210±39	207±45	240±37	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Левая центральная (C3)	220±49	219±48	236±55	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Правая центральная (C4)	202±41	209±41	236±46	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Левая средневисочная (T3)	211±49	220±56	233±48	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³



Окончание таблицы 2

Область	Контрольная группа (1)	Асимптомные носители мутации (2)	Симптомные носители мутации (3)	P-value
Правая средневисочная (Т4)	199±28	202±38	227±38	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Центральнотеменная (Pz)	207±47	195±49	215±54	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Левая теменная (P3)	204±45	203±49	229±58	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Правая теменная (P4)	204±42	197±45	222±55	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Левая задневисочная (Т5)	193±44	199±40	229±53	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Правая задневисочная (Т6)	196±44	193±44	220±59	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Левая затылочная (О1)	195±45	191±43	218±55	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Правая затылочная (О2)	196±49	199±54	211±59	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³

Примечание: 1–2 – сравнение между контрольной группой (1) и группой асимптомных носителей мутации (2); 1–3 – сравнение между контрольной группой (1) и группой симптомных носителей мутации (3); 2–3 – сравнение между группой асимптомных носителей (2) и симптомных носителей мутации (3).

Наиболее отчетливые различия отмечены в среднелобной области Fz ($p=0,019$ для различий между нормой и симптомными носителями; также $p=0,030$ для различий асимптомных и симптомных носителей) и в левой лобной области F3 (для различий 1–3; $p=0,036$ для 2–3; рис. 3, табл. 3). Дополнительно симптомные носители отличались от асимптомных по амплитуде N2 в левой переднелобной области Fp1 ($p=0,035$ для 2–3) и левой передневисочной области F7 ($p=0,043$ для 2–3; табл. 3).

При анализе источников компонента N2 во всех группах найдено, что максимальная интенсивность источников была локализована в передней поясной коре (АСС). При этом по мере прогрессирования заболевания мощность источника последовательно снижалась. Анализ подтвердил участие АСС в генерации N2 и показал стадийно зависимое уменьшение интенсивности вызванного ответа (рис. 4).

Корреляционный анализ амплитуды N2 выполняли на всей выборке носителей мутации НТТ ($n=30$). Наиболее тесные корреляции выявлены в лобных областях. Показатели генетической отягощенности коррелировали с латенцией и амплитудой N2. Показатели БОЗ были связаны прямой корреляцией с латенцией N2 в следующих областях: правой переднелобной (Fp2) ($r=0,41$, $p=0,02$), правой лобно-височной (F8) ($r=0,36$, $p=0,05$) и срединной центральной (Cz) ($r=0,37$, $p=0,043$). Количество CAG-повторов коррелировало с редукцией амплитуды N2 в левой переднелобной

