

Нейрофизиологические маркеры преклинической стадии болезни Гентингтона и их значение для диагностики и прогноза развития заболевания

*Н.В. Пономарева, С.А. Ключников, Н.Ю. Абрамычева,
Д.Д. Малина, Н.С. Щеглова, Ю.В. Филиппова,
В.Ф. Фокин, И.А. Иванова-Смоленская, С.Л. Тимербаева*

Церебральная дисфункция может возникать за несколько десятилетий до клинической манифестации болезни Гентингтона (БГ), однако изменения, выявляемые при количественной электроэнцефалографии (ЭЭГ) на преклинической стадии заболевания, изучены недостаточно. У 29 носителей мутаций в гене *HTT* на преклинической стадии БГ и у 29 соответствующих им по возрасту здоровых лиц исследовали относительную спектральную мощность стандартных, а также узких (1 Гц) частотных диапазонов ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования. Проанализирована корреляция показателей ЭЭГ с тяжестью мутаций в гене *HTT*, баллом по шкале отягощенности заболеванием (БОЗ) и предполагаемым возрастом дебюта БГ. У носителей мутаций в гене *HTT* выявлено значительное снижение относительной мощности ЭЭГ на границе θ - и α -диапазонов по сравнению с нормой. Наибольшие отклонения от нормы на преклинической стадии БГ наблюдались в частотном диапазоне 7–8 Гц в левой лобной области. Чувствительность и специфичность этого показателя составляли 79 и 70% соответственно, площадь под ROC-кривой – 0,81 ($p < 0,001$). Изменения на ЭЭГ коррелировали с увеличением числа копий CAG-повторов, БОЗ, а также с предполагаемым возрастом дебюта БГ. Полученные результаты позволяют сделать заключение, что снижение относительной спектральной мощности в частотном диапазоне 7–8 Гц, на границе θ - и α -диапазонов, может быть использовано как нейрофизиологический маркер преклинической стадии БГ.

Ключевые слова: электроэнцефалография, болезнь Гентингтона, преклиническая стадия, ген *HTT*, экспансия CAG-повторов.

Болезнь Гентингтона (БГ) – аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся хореическим гиперкинезом, когнитивными и поведенче-

скими расстройствами. Заболевание обусловлено экспансией tandemных CAG-повторов в гене *HTT* на хромосоме 4p и пропорциональным увеличением числа глутаминовых остатков в составе мутантного белка гентингтина [39]. Исходя из этого БГ относят к группе полиглутаминовых болезней – наряду с отдельными формами спиноцеребеллярных атаксий и болезнью Кеннеди [3, 4]. Установлено, что гентингтин, накапливающийся при БГ в нейронах в виде патологических полиглутаминсодержащих включений, играет важную роль на ранних стадиях нейрогенеза [26]. Мутации *HTT* вызывают развитие нейродегенерации преимущественно в неостриатуме, глубоких слоях коры, миндалинах и гиппокампе [35].

Болезнь Гентингтона характеризуется практически полной пенетрантностью. Болезнь может дебютировать в широком возрастном диапазоне, но наиболее часто возникает в возрасте от 30 до 50 лет и имеет неуклонно прогрессирующее течение [3, 10]. Увеличение числа копий CAG-повторов в гене *HTT* связано с более ранним дебютом и большей тяжестью течения БГ, причем число CAG-повторов на 60–73% определяет вариации возраста начала БГ [15, 22, 37].

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Наталья Васильевна Пономарева – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории возрастной физиологии мозга отдела исследований мозга.

Сергей Анатольевич Ключников – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. V неврологического отделения.

Наталья Юрьевна Абрамычева – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. V неврологического отделения.

Дарья Дмитриевна Малина – мл. науч. сотр. лаборатории возрастной физиологии мозга отдела исследований мозга.

Надежда Сергеевна Щеглова – мл. науч. сотр. лаборатории возрастной физиологии мозга отдела исследований мозга.

Юлия Владимировна Филиппова – лаборант-исследователь лаборатории возрастной физиологии мозга отдела исследований мозга.

Виталий Федорович Фокин – профессор, зав. лабораторией возрастной физиологии мозга отдела исследований мозга.

Ирина Анатольевна Иванова-Смоленская – профессор, гл. науч. сотр. V неврологического отделения.

Софья Леонидовна Тимербаева – докт. мед. наук, зав. V неврологическим отделением.

Морфофункциональные изменения в мозге возникают за несколько десятилетий до клинической манифестации БГ [2, 3, 17, 19]. Поскольку развитие БГ затрагивает многие биохимические, морфологические и функциональные процессы в мозге и в других органах, для оценки развития патологического процесса при БГ необходимо множество биомаркеров. Ряд таких биомаркеров связаны с мутациями *HTT* и соответствуют критериям эндотипов – измеряемых признаков, связанных с генетическими факторами заболеваний, которые могут быть обнаружены уже на преклинической стадии болезни [20].

Генетическое тестирование позволяет выявлять носителей мутаций на преклинической стадии БГ, что создает возможности для проведения целенаправленной профилактики заболевания уже на этой стадии.

Раннее обнаружение структурно-функциональных изменений в мозге у носителей мутаций в гене *HTT* может быть полезным для выявления и мониторинга патологического процесса, а также, потенциально, для анализа эффективности профилактики. Прогрессирование БГ связано с нейродегенерацией, которой предшествует нейрональная дисфункция, являющаяся ведущей причиной многих симптомов БГ [17].

С помощью методов нейровизуализации, таких как воксель-ориентированная морфометрия, функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография, на преклинической стадии БГ обнаружены атрофические изменения стриатума, таламуса и ряда областей коры, нарушения церебрального метаболизма и кровотока [7, 9, 17, 32]. Выявлены отклонения от нормы психометрических характеристик, включающие субклиническое снижение объема памяти, нарушение концентрации внимания, повышение уровня реактивной и личностной тревожности, которые могут быть обнаружены до появления двигательных нарушений у носителей мутаций в гене *HTT* [6]. Значительно меньше работ посвящено изучению данных количественной электроэнцефалографии (ЭЭГ) на преклинической стадии БГ.

