

# Потенциальные нейрофизиологические маркеры посттравматического стрессового расстройства у участников боевых действий: кросс-секционное диагностическое исследование

Potential neurophysiological markers of combat-related post-traumatic stress disorder: a cross-sectional diagnostic study

doi: 10.17816/CP15512

Оригинальное исследование

Klavdiya Telesheva<sup>1</sup>, Valeria Savenkova<sup>2</sup>,  
Irina Morozova<sup>2</sup>, Aleksandra Ochneva<sup>2</sup>,  
Angelina Zeltser<sup>2</sup>, Denis Andreyuk<sup>2</sup>,  
Alexander Reznik<sup>2</sup>, Vladimir Mukhin<sup>3</sup>,  
Georgy Melkonyan<sup>3</sup>, Karine Lytkina<sup>3</sup>,  
Andrey Mitrofanov<sup>4</sup>, Anna Morozova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Mental-health clinic No. 1 named after N.A. Alexeev, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Hospital for War Veterans No. 3 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Клавдия Телешева<sup>1</sup>, Валерия Савенкова<sup>2</sup>,  
Ирина Морозова<sup>2</sup>, Александра Очнева<sup>2</sup>,  
Ангелина Зельцер<sup>2</sup>, Денис Андреюк<sup>2</sup>,  
Александр Резник<sup>2</sup>, Владимир Мухин<sup>3</sup>,  
Георгий Мелконян<sup>3</sup>, Каринэ Лыткина<sup>3</sup>,  
Андрей Митрофанов<sup>4</sup>, Анна Морозова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Studies suggest that the components of brain-evoked potentials (EPs) may serve as biomarkers of the post-traumatic stress disorder (PTSD) caused by participation in combat operations; however, to date, research remains fragmented, with no studies that have attempted to combine different paradigms. In addition, the mismatch negativity component has not been studied in a Russian sample of veterans with PTSD.

**AIM:** To identify objective neurophysiological markers of combat-related PTSD using the method of auditory-evoked potentials in active and passive listening paradigms.

**METHODS:** The study included a recording of auditory EPs in an oddball paradigm in three settings: 1) directed attention to auditory stimuli, 2) passive listening while viewing a neutral video sequence, and 3) viewing a video sequence associated with a traumatic event. Combatants diagnosed with PTSD (18 people) were compared with mentally healthy civilian volunteers (22 people).

**RESULTS:** An increase in the latency period of the early components of auditory EP (N100 and P200), an increase in the amplitude of the P200 component to a deviant stimulus, and a decrease to a standard one in the active listening paradigm were established in the PTSD group. There were no significant differences in the parameters of the P300 component. The characteristics of mismatch negativity in the passive paradigm were revealed: an increase in the phenomenon amplitude, both when shown a video sequence associated with a traumatic event and when shown a neutral video sequence. A binary logistic regression model constructed using the selected parameters showed that the identified characteristics can potentially be considered as diagnostic markers of PTSD in combatants, as the classification accuracy stood at 87% (sensitivity — 81%, specificity — 91%).

**CONCLUSION:** Potential neurophysiological markers of PTSD are the following: the amplitude and latency of early components of auditory EPs in the paradigm of directed attention to stimuli and the amplitude of mismatch negativity during passive attention.

## **АННОТАЦИЯ**

**ВВЕДЕНИЕ:** Исследования показывают, что компоненты вызванных потенциалов головного мозга (ВП) могут являться биомаркерами посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) вследствие участия в боевых действиях, однако на сегодняшний день исследования фрагментарны, не представлены исследования, сочетающие различные парадигмы. На русской выборке ветеранов с ПТСР не изучался компонент негативности рассогласования.

**ЦЕЛЬ:** Выявление объективных нейрофизиологических маркеров ПТСР вследствие участия в боевых действиях методом слуховых вызванных потенциалов в парадигмах активного и пассивного слушания.

**МЕТОДЫ:** Исследование включало регистрацию слуховых ВП в парадигме вероятностного предъявления (oddball) в трех состояниях: 1) направленное внимание на слуховые стимулы; 2) пассивное слушание при просмотре нейтрального видеоряда; 3) при просмотре видеоряда, связанного с травматическим событием. Обследованы комбатанты с диагнозом ПТСР (18 человек) в сравнении с психически здоровыми гражданскими добровольцами (22 человека).