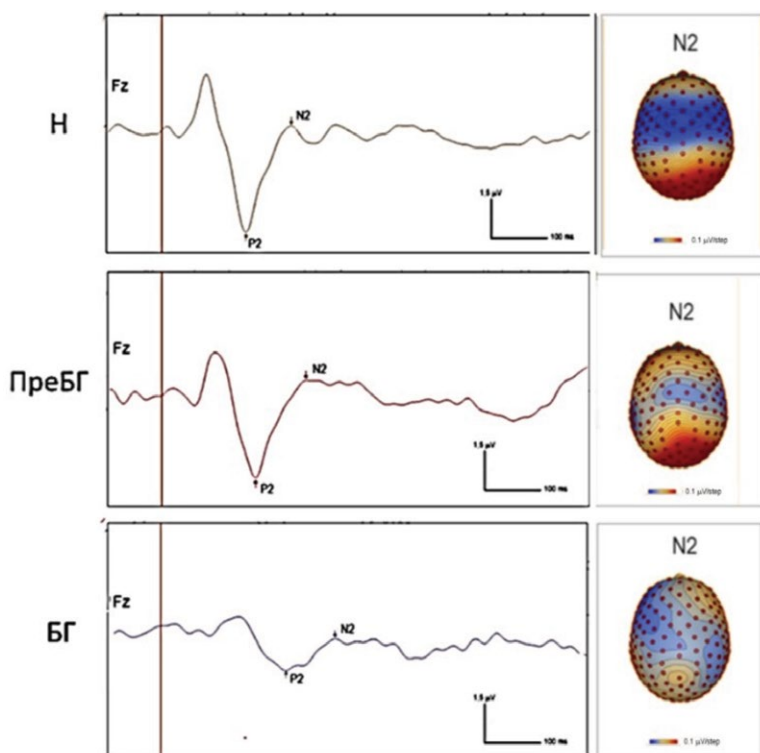


Рис. 3. Усредненные (КВПСП) в норме (Н), на преклинической (ПреБГ) и симптомной стадиях БГ (БГ): А – КВПСП в лобной области (Fz); В – картирование амплитуды компонента N2 КВПСП. Вертикальной линией отмечен момент подачи стимула. При картировании увеличение негативных значений амплитуды N2 соответствует сдвигу в синюю часть спектра, уменьшение негативных значений – сдвигу в красную часть спектра
Fig. 3. High-resolution averaged CEPSS in normal (upper part), preclinical (middle part), and symptomatic HD (lower part): A – CEPSS in the frontal region (Fz); B – mapping of the amplitude of the N2 component of the CEPSS. The vertical line marks the moment of stimulus presentation. In the mapping, an increase in the negative values of the N2 amplitude corresponds to a shift toward the blue part of the spectrum, and a decrease in the negative values corresponds to a shift toward the red part of the spectrum

области (Fp1) ($r=0,38$, $p=0,038$). Однако во всех этих случаях корреляционная зависимость была незначимой при FDR-коррекции.

Ухудшение показателей теста Струпа в условиях интерференции коррелировало с уменьшением амплитуды N2 в лобной срединной (Fz) ($r=-0,58$, $p=0,0007$, $pFDR=0,014$), в левой лобной (F3) ($r=-0,52$, $p=0,0037$, $pFDR=0,035$) и в правой переднелобной областях (Fp2) ($r=-0,50$, $p=0,0063$, $pFDR=0,043$).

Амплитуда N2 в лобных областях также была связана отрицательной корреляцией с показателями МоСА в лобной срединной (Fz) ($r=-0,57$, $p=0,00096$, $pFDR=0,014$) и в левой лобной областях (F3) ($r=-0,56$, $p=0,0012$, $pFDR=0,014$).

Ухудшение показателей моторной шкалы UHDRS коррелировало с уменьшением амплитуды N2 в лобных областях: в левой лобной (F3) ($r=0,58$, $p=0,0007$, $pFDR=0,014$),



Таблица 3

Амплитуда (мкВ) компонента N2 КВПСП в группах здоровых испытуемых, асимптомных и симптомных носителей мутации HTT

Table 3

Amplitude (μV) of the N2 component of CEPSS in groups of healthy subjects, asymptomatic and symptomatic carriers of the HTT mutation

Область	Контрольная группа (1)	Асимптомные носители мутации (2)	Симптомные носители мутации (3)	P-value
Левая переднелобная (Fp1)	-3,80 $\pm$ 2,49	-4,20 $\pm$ 1,97	-1,92 $\pm$ 1,81	0,847 ¹⁻² 0,097 ¹⁻³ 0,035²⁻³
Правая переднелобная (Fp2)	-3,68 $\pm$ 2,02	-3,93 $\pm$ 2,22	-2,33 $\pm$ 1,83	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Среднелобная (Fz)	-4,07 $\pm$ 2,12	-3,91 $\pm$ 2,00	-1,74 $\pm$ 1,87	0,971 ¹⁻² 0,019¹⁻³ 0,030²⁻³
Левая лобная (F3)	-3,88 $\pm$ 2,03	-3,9 $\pm$ 2,04	-1,88 $\pm$ 1,64	0,099 ¹⁻² 0,039¹⁻³ 0,036²⁻³
Правая лобная (F4)	-3,20 $\pm$ 1,76	-3,63 $\pm$ 2,04	-2,12 $\pm$ 1,53	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Левая передневисочная (F7)	-3,87 $\pm$ 2,40	-4,10 $\pm$ 2,26	-1,90 $\pm$ 1,42	0,944 ¹⁻² 0,078 ¹⁻³ 0,043²⁻³
Правая передневисочная (F8)	-3,28 $\pm$ 1,83	-3,46 $\pm$ 1,91	-3,00 $\pm$ 1,72	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Центральная вертексная (Cz)	-2,79 $\pm$ 1,46	-2,61 $\pm$ 2,49	-1,72 $\pm$ 1,44	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Левая центральная (C3)	-2,59 $\pm$ 1,3	-2,68 $\pm$ 1,99	-2,05 $\pm$ 1,04	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Правая центральная (C4)	-2,10 $\pm$ 1,35	-1,85 $\pm$ 1,50	-2,04 $\pm$ 0,69	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Левая средневисочная (T3)	-2,93 $\pm$ 1,69	-2,55 $\pm$ 1,61	-3,11 $\pm$ 1,68	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Правая средневисочная (T4)	-2,24 $\pm$ 1,61	-2,14 $\pm$ 1,40	-3,80 $\pm$ 1,53	0,979 ¹⁻² 0,041¹⁻³ 0,028²⁻³
Центральнотеменная (Pz)	-3,78 $\pm$ 1,89	-2,72 $\pm$ 2,31	-3,56 $\pm$ 1,80	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Левая теменная (P3)	-3,20 $\pm$ 1,85	-2,25 $\pm$ 1,63	-3,16 $\pm$ 1,27	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Правая теменная (P4)	-3,00 $\pm$ 1,80	-2,62 $\pm$ 2,07	-3,46 $\pm$ 1,65	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Левая задневисочная (T5)	-3,86 $\pm$ 2,24	-2,99 $\pm$ 2,40	-5,93 $\pm$ 3,50	0,589 ¹⁻² 0,139 ¹⁻³ 0,023²⁻³