Количественная ЭЭГ – неинвазивный и относительно недорогой метод, в основе которого лежит регистрация электрической активности нейронов, представляющей собой базовый механизм их взаимодействия. Ритмы ЭЭГ, в частности α - и θ -ритмы, отражают нейрофизиологические процессы, участвующие в обеспечении когнитивных функций [1, 23, 24, 33].

Изменения на ЭЭГ у больных БГ характеризуются значимым снижением спектральной мощности α -ритма и повышением относительной спектральной мощности β - и δ -активности [12, 14, 31]. Изучению данных ЭЭГ у асимптомных носителей мутаций в гене *HTT* посвящено небольшое количество работ, и их результаты неоднозначны. В исследовании [16] у 7 асимптомных носителей мутаций в гене *HTT* обнаружено снижение α -активности на ЭЭГ спо-

койного бодрствования, но эти результаты не были подтверждены другими авторами [33, 41].

В последние годы установлено, что во многих случаях узкие частотные диапазоны ЭЭГ могут быть более информативными по сравнению со стандартными широкими диапазонами (т.е. δ , θ и др.), так как при традиционном подходе могут маскироваться функционально значимые частотные поддиапазоны [11, 34]. На преклинической стадии БГ при анализе одногерцовых частотных диапазонов обнаружено снижение по сравнению с нормой спектральной мощности ЭЭГ на границе θ - и α -диапазонов (7–8 Гц), а также в низкочастотном α -диапазоне (8–9 Гц) [33]. Выявленные нами ЭЭГ-изменения у носителей мутаций в гене *HTT* коррелировали со степенью экспансии CAG-повторов, а также с баллом по шкале отягощенности заболеванием (БОЗ) (Disease Burden Scale), который косвенно характеризует степень токсической нагрузки на вещество мозга, связанной с действием мутантного гентингина [33, 38].

Наряду с показателем БОЗ экспансия CAG-повторов позволяет ориентировочно оценить возраст начала двигательных проявлений заболевания (формально – дебют болезни) [25]. Исследования связи ЭЭГ-изменений на преклинической стадии БГ с показателем возраста дебюта заболевания ранее не проводилось. У носителей мутаций в гене *HTT* не изучены регионарные особенности ЭЭГ-изменений в частотном диапазоне 7–8 Гц, их зависимость от тяжести мутаций в гене *HTT*, БОЗ и возраста дебюта заболевания.

Цель работы – выявление на преклинической стадии БГ возможных отклонений от нормы показателей количественной ЭЭГ спокойного бодрствования и оценка их связи с тяжестью генетических нарушений и возрастом предполагаемого дебюта БГ.

Задачи исследования:

1) обнаружение у асимптомных носителей мутаций в гене *HTT* возможных отклонений от нормы относительной спектральной мощности стандартных и одногерцовых частотных диапазонов ЭЭГ, включая оценку регионарных различий в частотном диапазоне 7–8 Гц;

2) анализ корреляции показателей ЭЭГ с числом CAG-повторов в гене *HTT*, с БОЗ, а также с возрастом предполагаемого дебюта БГ.

Материал и методы

Пациенты

Обследовано 29 носителей мутаций в гене *HTT* (12 мужчин, 17 женщин; средний возраст $30,1 \pm 1,6$ года) и 29 здоровых лиц-носителей гена БГ (11 мужчин, 18 женщин; средний возраст $28,2 \pm 1,7$ года).

Носители мутаций в гене *HTT* не имели моторных нарушений по шкале UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale – унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона). При ДНК-диагностике у всех этих лиц было выявлено наличие мутаций в гене *HTT*, причем число ко-

Демографические и психометрические характеристики обследованных ($M \pm SEM$)

Показатель	Пре-БГ	Норма	p
Количество больных, n	29	29	
Возраст, годы	30,1 ± 1,6	28,2 ± 1,7	0,42
Мужчины/женщины	12/17	11/18	0,79
ВБ, число слов	45,1 ± 2,8	51,3 ± 2,8	0,13
КОС, n	0,5 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,14
ВК, n	36,4 ± 0,5	37,0 ± 0,4	0,4
ЛТ, баллы	38,9 ± 1,5	34,4 ± 1,7	0,06
СТ, баллы	41,5 ± 2,1	39,9 ± 2,2	0,6

Обозначения: пре-БГ – преклиническая стадия БГ, ВБ – вербальная беглость, КОС – количество ошибок в счете воспроизведения картинок (ВК), ЛТ и СТ – личностная и ситуационная тревожность в тесте Спилбергера.

пий CAG-повторов было больше 37. Балл по шкале отягощенности заболеванием определяли по стандартной формуле

$$\text{возраст} \times (\text{число CAG-повторов} - 35,5).$$

Для оценки возраста предполагаемого дебюта БГ применялась формула

$$[21,54 + \text{Exp}(9,556 - 0,1460 \times \text{CAG})] [25],$$

где Exp – математическая экспоненциальная функция, CAG – число CAG-повторов.

Критериями исключения являлись наличие сопутствующей неврологической или психической патологии, прием медикаментов или наличие моторных проявлений БГ.

У здоровых лиц не было родственников с БГ или другими нейродегенеративными заболеваниями. Они проходили неврологическое обследование. Критериями исключения были наличие неврологической или психической патологии, включая сердечно-сосудистые, эндогенные заболевания, эпилепсию, наличие психиатрических или неврологических заболеваний в анамнезе.