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** В группе лиц с ПТСР обнаружено увеличение латентного периода ранних компонентов слухового ВП (N100 и P200), увеличение амплитуды компонента P200 на девиантный стимул и снижение на стандартный в парадигме активного слушания. Не выявлено значимых различий в показателях компонента P300. Выявлены особенности негативности рассогласования в пассивной парадигме: увеличение амплитуды феномена как при предъявлении видеоряда, связанного с травматическим событием, так и при предъявлении нейтрального видеоряда. Построенная с использованием выделенных показателей модель бинарной логистической регрессии показала, что выявленные особенности потенциально можно рассматривать как диагностические маркеры ПТСР у комбатантов — точность классификации составила 87% (чувствительность — 81%, специфичность — 91%).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Потенциальными нейрофизиологическими маркерами ПТСР являются амплитуда и латентный период ранних компонентов слуховых ВП в парадигме направленного внимания на стимулы, а также амплитуда негативности рассогласования при пассивном внимании.

**Keywords:** *post-traumatic stress disorder; auditory evoked potentials; N100; P200; P300; mismatch negativity; combatants*

**Ключевые слова:** *посттравматическое стрессовое расстройство; слуховые вызванные потенциалы; N100; P200; P300; негативность рассогласования; комбатанты*

## ВВЕДЕНИЕ

Как отмечают исследователи, специфичный диагностический биомаркер посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) не может быть найден в связи с тем, что симптомы ПТСР также присутствуют при генерализованном тревожном, депрессивном, паническом расстройстве (негативный аффект, ангедония, проблемы со сном, концентрацией внимания, повышенное возбуждение, раздражительность) [1]. ПТСР включает в себя феноменологию основных психопатологических проявлений, однако отличается достаточно типичной клинической картиной [2]. ПТСР у ветеранов боевых действий имеет свою специфику: его симптомы выявляются более чем у трети комбатантов уже в первые дни после травмы, они сопровождаются острыми психотическими, аффективными, тревожными, диссоциативными и другими расстройствами [3, 4]. Дополнительно осложняет диагностику и лечение то, что у участников боевых действий симптоматика варьируется в диапазоне от психологического до психопатологического состояния [5].

Развитие ПТСР вызвано изменением подкорковой реактивности на воспоминания и эмоции, связанные с травмой, нарушением тормозного контроля и фронтальной регуляции [6, 7], дефицитом направленной сверху вниз регуляции гиперреактивности в миндалевидном теле [8, 9]. Все это приводит к недостатку распределения внимания в ответ на угрожающие и эмоциональные стимулы [10].

Когнитивные вызванные потенциалы (ВП) — метод регистрации электрических потенциалов головного мозга, возникающих в ответ на предъявление значимого сенсорного стимула (девиантного, отличающегося) в ряду незначимых (стандартных) [10, 11]. Ранние компоненты вызванных потенциалов связаны с вниманием и обработкой входящих сигналов [12]. Увеличение амплитуды ранних компонентов вызванных потенциалов N100 и P200 в ответ на слуховой стимул указывает на модуляцию функционирования миндалевидного тела и латеральной префронтальной коры [13], что ассоциировано с повышением бдительности при угрозе [14]. Увеличение амплитуды компонента N100 происходит как у лиц с ПТСР, так и у лиц, подвергшихся травме, но без симптомов ПТСР [15], и положительно коррелирует с оценкой гипервозбуждения [16]. Кроме того, у лиц с ПТСР обнаружено значительное увеличение амплитуды

комплекса N1–P2 (амплитуда потенциала от пика N100 до пика P200), что положительно коррелирует с выраженностью симптомов расстройства [16]. При этом неадаптивное избегание ассоциировано со снижением амплитуды ранних компонентов, тогда как навязчивое повторное переживание — с повышением амплитуды компонента P200 [17]. Повышение амплитуды N100 обнаружено и при других состояниях, связанных с высоким уровнем тревожности [18, 19].