Окончание таблицы 3

Область	Контрольная группа (1)	Асимптомные носители мутации (2)	Симптомные носители мутации (3)	P-value
Правая задневисочная (Т6)	-3,78±2,80	-3,56±3,12	-5,09±2,61	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Левая затылочная (О1)	-4,88±3,18	-4,03±3,86	-6,41±3,57	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³
Правая затылочная (О2)	-4,52±2,99	-4,06±3,51	-5,36±3,40	>0,05 ¹⁻² >0,05 ¹⁻³ >0,05 ²⁻³

Примечание: 1–2 – сравнение между контрольной группой (1) и группой асимптомных носителей мутации (2); 1–3 – сравнение между контрольной группой (1) и группой симптомных носителей мутации (3); 2–3 – сравнение между группой асимптомных носителей (2) и симптомных носителей мутации (3).

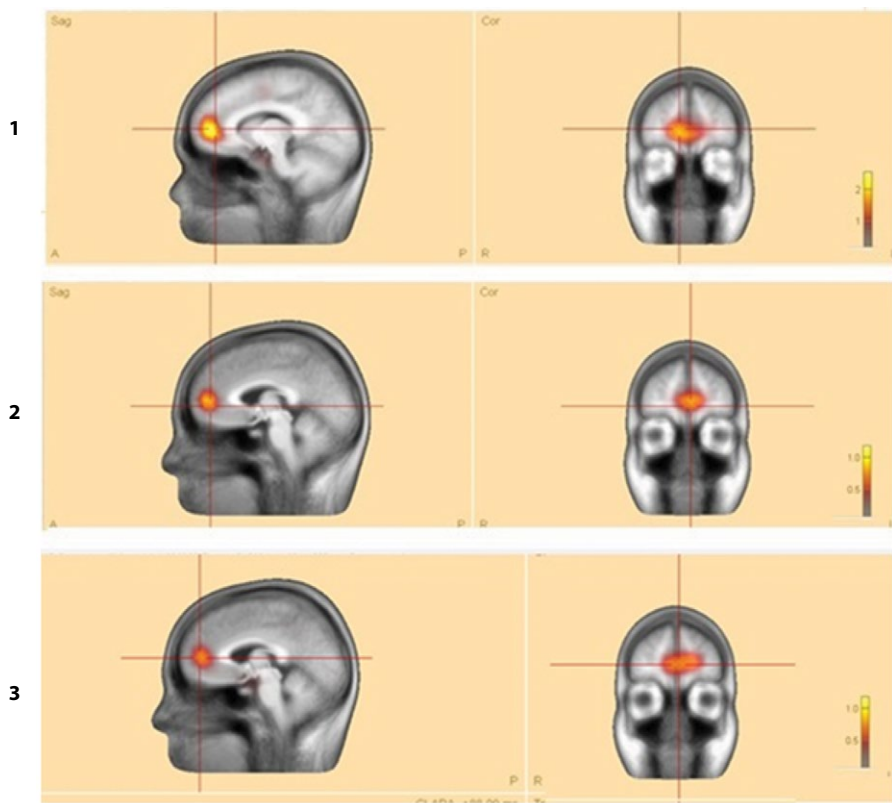


Рис. 4. Источники компонента N2 КВПСП (nAm/cm³) по данным sLORETA в контрольной группе здоровых (1), у асимптомных (2) и симптомных (3) носителей мутации HTT. Во всех группах основной источник локализуется в передней поясной коре (координаты Talairach); по мере прогрессирования заболевания отмечается снижение мощности источников
Fig. 4. Sources of the N2 component of the CEPSS (nAm/cm3) according to sLORETA data in the healthy control group (1), asymptomatic (2), and symptomatic (3) carriers of the HTT mutation. In all groups, the main source is localized in the anterior cingulate cortex (Talairach coordinates); as the disease progresses, a decrease in the strength of the sources is noted