Носителям мутаций в гене *HTT* и здоровым лицам проводилось психометрическое обследование, включавшее следующие тесты: MMSE (Mini Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса), исследование скорости и качества счетных операций в серийном вычитании “от 100 по 7”, модифицированный тест запоминания 10 картинок, тест вербальной беглости, тест ситуационной и личностной тревожности Спилбергера [13, 18, 27, 36, 41]. Тесты ранее продемонстрировали свою информативность для выявления когнитивной и психоэмоциональной дисфункции уже в дебюте БГ. В частности, фонематический вариант теста вербальной беглости эффективен для выявления дисфункции фронтостриатных систем, обеспечивающих исполнительные функции, внимание и рабочую память [10, 21].

Достоверных различий по этим психометрическим показателям между группами носителей мутаций в гене *HTT* и здоровых лиц не было.

Электроэнцефалография

Показатели ЭЭГ регистрировали в течение 3 мин в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах на электроэнцефалографе 4217 G (Nihon Kohden, Япония) или на аппаратно-программном комплексе “Нейро-КМ” (“Статокин”, Россия) в 16 стандартных отведениях. В качестве референтного использовали объединенный ушной электрод. Проводили анализ относительной спектральной мощности односторонних поддиапазонов ЭЭГ в интервале 2–13 Гц, а также ЭЭГ в стандартных частотных диапазонах δ (2,00–3,99 Гц), θ (4,00–7,99 Гц), α (8,00–12,99 Гц), β_1 (13,00–19,99 Гц), β_2 (20,00–30,00 Гц). Вычисляли усредненную по всем отведениям относительную спектральную мощность ЭЭГ для каждого частотного диапазона. Подробно методика описана ранее [33]. При анализе относительной мощности 7–8 Гц наряду с усредненной спектральной мощностью по всем отведениям анализировали относительную мощность в областях регистрации.

Статистическая обработка

При оценке параметров ЭЭГ в каждой из групп с помощью критерия Шапиро–Уилка было выявлено, что они имели нормальное распределение. Значимость различий между группами носителей мутантного аллеля *HTT* и здоровых лиц определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (analysis of variation) в GLM (generalized linear model – обобщенная линейная модель). При апостериорном (post-hoc) анализе использовали тест Дункана. Для показателей ЭЭГ, имевших по результатам ANOVA наиболее значимые различия между группами, проводили ROC-анализ (receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника), позволивший установить чувствительность и специфичность этих показателей для разделения асимптомных носителей мутаций в гене *HTT* и здоровых лиц. Различия нейропсихологических показателей анализировали с помощью ANOVA в случаях нормального распределения или с использованием теста Манна–Уитни в остальных случаях. Для оценки взаимосвязи между показателями ЭЭГ, с одной стороны, и числом CAG-повторов в гене *HTT*, БОЗ, возрастом предполагаемого дебюта БГ и количеством лет до дебюта – с другой, использовали коэффициент корреляции Пирсона. В связи с множественными сравнениями уровень значимости для коэффициентов корреляции устанавливали $p < 0,01$.

Результаты

Демографические и психометрические характеристики обследованных представлены в таблице. Группы не различались по возрасту и полу. Носители мутаций в гене *HTT* на преклинической стадии БГ и здоровые лица имели сходные психометрические характеристики, хотя на преклинической стадии БГ отмечалась тенденция к повышению уровня личностной тревожности ($p < 0,06$).

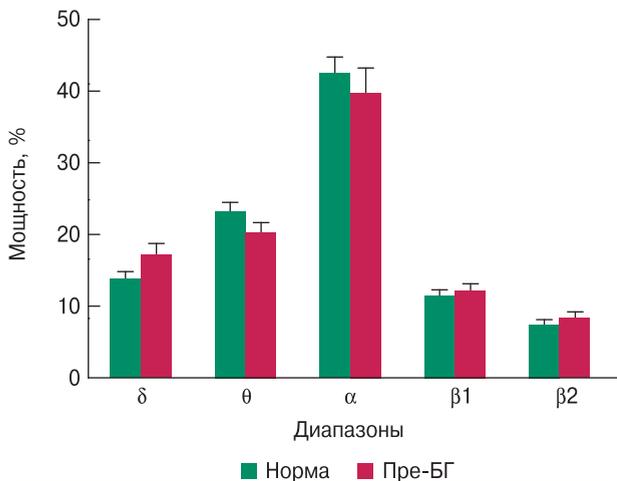


Рис. 1. Относительная спектральная мощность основных частотных диапазонов ЭЭГ спокойного бодрствования ($M \pm SEM$) на преклинической стадии БГ (пре-БГ) и в норме. В связи с обратной трансформацией данных суммарные значения спектральной мощности ЭЭГ меньше 100% (объяснения в тексте).

Относительная спектральная мощность δ -, θ -, α -, β_1 - и β_2 -диапазонов не различалась у носителей мутаций в гене *HTT* и у здоровых лиц (рис. 1).

При анализе спектральной мощности одногерцовых δ -, θ - и α -поддиапазонов (2–13 Гц) было установлено, что мутация в гене *HTT* является значимым фактором, влияющим на эти показатели ЭЭГ ($F = 11,6$; $p = 0,001$). У носителей мутации в гене *HTT* относительная спектральная мощность достоверно снижена по сравнению со здоровыми лицами на границе θ - и α -волн в диапазоне 7–8 Гц ($p < 0,01$) и на