Компонент ВП P300 используется для оценки выраженности когнитивных нарушений, психомоторных функций, способности к планированию и контролю целенаправленного поведения на этапе принятия решения [20]. У лиц с ПТСР отмечено увеличение латентности компонента P300 [21, 22], а также снижение амплитуды этого компонента [22, 23], что указывает соответственно на увеличение времени оценки стимула (скорость нейронной активности) и, вместе с тем, снижение эффективности когнитивной обработки [20]. Известно также, что показатели P300 (амплитуда и латентность) могут быть использованы для количественной оценки динамики состояния после травмы [22] и, кроме того, дифференциации ПТСР (вследствие разного рода травм, но не участия в боевых действиях) и депрессивного расстройства [24].

Феномен негативности рассогласования (mismatch negativity, MMN) оценивается как наибольшая амплитуда разности между реакцией на девиантные и стандартные стимулы при отсутствии направленного внимания [25]. Амплитуда MMN отражает процессы поиска несоответствия в кратковременной и сенсорной памяти [26, 27], а также корковую обработку стимула на стадии предвнимания, которая не зависит от направленности внимания [27]. При ПТСР отмечена бóльшая амплитуда MMN как в сравнении с лицами, не имевшими травм, так и лицами с травматическим событием в анамнезе, но без ПТСР [27, 28], что расценивается как признак повышенной чувствительности этих больных к девиантным стимулам и отражает их повышенную бдительность. Высокая амплитуда MMN ассоциирована с высокой тревожностью [29].

Особенности развития и течения ПТСР (появление симптоматики в отдаленном периоде после травмы в течение 6 месяцев, отсутствие зависимости между острой реакцией и психическим состоянием в отдаленном периоде травмы [2, 30]), а также сходство

симптоматики с депрессивными, тревожными, паническими расстройствами [1], расстройствами адаптации, социальной и специфическими фобиями осложняет клиническую диагностику ПТСР. Отмечают трудности клинической диагностики ПТСР в связи с широким сочетанием различных кластеров симптомов, низким диагностическим порогом и высоким уровнем коморбидности [31]. В этой связи актуальной является объективизация диагностики ПТСР с использованием инструментальных средств.

Для диагностики ПТСР используются методы: магнитно-резонансная томография, позитронная эмиссионная томография, компьютерная томография, магнитно-резонансная спектроскопия, которые являются дорогостоящими и трудоемкими [32]. Разрабатываются диагностические модели на основе языковых характеристик (площадь под кривой 0,72) [33]. Была предпринята попытка создания диагностической модели по физиологическим показателям, однако из всех исследуемых параметров (частота сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма, рекурсия дыхания, кожно-гальваническая реакция) различия на уровне  $p \leq 0,05$  выявлены только по амплитуде систолической волны в части вариантов стимуляции [34]. Электроэнцефалография (ЭЭГ) является недорогим, доступным, достаточно мобильным инструментом. Она может служить вспомогательным методом для повышения точности диагностики ПТСР. Однако модель с использованием показателей фоновой ЭЭГ (более 25 000 признаков, включающих спектральную мощность, временную и функциональную связанность, частоту смены микросостояний) показала точность 62,9%, что говорит о низкой эффективности использования показателей фоновой ЭЭГ при трудоемком процессе их получения [35]. Использование ВП может расширить возможности применения ЭЭГ в диагностике. На сегодняшний день не было предложено комплексной нейрофизиологической модели тестирования методом слуховых вызванных потенциалов участников боевых действий с ПТСР. На российской выборке лиц с ПТСР исследования феномена негативности рассогласования ранее не проводились. Сочетание разных парадигм (активного и пассивного слушания, на фоне нейтрального и связанного с травмой видеоряда) в одной диагностической модели может существенно повысить качество нейрофизиологической диагностики расстройства.

Цель исследования — поиск количественных нейрофизиологических маркеров ПТСР у участников боевых действий.

## **МЕТОДЫ**

### **Дизайн исследования**

Проведено кросс-секционное диагностическое исследование.

### **Условия проведения**

В основную группу включили лиц, проходивших обследование и лечение в общепсихиатрическом отделении №11 ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» в период с октября по ноябрь 2023 года. Контрольная группа формировалась из числа добровольцев.