в лобной срединной области (Fz) ($r=0,56$, $p=0,0012$, $pFDR=0,014$) и в левой передне-лобной (Fp1) ($r=0,52$, $p=0,0037$, $pFDR=0,029$) и в правой лобной областях (Fp2) ($r=0,47$, $p=0,0075$, $pFDR=0,043$). В то же время ухудшение показателей моторной шкалы UHDRS было связано с большей выраженностью амплитуды N2 в правой височной области (T4) ($r=-0,51$, $p=0,0038$, $pFDR=0,043$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании с использованием регистрации КВПСП высокой плотности в комбинированной парадигме «Струп + переключение правил» показаны изменения компонента N2 у носителей экспансии CAG в гене HTT, нарастающие по мере клинической манифестации заболевания. У симптомных носителей мутации HTT выявлено снижение (т. е. уменьшение по выраженности) амплитуды N2 в средне-лобных и лобных отведениях по сравнению с группой контроля, а также увеличение латентности N2 в правой переднелобной области.

С функциональной точки зрения N2 рассматривают как нейрофизиологический маркер мониторинга конфликта и когнитивного контроля, достигающий пика примерно в интервале 150–300 мс. В генерации N2 основную роль играет передняя поясная кора, которая функционально тесно связана с фронто-стриатными нейросетями. Полученные нами результаты согласуются и с данными предшествующих исследований с использованием парадигмы Струпа [11, 13–17].

В этом контексте уменьшение выраженности N2 у симптомных носителей можно интерпретировать как снижение эффективности систем мониторинга конфликта и торможения нерелевантной информации, необходимых для быстрой перестройки поведения при конкуренции правил ответа. Такой механизм особенно важен для комбинированных задач, где требуется подавлять нерелевантную информацию в тесте Струпа и одновременно переключаться между правилами; именно для таких условий обсуждается значение N2 как наиболее эффективного индикатора торможения следов предыдущего правила при БГ [11, 17].

Представляет интерес тот факт, что применение КВПСП высокой плотности с оценкой источников позволяет уточнить локализацию эффекта. По данным sLORETA, максимальная интенсивность источника N2 в группах контроля, асимптомных и симптомных носителей локализовалась в области ACC, что соответствует данным о локализации источников N2 при задачах конфликта и данным sLORETA-исследований у носителей мутации HTT [11, 17].

Корреляционный профиль также указывает на клиническую значимость N2 КВПСП как потенциального функционального биомаркера. Наиболее тесные связи амплитуды N2 с когнитивными характеристиками теста Струпа и MoCA, а также показателями моторной шкалы UHDRS локализовались в лобных областях. С учетом отрицательных значений амплитуды N2 отрицательные корреляционные связи с когнитивными шкалами свидетельствуют о сопряженности ослабления N2 с ухудшением функций исполнительного контроля. Положительные связи амплитуды N2 с показателями моторной шкалы UHDRS отражают уменьшение выраженности N2 по мере прогрессирования заболевания, что соответствует ранее полученным данным и дополняет их [10, 11]. Результаты свидетельствуют о роли нейросетей ACC – лобная кора – стриатум в нарушении функций исполнительного контроля, а также общего снижения когнитивных функций по показателям MoCA.

Более тесная корреляция N2 с показателями когнитивных и моторных функций, чем с количеством САГ-повторов, отражает более непосредственное влияние функционального состояния фронто-стриатных нейросетей, обеспечивающих эти функции, на параметры N2. В то же время зависимость амплитуды N2 от генетической предрасположенности опосредуется множеством промежуточных факторов. Это различие подчеркивает ценность комплексного подхода – генетического, клинического и нейрофизиологического – для ранней диагностики и мониторинга прогрессирования заболевания.

Сопоставление с предшествующими работами указывает на преимущество полученных эффектов. В литературе описано снижение амплитуды N2 по мере прогрессирования у пациентов на доклинических стадиях БГ в продольном дизайне, что рассматривалось как чувствительный индекс ухудшения когнитивного контроля [11, 17].