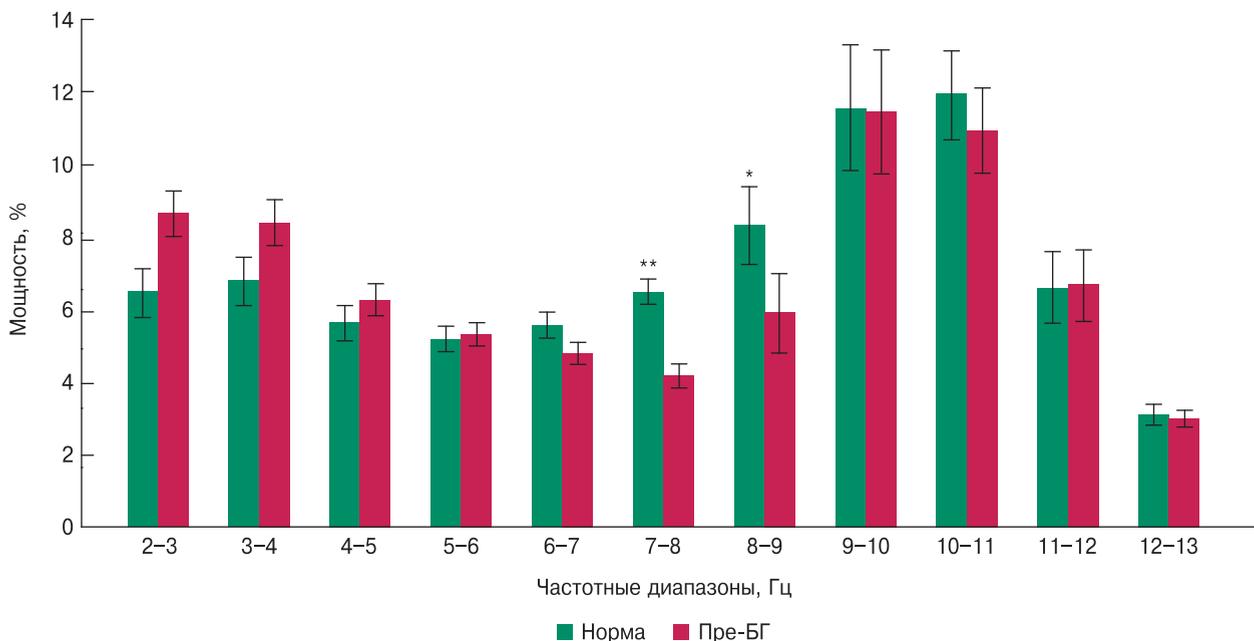


Рис. 2. Относительная спектральная мощность одногерцовых частотных диапазонов ЭЭГ (2–13 Гц) у носителей мутантного аллеля *HTT* на преклинической стадии БГ (пре-БГ) и в норме. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверные различия между носителями мутаций в гене *HTT* и здоровыми лицами.

α -волнах в диапазоне 8–9 Гц ($p < 0,05$). В других частотных поддиапазонах достоверных различий между группами не выявлено, хотя имелась тенденция к повышению мощности медленноволновой активности 2–4 Гц (рис. 2). У носителей с числом CAG-повторов >41 (20 человек) отличия от нормы в δ -поддиапазонах 2–3 Гц были статистически значимыми ($p < 0,05$).

При анализе относительной спектральной мощности 7–8 Гц в областях регистрации было выявлено, что наиболее значимые различия между носителями мутаций в гене *HTT* и здоровыми лицами ($p < 0,01$) наблюдались в центральных, лобных и височных областях, причем в левом полушарии они были более выраженными, чем в правом (рис. 3).

По результатам ROC-анализа, показатель относительной мощности 7–8 Гц в левой лобной области (F3) обладал наибольшей чувствительностью и специфичностью для разделения носителей мутаций в гене *HTT* и здоровых лиц (рис. 4).

Для относительной спектральной мощности 7–8 Гц в левой лобной области (F3) показатель площади под ROC-кривой (area under curve – AUC) был равен $0,81 \pm 0,06$ ($p < 0,001$), пороговое значение 5,2%, чувствительность 79% и специфичность 70%.

Для относительной мощности 7–8 Гц в правой лобной области (F4) при том же пороговом значении (5,2%) площадь под кривой AUC составляла $0,77 \pm 0,06$ ($p < 0,001$), чувствительность 71% и специфичность 63%.

Увеличение числа копий CAG-повторов в гене *HTT* коррелировало с повышением относительной мощности δ - и θ -волн ($r = 0,49$, $p = 0,008$ и $r = 0,53$, $p = 0,003$ соответственно),