### **Участники**

В основную группу включили участников боевых действий с ПТСР мужского пола. Диагноз устанавливал лечащий врач в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. Не включили лиц с острой психотической симптоматикой, с другим психическим заболеванием, черепно-мозговой травмой и нейроинфекцией в анамнезе (согласно данным самоотчета). Включение в исследование проводили в течение двух недель с момента поступления пациента в стационар.

В контрольную группу включили лиц без психического заболевания, черепно-мозговой травмы и нейроинфекции в анамнезе (согласно данным самоотчета), не участвовавших в боевых действиях, не сообщавших о травматических событиях в прошлом из числа коллег и знакомых исследователей.

В обе группы включили только праворуких мужчин.

Всем участникам проводили определение функциональной межполушарной асимметрии в связи с влиянием ведущей руки на показатели когнитивных ВП [20]. Профиль латеральной организации оценивали на основании результатов опроса (какой рукой пациент пишет, рисует, держит зубную щетку при чистке зубов, использует ножницы, молоток, держит спичку при зажигании, ложку при перемешивании жидкостей) и моторных проб на ведущую руку (аплодисменты, сцепленные в замок пальцы). Определение ведущей руки проводили непосредственно перед нейрофизиологическим обследованием.

## Переменные

ВП на стандартный (100–120 реализаций после удаления артефактных проб) и девиантный стимулы (20–30 реализаций после удаления артефактных проб) усредняли. Фильтрация усредненных потенциалов проводилась в частотной полосе 0,3–20 Гц [32].

## Источники данных/измерение

Регистрацию ЭЭГ осуществляли в отдельном затемненном помещении, в утренние часы (09:00–13:00), в состоянии спокойного бодрствования в положении сидя (в кресле). Использовали энцефалограф «Нейро-КМ» (Статокин, Россия) с программным комплексом анализа Brainsys (разработчик А.А. Митрофанов, Россия) от 19 отведений, расположенных по международной схеме 10–20, с референтными электродами на мочках ушей. Частота дискретизации сигнала ЭЭГ составляла 1000 Гц, полоса пропускания частотных фильтров при регистрации сигнала составляла 0,3–70 Гц (выбор обусловлен характеристиками усилителя).

Нейрофизиологическое тестирование включало 3 серии слуховой стимуляции с вероятностным предъявлением (парадигма odd ball): стандартный стимул 1000 Гц с вероятностью предъявления 80% (120 стимулов), девиантный стимул 2000 Гц с вероятностью предъявления 20% (30 стимулов). Длительность звуковых стимулов составляла 10 мс, интенсивность — 85 Дб, межстимульный интервал — 1 секунда [32]. Стимулы предъявлялись бинаурально через наушники в случайном порядке. Генерация стимулов и порядок предъявления осуществлялась программными средствами Brainsys.

В первой серии испытуемый сидел с закрытыми глазами, получив инструкцию нажимать на кнопку в момент звучания девиантного стимула. Во второй и третьей сериях испытуемый получил инструкцию не обращать внимания на звуки и смотреть на экран ноутбука (диагональ 17,3 дюйма или 43,94 см, разрешение 1920x1080 пикселей), находящийся на расстоянии 60 см от глаз испытуемого. На экране демонстрировали видеоряд с изображениями природы (30 пейзажей: водоемы, горы, степи, леса, далее нейтральный видеоряд), затем видеоряд с изображениями, связанными с травмирующим событием (25 фотографий боевых действий, разрушенных зданий, военной техники, далее негативный видеоряд).

Все фотографии были подобраны из открытых источников. Изображения предъявлялись с частой 1 кадр в 2 секунды, видеоряды зацикливались с повтором до достижения общей продолжительности ролика 3 минуты. Между сериями регистрации ЭЭГ делали перерывы по 1–2 минуты.

Визуальный анализ всех нативных ЭЭГ-записей включал удаление артефактных реализаций и зашумленных каналов. Для анализа выбраны данные 9 каналов (F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz), наименее подверженных артефактам окулограммы и миограммы, но характеризующихся достаточной информативностью в отношении латерализации [33].

Регистрацию ЭЭГ проводили лаборант-исследователь и научный сотрудник ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» в специально оборудованном отдельном помещении. Анализ ЭЭГ проводился сотрудником лаборатории клинической нейрофизиологии НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского при технической поддержке разработчика программного обеспечения. Все исследователи были осведомлены о диагнозе обследуемых.