Наши данные согласуются с этими результатами и дополняют их благодаря использованию КВПСП высокой плотности с детализированной топографией, локализации с подтверждением вовлечения АСС и указанием на снижение мощности источников, а также наличием корреляции показателей N2 с клиническими и когнитивными шкалами на объединенной выборке носителей мутации НТТ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании с использованием КВПСП высокой плотности было подтверждено, что нарушение исполнительного контроля является неотъемлемым признаком, сопровождающим прогрессирование нейродегенеративного процесса у пациентов с БГ на всех стадиях болезни – от латентной (пресимптомной) до клинически развернутой. Конкретным нейрофизиологическим параметром, отражающим прогрессирующую дисфункцию систем когнитивного контроля при БГ, является компонент N2 КВПСП, коррелирующий с клиническими и когнитивными характеристиками заболевания. В целом совокупность результатов поддерживает представления о значении параметров N2 КВПСП как нейрофизиологического индикатора функциональной вовлеченности сетей когнитивного контроля при БГ, потенциально пригодного для мониторинга состояния и стратификации пациентов в исследованиях.

Интерпретация результатов должна учитывать ряд ограничений. Во-первых, дизайн носил преимущественно поперечный характер, тогда как для оценки прогрессирования и индивидуальной чувствительности маркера предпочтительны продольные наблюдения. Во-вторых, в перспективе было бы полезно рассматривать не только пиковые параметры N2, но и кластерно-временные метрики. Наконец, локализация источников методом sLORETA остается модельно зависимой оценкой, поэтому ее следует трактовать как вероятностную, а не прямую анатомическую верификацию.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Seeley W.W., Crawford R.K., Zhou J., et al. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009;62(1):42–52. doi: 10.1016/j.neuron.2009.03.024
2. Illarionovskiy S.N. Age-related deficit of memory and attention: the underlying mechanisms and the potentialities of neurotransmitter therapy. *Neurological Journal*. 2007;12(2):34–40. (in Russ.)
3. Walker F.O. Huntington's disease. *Lancet*. 2007;369(9557):218–228. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60111-1
4. Illarionovskiy S.N., Klyushnikov S.A., Seliverstov Yu.A. (2018) *Huntington's disease*. Moscow: Atmosfera. (In Russ.)
5. Ponomareva N., Klyushnikov S., Abramychova N., et al. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. *J. Neurol. Sci.* 2014;344(1–2):114–120. doi: 10.1016/j.jns.2014.06.035
6. Mestre T.A., Bachoud-Lévi A.C., Marinus J., et al. Rating scales for cognition in Huntington's disease: Critique and recommendations. *Mov. Disord.* 2018;33(2):187–195. doi: 10.1002/mds.27300
7. Tabrizi S.J., Leavitt B.R., Landwehrmeyer G.B., et al. Targeting Huntingtin in patients with Huntington's disease. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(12):1181–1182. doi: 10.1056/NEJMc1909372
8. Seliverstova E.V., Seliverstov Yu.A., Kononov R.N., et al. Resting-state fMRI: new possibilities for studying physiology and pathology of the brain. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013;7(4):39–44. doi: 10.17816/psaic218 (in Russ.)
9. Mayr U. Age differences in the selection of mental sets: the role of inhibition, stimulus ambiguity, and response-set overlap. *Psychol. Aging*. 2001;16(1):96–109. doi: 10.1037/0882-7974.16.1.96
10. Folstein J.R., Van Petten C. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology*. 2008;45(1):152–170. doi: 10.1111/j.1469-8986.2007.00602.x
11. Beste C., Stock A.K., Ness V., et al. A novel cognitive-neurophysiological state biomarker in premanifest Huntington's disease validated on longitudinal data. *Sci. Rep.* 2013;3:1797. doi: 10.1038/srep01797
12. Pascual-Marqui R.D., Esslen M., Kochi K., et al. Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002;24 Suppl C:91–95.
13. Botvinick M.M., Braver T.S., Barch D.M., et al. Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol. Rev.* 2001;108(3):624–652. doi: 10.1037/0033-295X.108.3.624
14. Botvinick M.M. Conflict monitoring and decision making: reconciling two perspectives on anterior cingulate function. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2007;7(4):356–366. doi: 10.3758/CABN.7.4.356
15. Van Veen V., Carter C.S. The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 2002;14(4):593–602. doi: 10.1162/089989290260045837
16. Boenke L.T., Ohi F.W., Nikolaev A.R., et al. Different time courses of Stroop and Garner effects in perception – an event-related potentials study. *NeuroImage*. 2009;45(4):1272–1288. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.01.019
17. Beste C., Saft C., Andrich J., et al. Response inhibition in Huntington's disease – A study using ERPs and sLORETA. *Neuropsychologia*. 2008;46(5):1290–1297. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.008