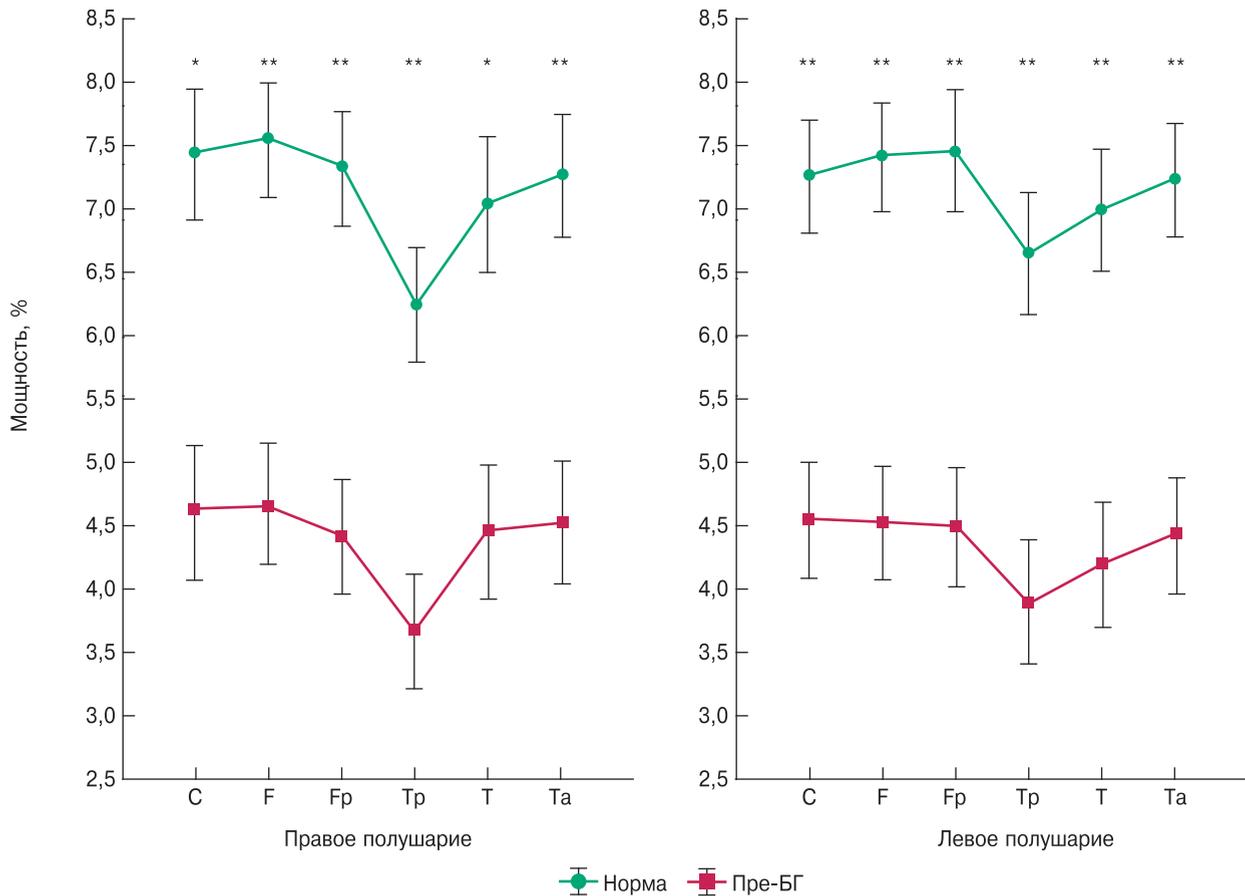


Рис. 3. Относительная спектральная мощность ЭЭГ спокойного бодрствования в частотном диапазоне 7–8 Гц в областях, для которых были выявлены различия ($p < 0,01$) между носителями мутантного аллеля *HTT* на преклинической стадии БГ (пре-БГ) и здоровыми лицами. С – центральные области, F – лобные, Fp – нижнелобные, Tr – задневисочные, T – височные, Ta – передневисочные. * $p < 0,01$, ** $p < 0,005$ – достоверные различия между пре-БГ и нормой.

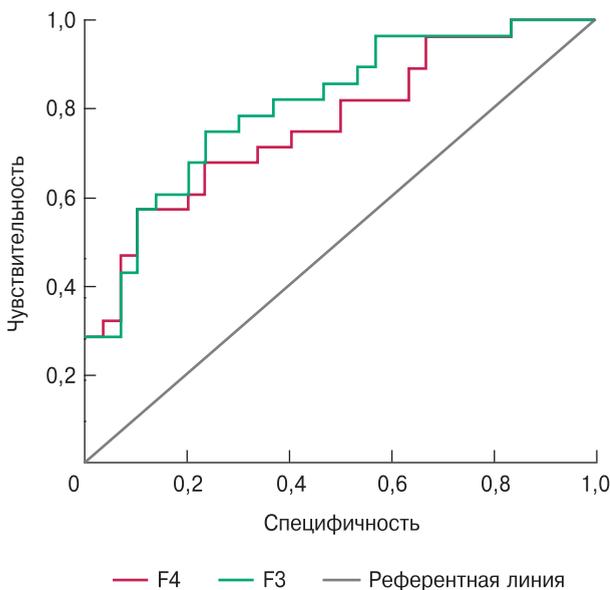


Рис. 4. ROC-кривая для дискриминации преклинической стадии БГ от нормы по показателям относительной спектральной мощности ЭЭГ в частотном диапазоне 7–8 Гц. F4 и F3 – правая и левая лобные области соответственно.

а также δ -поддиапазонов 3–4 Гц ($r = 0,53, p = 0,003$) и θ -волн в диапазонах 4–5, 5–6 и 6–7 Гц ($r = 0,54, p = 0,003; r = 0,54, p = 0,002; r = 0,5, p = 0,006$ соответственно) (рис. 5а, 5б). Относительная мощность δ - и θ -активности была выше при более раннем возрасте предполагаемого дебюта БГ ($r = -0,49, p = 0,009$ и $r = -0,55, p = 0,002$ соответственно). Увеличение числа CAG-повторов коррелировало со снижением относительной мощности ЭЭГ-активности α -диапазона и α -поддиапазона 10–11 Гц ($r = -0,5, p = 0,006$ в обоих случаях).

Обнаружена корреляция разности относительной мощности 7–8 и 4–5 Гц с числом CAG-повторов в гене *HTT* ($r = -0,6, p = 0,001$), с показателем БОЗ ($r = 0,57, p = 0,001$), с возрастом предполагаемого дебюта заболевания ($r = 0,56, p = 0,002$) и со временем, оставшимся до предполагаемого дебюта БГ ($r = -0,46, p = 0,01$). В левой лобной области корреляция разности относительной мощности 7–8 и 4–5 Гц с числом копий CAG-повторов составила $r = -0,6$ ($p = 0,001$), с показателем БОЗ – $r = 0,52$ ($p = 0,005$) (рис. 5в), с возрастом предполагаемого дебюта заболевания – $r = 0,6, p = 0,001$ (рис. 5г). Корреляция между этим показателем