## Количественные переменные

В первой серии (активное слушание — нажатие на кнопку в момент звучания девиантного стимула) были выделены компоненты слухового вызванного потенциала на стандартный и девиантный стимулы (N100, P200, P300). Анализировали амплитуду и латентный период компонентов. В сериях с визуальной стимуляцией (пассивное слушание) было проведено вычитание усредненных файлов ВП на стандартный стимул из потенциалов на девиантный стимул для получения значений компонента MMN, также проведен анализ амплитуды и латентного периода пика негативности в промежутке 150–250 мс.

## Статистические методы

Анализ результатов исследования проведен с использованием пакета статистических программ SPSS, версия 11.5 (SPSS Inc., США) — анализ распределения, описание данных, сравнение средних данных, построение модели бинарной логистической регрессии. Проверка распределения значений количественных признаков выполнена с использованием критерия Шапиро–Уилка. Во всех случаях распределение

отличалось от нормального. В этой связи описание количественных показателей выполнено с указанием медианы, 1-го и 3-го квартилей (Q1, Q3), а оценка различий — с использованием критерия Манна — Уитни.

Для оценки влияния факторов частоты стимула, содержания стимуляции, латеральности и локализации использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями (rmANOVA) с поправкой Гринхауса–Гейссера (с учетом неравенства дисперсий) при межсубъектном факторе «группа» (номинальная переменная,  $n=2$ , контроль и ПТСР), внутрисубъектных факторах «стимул» ( $n=2$ , количественные показатели вызванных потенциалов на стандартный и девиантный стимулы [для анализа компонентов вызванных потенциалов]); «содержание видеоряда» ( $n=2$ , количественные показатели вызванных потенциалов при предъявлении видеорядов нейтрального и негативного [для анализа феномена MMN]); «распределение» ( $n=3$ , количественные показатели вызванных потенциалов по электродам): фронтальные (F), центральные (C), теменные (P); «латерализация» ( $n=3$ , количественные показатели вызванных потенциалов по электродам левого полушария (F3, C3, P3), правого полушария (F4, C4, P4) и центральных электродов, расположенных по саггитальной линии (Fz, Cz, Pz).

Для определения независимых предикторов ПТСР из числа показателей вызванных потенциалов и определения потенциальной диагностической значимости показателей слуховых вызванных потенциалов в отношении ПТСР модели использовали бинарную логистическую регрессию. Выбор переменных выполнен методом прямого пошагового включения в уравнение предикторов, оказывающих наибольшее воздействие на зависимую переменную (Forward: Wald), выполнено 8 шагов. Пошаговая процедура прекращена при отсутствии изменения ранее подогнанной модели при включении переменных.

### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол №6 от 11.08.2023). Обязательным условием включения в исследование было подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. Информирование

включало разъяснение потенциальным участникам цели, методов и процедуры исследования, с возможностью задать уточняющие вопросы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники

В период исследования диагноз ПТСР был установлен у 20 пациентов, которым было предложено принять участие в исследовании. Согласились на участие и прошли нейрофизиологическое обследование 18 человек. В основную группу вошли 18 участников боевых действий с диагностированным ПТСР, которым было проведено обследование. В контрольную группу было включено 22 человека.

### Описательные данные

Медиана возраста лиц с ПТСР — 34,5 года (29; 41), участников контрольной группы — 27,5 лет (25; 39) ( $p=0,195$ ). Медиана длительности пребывания в условиях боевых действий для пациентов с ПТСР составила 210 (130–270) суток, длительности после окончания участия в боевых действиях до момента обследования — 50 (38–120) суток.

### Основные результаты

Для оценки различий по показателям компонентов вызванных потенциалов между группами был проведен дисперсионный анализ с повторными измерениями. Были выбраны межсубъектный фактор «группа» ( $n=2$ , контроль и ПТСР), внутрисубъектные факторы «стимул» ( $n=2$ , стандартный и девиантный), «распределение» ( $n=3$ , фронтальное, центральное, теменное), «латерализация» ( $n=3$ , левое полушарие, правое полушарие, центральное расположение).