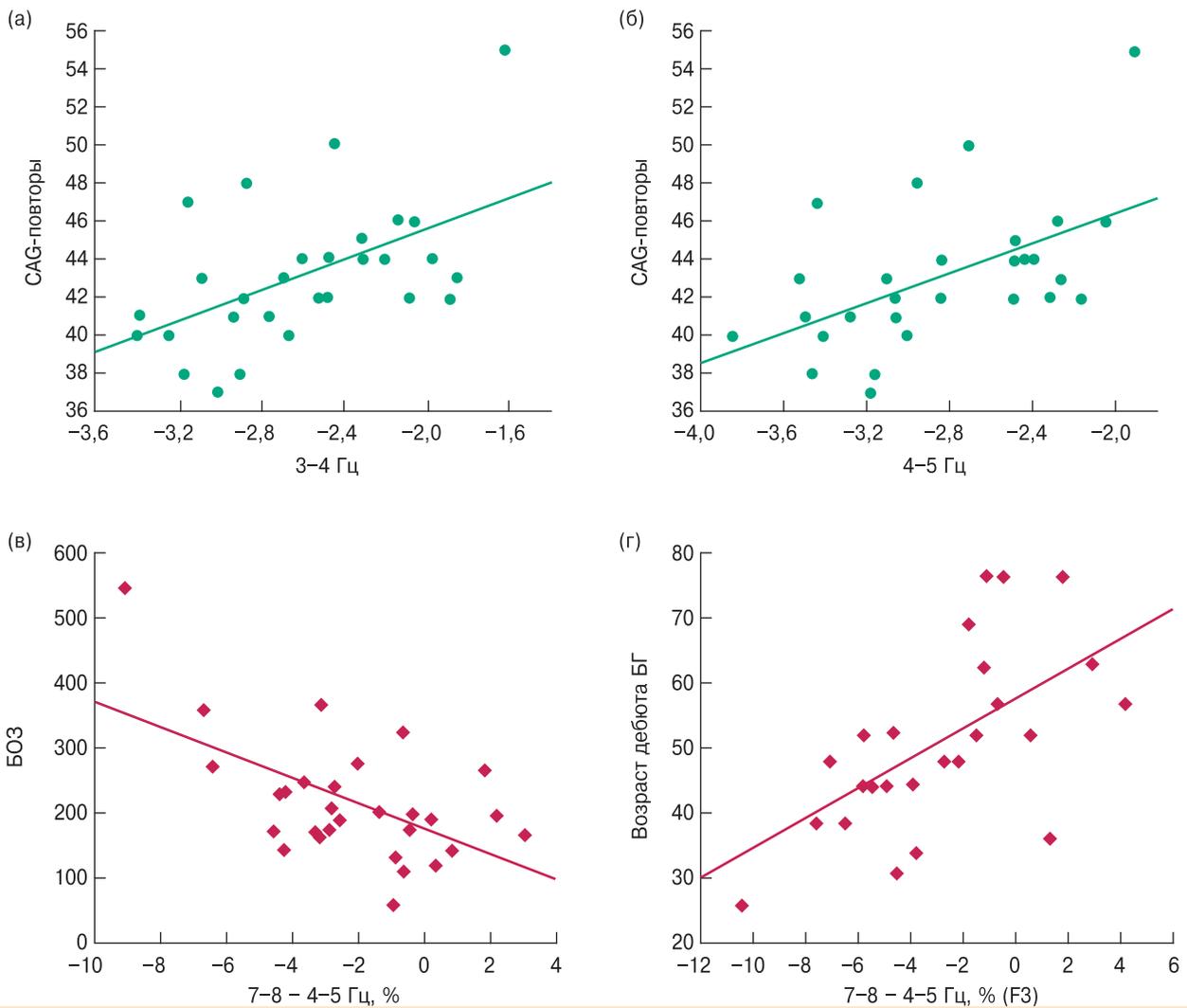


Рис. 5. Связь тяжести генетических нарушений в гене *HTT*, БОЗ и предполагаемого возраста дебюта БГ с показателями ЭЭГ на преклинической стадии БГ. Корреляция числа CAG-повторов с относительной мощностью δ -поддиапазона 3–4 Гц (а) и θ -поддиапазона 4–5 Гц (б). Корреляция БОЗ (в) и предполагаемого возраста дебюта БГ (г) с разностью относительной мощности поддиапазонов 7–8 и 4–5 Гц. По оси абсцисс: а, б – логарифмированные значения относительной спектральной мощности; в, г – относительная спектральная мощность в процентах.

ЭЭГ и временем, оставшимся до дебюта БГ, выявлялась на уровне тенденции ($r = 0,41$, $p = 0,03$).

Обсуждение

При анализе показателей ЭЭГ спокойного бодрствования было выявлено, что на преклинической стадии БГ относительная спектральная мощность в узком частотном диапазоне на границе θ и α (7–8 Гц) значительно снижена в сравнении с возрастной нормой, причем отличия от нормы являлись более выраженными в центральных, лобных и височных областях и преобладали в левом полушарии. По результатам ROC-анализа, наибольшей чувствительностью и специфичностью для разделения преклинической стадии БГ и нормы обладал показатель относительной мощности 7–8 Гц в левой лобной области. Менее значимое, но достоверное снижение относительной мощности у носителей му-

таций в гене *HTT* наблюдалось также в частотном диапазоне 8–9 Гц (низкочастотная α -активность). Различия между группами преклинической БГ и нормы в стандартных частотных диапазонах (δ , θ , α , $\beta 1$ и $\beta 2$) были недостоверными.

Обнаруженные изменения у носителей мутаций в гене *HTT* затрагивают низкочастотный α -ритм, модуляция которого в большей мере связана с корково-подкорковыми системами, в частности кортикоталамическими и кортикостриатными, в то время как высокочастотный α -ритм отражает главным образом функциональную активность кортикогиппокампальных и других кортико-кортикальных систем [28]. Полученные данные свидетельствуют о том, что на преклинической стадии БГ страдают преимущественно корково-подкорковые системы, в то время как корково-корковые механизмы остаются относительно интактными. Характер нарушений – десинхронизация

α -активности спонтанной ЭЭГ – указывает на дисбаланс тормозных и возбуждающих процессов в коре с преобладанием процессов возбуждения. Это, вероятно, связано с селективной прогрессирующей потерей тормозных ГАМКергических нейронов стриатума и коры на преclinical стадии БГ [29]. Нарушения энергетического обмена могут являться одной из причин повышенной церебральной возбудимости [8].