Анализ амплитуды компонента N100 выявил межгрупповые отличия при влиянии фактора «распределение» ( $F=14,45$ ;  $p < 0,001$ ), «латерализация» ( $F=3,20$ ;  $p=0,048$ ), а также взаимодействия факторов «стимул» и «распределение» ( $F=9,48$ ;  $p=0,002$ ), «распределение» и «латерализация» ( $F=10,83$ ;  $p < 0,001$ ). При анализе латентного периода компонента N100 выявлено значимое влияние фактора «латерализация» ( $F=5,64$ ;  $p=0,006$ ), взаимодействие факторов «распределение» и «латерализация» ( $F=2,82$ ;  $p=0,028$ ).

Для амплитуды компонента P200 выявлены различия при влиянии взаимодействия факторов «стимул» и «группа» ( $F=8,14$ ;  $p=0,011$ ), фактора «латерализация»

( $F=10,22$ ;  $p=0,005$ ), для латентности — влияние фактора «стимул» ( $F=9,15$ ;  $p=0,007$ ), взаимодействия факторов «стимул» и «группа» ( $F=4,92$ ;  $p=0,040$ ).

Для амплитуды компонента P300 выявлены межгрупповые различия при влиянии фактора «стимул» ( $F=82,23$ ;  $p=0,0001$ ), «латерализация» ( $F=11,97$ ;  $p=0,0001$ ), взаимодействия факторов «стимул» и «латерализация» ( $F=6,78$ ;  $p=0,002$ ), для латентности — также влияние фактора «стимул» ( $F=21,69$ ;  $p=0,0001$ ), «распределение» ( $F=3,72$ ;  $p=0,031$ ), взаимодействия факторов «стимул» и «латерализация» ( $F=8,45$ ;  $p=0,001$ ).

Сравнение групп с использованием критерия Манна-Уитни выявило статистически значимые различия в ранних компонентах вызванных потенциалов, преимущественно на девиантный стимул (табл. 1 и табл. 2). Компонент N100 у лиц с ПТСР отличается большим латентным периодом на девиантный стимул в теменно-центральных отделах, компонент P200 — увеличенной амплитудой и увеличенным латентным периодом на девиантный стимул во фронтальных и центральных отведениях, сниженной амплитудой на стандартный стимул во фронтальных отведениях. Значимых различий сравниваемых групп в показателях компонента P300 не обнаружено.

В экспериментальной схеме с использованием видеорядов также проведен дисперсионный анализ с повторными измерениями. Обнаружены значимые различия при влиянии фактора «зона» ( $F=18,77$ ;  $p=0,0001$ ), фактора «расположение» ( $F=6,25$ ;  $p=0,005$ ), сочетания факторов «расположение» и «группа» ( $F=3,43$ ;  $p=0,043$ ). Фактор содержания визуальной стимуляции не оказывает значимого влияния на показатели MMN ( $F=0,143$ ;  $p=0,709$ ).

При дальнейшем сравнении средних значений с использованием критерия Манна — Уитни установлено, что у лиц с ПТСР латентный период негативности рассогласования (MMN) при предъявлении негативного видеоряда и амплитуда MMN при предъявлении нейтрального видеоряда были выше, чем у участников контрольной группы (табл. 3).

Из числа изученных показателей ЭЭГ выбраны 8 переменных — независимых предикторов ПТСР: латентный период компонента N100, амплитуда и латентный период компонента P200 на девиантный стимул, амплитуда и латентный период негативности рассогласования при предъявлении нейтрального и негативного видеоряда в различных отведениях (табл. 4).

Классификация предсказываемых состояний с использованием многофакторной модели проведена на данных 16 участников с ПТСР и 21 участника из группы контроля, для которых были известны данные всех независимых предикторов, включенных в модель (у двух человек в группе ПТСР и одного — в контрольной группе данные для некоторых показателей отсутствовали по причине удаления артефактных каналов). Точность классификации составила 86% (правильно классифицированы 32 состояния из 37 наблюдений). Результаты классификации приведены в табл. 5.