Полученные данные о преобладании у носителей мутаций в гене *HTT* дисфункции левого полушария согласуются с данными методов нейровизуализации (МРТ, функциональная МРТ), свидетельствующими о наличии в этом полушарии более выраженных нейродегенеративных и функциональных изменений [7, 9, 40].

Фронтостриатные системы играют ключевую роль в обеспечении вербальной беглости. Как было выявлено нами ранее, у носителей мутации в гене *HTT* на преclinical стадии БГ снижение мощности низкочастотной α -активности 8–9 Гц, а также разности 7–8 и 4–5 Гц коррелирует с ухудшением вербальной беглости [33]. Во время выполнения теста вербальной беглости активация левого полушария у носителей мутаций в гене *HTT* снижена по сравнению с нормой, отмечается также уменьшение межполушарных различий активации коры [5].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что увеличение числа CAG-повторов в гене *HTT* связано положительной корреляцией с повышением относительной спектральной мощности ЭЭГ-активности δ - и θ -диапазонов, а также их поддиапазонов. Такая ассоциация указывает на то, что мутации в гене *HTT* ответственны за повышение медленноволновой активности у носителей мутантного *HTT*, хотя отличие этих показателей ЭЭГ от нормы было достоверным лишь для δ -поддиапазона 2–3 Гц у лиц с числом копий CAG-повторов >41.

Повышение θ - и δ -активности в состоянии спокойного бодрствования отмечено при многих заболеваниях, сопровождающихся повреждением мозга, таких как болезнь Альцгеймера, церебральные сосудистые заболевания, черепно-мозговые травмы и т.д. Такие ЭЭГ-изменения обусловлены нарушением информационных процессов в мозге [1, 23, 24]. Повышение медленноволновой активности найдено у больных БГ [31]. Ассоциация CAG-повторов со спектральной мощностью δ - и θ -диапазонов у лиц на преclinical стадии БГ, вероятно, указывает на то, что более высокие показатели медленноволновой активности отражают более выраженную церебральную дисфункцию. В пользу этого предположения свидетельствует связь повышения медленноволновой активности с ухудшением когнитивных показателей на преclinical стадии БГ [33].

Корреляционный анализ показал, что увеличение числа копий CAG-повторов коррелирует со снижением относительной мощности α -диапазона и α -поддиапазона 10–11 Гц, что подтверждает роль мутантного гентингина

в генезе гиперактивации коры, проявляющейся в виде десинхронизации α -ритма.

Обнаружено также, что снижение разности относительной мощности 7–8 и 4–5 Гц связано с увеличением числа копий CAG-повторов в гене *HTT*, с показателем БОЗ, с предполагаемым возрастом клинического дебюта БГ и близостью дебюта к моменту обследования. Разность спектральной мощности поддиапазонов 7–8 и 4–5 Гц характеризует изменения этих параметров ЭЭГ на преclinical стадии БГ. Снижение спектральной мощности 7–8 Гц зависит от гиперактивации корково-подкорковых, в частности корковостриатных, систем, в то время как повышение мощности θ -поддиапазона 4–5 Гц, вероятно, связано с усилением дисфункции мозга в результате патологического процесса. У носителей мутантного гена *HTT* этот показатель достоверно отличается от нормы и связан высокодостоверной корреляцией с возрастом предполагаемого дебюта заболевания.

Нейрофизиологические нарушения на преclinical стадии БГ могут отражать развитие нейродегенеративного процесса и/или зависеть от особенностей раннего онтогенеза мозга. Выявлено, в частности, что расширение извилин и изменение их конфигурации у носителей мутаций в гене *HTT* могут зависеть от нарушений развития мозга в раннем онтогенезе [30].

Поскольку ЭЭГ-изменения на преclinical стадии БГ связаны с тяжестью мутации гена *HTT*, они могут рассматриваться в качестве возможного нейрофизиологического эндотипа – наследуемого маркера, который проявляется уже на доclinical стадии заболевания. Необходимо проведение проспективных исследований с целью изучения динамики изменений показателей ЭЭГ на различных стадиях доclinical патологического процесса и на ранних стадиях клинической манифестации БГ.

Список литературы

1. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
2. Иллариошкин С.Н. Ранние (додоментные) формы когнитивных расстройств // *Consilium Medicum*. 2007. № 2. С. 107–111.
3. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов // *Генетика*. 1995. № 11. С. 1478–1489.
4. Платонов Ф.А., Иллариошкин С.Н., Кононова С.К. и др. Спинаocerebellарная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления // *Мед. генет.* 2004. № 5. С. 242–248.
5. Пономарева Н.В., Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю. и др. Изменение нейрофизиологических паттернов активации мозга при когнитивной нагрузке на преclinical стадии хорей Гентингтона // *Фундаментальные проблемы нейронаук. Функциональная асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация: Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием / Под ред. С.Н. Иллариошкина, В.Ф. Фокина. М.: Научный мир, 2014. С. 983–991.*
6. Ключников С.А. Диагностика хорей Гентингтона на доclinical стадии и при атипичных вариантах заболевания (клиниче-