Высокий процент верных отнесений доказывает, что выбранный дизайн исследования позволяет выявить особенности процессов обработки информации у лиц с ПТСР. Данная экспериментальная схема с указанными предикторами может быть использована в качестве основы для диагностической модели.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Ключевые результаты

Исследование, включающее различные парадигмы регистрации слуховых вызванных потенциалов, выявило особенности лиц с ПТСР в активной парадигме: наиболее выраженные изменения обнаружены по параметрам компонента N100 — у лиц с ПТСР снижена амплитуда и укорочен латентный период на девиантный стимул в сравнении со стандартным. Компонент P200 у лиц с ПТСР отличается увеличенной амплитудой и латентным периодом на девиантный стимул, сниженной амплитудой на стандартный стимул. Не было выявлено значимых различий в показателях компонента P300. В пассивной парадигме обнаружено, что в группе лиц с ПТСР латентный период негативности рассогласования при предъявлении негативного видеоряда и амплитуда при предъявлении нейтрального видеоряда были выше, чем у участников контрольной группы.

### Ограничения исследования

Ключевым ограничением исследования является небольшой размер выборки. В этой связи можно констатировать малую информативность отсутствия статистически значимых различий сравниваемых групп по некоторым показателям, в частности по показателю компонента P300 — велика вероятность ошибки второго рода. Кроме того, известно, что в малых выборках роль случайных факторов,

Таблица 1. Показатели вызванных потенциалов на девиантный стимул у лиц с ПТСР в сравнении со значениями в контрольной группе [медиана (нижний квартиль; верхний квартиль) (количество человек)]