- ские и молекулярно-генетические сопоставления): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
7. Селиверстов Ю.А., Селиверстова Е.В., Коновалов Р.Н. и др. Клинико-нейровизуализационный анализ болезни Гентингтона с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии покоя // Неврол. журн. 2015. № 3. С. 11–21.
 8. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор, 2003.
 9. Юдина Е.Н., Иллариошкин С.Н., Коновалов Р.Н., Гнездицкий В.В. Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.: Соверо пресс, 2014. С. 269–283.
 10. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
 11. Anderson C., Horne J.A. Presleep relaxed 7–8 Hz EEG from left frontal region: marker of localised neuropsychological performance? // *Physiol. Behav.* 2004. V. 81. P. 657–664.
 12. Bellotti R., De Carlo F., Massafra R. et al. Topographic classification of EEG patterns in Huntington's disease // *Neurol. Clin. Neurophysiol.* 2004. V. 2004. P. 37.
 13. Benton A.L., Hamsher K.D. Multilingual Aphasia Examination. Iowa City, IA: AJA Associates, 1989.
 14. Bylsma F.W., Peyser C.E., Folstein S.E. et al. EEG power spectra in Huntington's disease: clinical and neuropsychological correlates // *Neuropsychologia.* 1994. V. 32. P. 137–150.
 15. Che H.V., Metzger S., Portal E. et al. Localization of sequence variations in PGC-1 α influence their modifying effect in Huntington disease // *Mol. Neurodegener.* 2011. V. 6. P. 1.
 16. De Tommaso M., De Carlo F., Difruscolo O. et al. Detection of sub-clinical brain electrical activity changes in Huntington's disease using artificial neural networks // *Clin. Neurophysiol.* 2003. V. 114. P. 1237–1245.
 17. Feigin A., Tang C., Ma Y. et al. Thalamic metabolism and symptom onset in preclinical Huntington's disease // *Brain.* 2007. V. 130. P. 2858–2867.
 18. Folstein M., Folstein S., McHugh P. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for clinicians // *J. Psychiatr. Res.* 1975. V. 12. P. 189–198.
 19. Gómez-Tortosa E., MacDonald M.E., Friend J.C. et al. Quantitative neuropathological changes in presymptomatic Huntington's disease // *Ann. Neurol.* 2001. V. 49. P. 29–34.
 20. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions // *Am. J. Psychiatry.* 2003. V. 160. P. 636–645.
 21. Ho A.K., Sahakian B.J., Robbins T.W. et al. Verbal fluency in Huntington's disease: a longitudinal analysis of phonemic and semantic clustering and switching // *Neuropsychologia.* 2002. V. 40. P. 1277–1284.
 22. Illarioshkin S.N., Igarashi S., Onodera O. et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease // *Ann. Neurol.* 1994. V. 36. P. 630–635.
 23. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1999. V. 29. P. 169–195.
 24. Klimesch W. α -band oscillations, attention, and controlled access to stored information // *Trends Cogn. Sci.* 2012. V. 16. P. 606–617.
 25. Langbehn D.R., Brinkman R.R., Falush D. et al.; International Huntington's Disease Collaborative Group. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length // *Clin. Genet.* 2004. V. 65. P. 267–277.
 26. McKinstry S.U., Karadeniz Y.B., Worthington A.K. et al. Huntingtin is required for normal excitatory synapse development in cortical and striatal circuits // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. P. 9455–9472.
 27. Milstein V., Small J.G., Small I.F. The Subtraction of Serial Sevens Test in psychiatric patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1972. V. 26. P. 439–441.
 28. Moretti D.V., Zanetti O., Binetti G., Frisoni G.B. Quantitative EEG markers in mild cognitive impairment: degenerative versus vascular brain impairment // *Int. J. Alzheimers Dis.* 2012. V. 2012. P. 917537.
 29. Nguyen L., Bradshaw J.L., Julie C. et al. Electrophysiological measures as potential biomarkers in Huntington's disease: review and future directions // *Brain Res. Rev.* 2010. V. 64. P. 177–194.
 30. Nopoulos P., Magnotta V.A., Mikos A. et al. Morphology of the cerebral cortex in preclinical Huntington's disease // *Am. J. Psychiatry.* 2007. V. 164. P. 1428–1434.
 31. Painold A., Anderer P., Holl A.K. et al. Comparative EEG mapping studies in Huntington's disease patients and controls // *J. Neural Transm.* 2010. V. 117. P. 1307–1318.
 32. Paulsen J.S., Zimbelman J.L., Hinton S.C. et al. fMRI biomarker of early neuronal dysfunction in presymptomatic Huntington's disease // *Am. J. Neuroradiol.* 2004. V. 25. P. 1715–1721.
 33. Ponomareva N.V., Klyushnikov S.A., Abramychева N.Yu. et al. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease // *J. Neurol. Sci.* 2014. V. 344. P. 114–120.
 34. Razumnikova O.M., Tarasova I.V., Vol'f N.V. Characteristics of cortical activity in persons with high and low verbal creativity: analysis of alpha1,2 rhythms // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 2009. V. 59. P. 581–586.
 35. Rosas H.D., Salat D.H., Lee S.Y. et al. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity // *Brain.* 2008. V. 131. Pt. 4. P. 1057–1068.
 36. Spielberger C.D. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory: STAI (Form Y). Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1983.
 37. Stine O.C., Pleasant N., Franz M.L. et al. Correlation between the onset age of Huntington's disease and length of the trinucleotide repeat in IT-15 // *Hum. Mol. Genet.* 1993. V. 2. P. 1547–1549.
 38. Tabrizi S.J., Reilmann R., Roos R.A. et al.; TRACK-HD investigators. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data // *Lancet. Neurol.* 2012. V. 11. P. 42–53.
 39. The Huntingtons Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes // *Cell.* 1993. V. 72. P. 971–983.
 40. Thieben M.J., Duggins A.J., Good C.D. et al. The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease // *Brain.* 2002. V. 125. P. 1815–1828.
 41. Van der Hiele K., Jurgens C.K., Vein A.A. et al. Memory activation reveals abnormal EEG in preclinical Huntington's disease // *Mov. Disord.* 2007. V. 22. P. 690–695.