Компонент	Отведение	ПТСР	Контроль	Z	p
<b>Латентный период (мс)</b>					
N100	P3	134 (112; 138) (n=17)	108 (102; 116) (n=22)	2,549	0,011
	P4	124 (112; 137) (n=16)	108 (100; 116) (n=22)	2,453	0,014
	Pz	127 (104; 158) (n=16)	109 (98; 118) (n=22)	1,774	0,076
	C3	132 (117; 140) (n=17)	112 (110; 118) (n=21)	2,361	0,018
	C4	125 (116; 132) (n=16)	112 (106; 122) (n=22)	2,407	0,016
	Cz	128 (118; 136) (n=17)	110 (104; 116) (n=21)	2,143	0,032
	F3	132 (116; 142) (n=17)	116 (112; 124) (n=22)	1,644	0,100
	F4	130 (118; 134) (n=17)	113 (108; 126) (n=22)	1,784	0,074
P200	Fz	131 (115; 140) (n=18)	116 (110; 126) (n=22)	1,463	0,143
	P3	184 (162; 202) (n=17)	163 (152; 184) (n=22)	1,246	0,213
	P4	184 (152; 189) (n=16)	162 (152; 176) (n=22)	1,012	0,312
	Pz	187 (163; 197) (n=16)	163 (148; 180) (n=22)	1,567	0,117
	C3	193 (173; 202) (n=17)	166 (156; 184) (n=21)	2,883	0,004
	C4	183 (171; 189) (n=16)	166 (158; 180) (n=22)	1,839	0,066
	Cz	178 (167; 189) (n=17)	156 (148; 172) (n=21)	2,820	0,005
	F3	190 (176; 200) (n=17)	176 (160; 190) (n=22)	1,673	0,094
P300	F4	182 (172; 200) (n=17)	177 (160; 200) (n=22)	0,821	0,411
	Fz	193 (178; 204) (n=18)	172 (156; 188) (n=22)	2,484	0,013
	P3	334 (310; 366) (n=17)	340 (320; 354) (n=22)	-0,088	0,930
	P4	348 (313; 363) (n=16)	334 (326; 376) (n=22)	0,169	0,866
	Pz	340 (311; 362) (n=16)	330 (322; 346) (n=22)	0,981	0,327
	C3	332 (310; 360) (n=17)	334 (316; 342) (n=21)	0,107	0,915
	C4	336 (320; 359) (n=16)	330 (312; 354) (n=22)	0,322	0,748
	Cz	338 (320; 362) (n=17)	330 (308; 342) (n=21)	0,881	0,378
<b>Амплитуда (мкВ)</b>					
N100	F3	330 (320; 354) (n=17)	336 (322; 350) (n=22)	0,147	0,883
	F4	338 (320; 356) (n=17)	330 (314; 344) (n=22)	0,935	0,350
	Fz	349 (322; 361) (n=18)	335 (318; 342) (n=22)	1,390	0,165
	P3	5,04 (3,61; 6,82) (n=17)	3,60 (1,59; 6,26) (n=22)	1,742	0,082
	P4	5,12 (2,08; 6,18) (n=16)	4,54 (2,50; 5,93) (n=22)	0,169	0,866
	Pz	5,12 (2,58; 6,16) (n=16)	2,87 (1,30; 5,30) (n=22)	1,478	0,139
	C3	4,73 (2,81; 6,82) (n=17)	5,50 (3,26; 6,93) (n=21)	-0,628	0,530
	C4	6,15 (2,43; 7,74) (n=16)	5,93 (3,27; 7,47) (n=22)	-0,337	0,736
P200	Cz	6,99 (2,60; 9,12) (n=17)	6,16 (4,45; 7,60) (n=21)	0,123	0,902
	F3	3,70 (2,89; 6,99) (n=17)	5,22 (3,79; 6,46) (n=22)	-0,587	0,557
	F4	5,00 (3,21; 7,79) (n=17)	6,42 (3,89; 7,79) (n=22)	-0,666	0,506
	Fz	5,15 (3,40; 7,09) (n=18)	5,54 (2,87; 8,23) (n=22)	-0,414	0,679
	P3	2,73 (2,20; 3,44) (n=17)	1,63 (0,87; 3,56) (n=22)	1,303	0,193
	P4	2,49 (0,84; 3,22) (n=16)	1,89 (0,67; 2,70) (n=22)	0,567	0,571
	Pz	2,44 (1,45; 3,51) (n=16)	1,82 (0,84; 3,36) (n=22)	0,902	0,367
	C3	2,38 (1,59; 4,29) (n=17)	1,70 (0,40; 2,90) (n=21)	1,390	0,165
P300	C4	3,20 (1,68; 4,21) (n=16)	1,48 (0,91; 2,60) (n=22)	2,728	0,006
	Cz	3,24 (2,19; 5,89) (n=17)	2,57 (1,65; 3,68) (n=21)	1,502	0,133
	F3	2,66 (1,84; 4,61) (n=17)	1,53 (0,66; 3,93) (n=22)	1,894	0,058
	F4	3,72 (2,02; 4,73) (n=17)	2,13 (0,87; 3,27) (n=22)	1,898	0,058
	Fz	4,14 (2,88; 5,17) (n=18)	1,63 (0,65; 3,92) (n=22)	2,927	0,003
	P3	7,21 (5,88; 8,87) (n=17)	7,98 (4,99; 10,07) (n=22)	-0,878	0,380
	P4	6,82 (4,88; 8,76) (n=16)	7,40 (5,53; 11,46) (n=22)	-0,674	0,500
	Pz	7,4 (5,98; 9,41) (n=16)	8,40 (5,81; 11,82) (n=22)	-0,887	0,375
P300	C3	7,55 (5,03; 9,20) (n=17)	6,31 (4,78; 10,35) (n=21)	-0,207	0,836
	C4	7,15 (4,80; 9,51) (n=16)	7,01 (5,06; 9,34) (n=22)	-0,092	0,927
	Cz	8,39 (6,33; 11,14) (n=17)	7,43 (5,22; 10,84) (n=21)	0,602	0,547
	F3	6,34 (4,52; 8,44) (n=17)	6,09 (4,69; 8,89) (n=22)	-0,198	0,843
	F4	6,57 (3,87; 8,50) (n=17)	6,90 (4,54; 8,88) (n=22)	-0,227	0,821
	Fz	8,46 (5,86; 9,87) (n=18)	7,94 (6,18; 10,83) (n=22)	-0,237	0,813

Примечание: Описание выполнено с указанием медианы (Q1; Q3). P, C, F — теменное, центральное и фронтальное расположение электродов; (F3, C3, P3) — количественные показатели вызванных потенциалов по электродам левого полушария, (F4, C4, P4) — правого полушария, (Fz, Cz, Pz) — центральных электродов.



Таблица 2. Показатели вызванных потенциалов на стандартный стимул у лиц с ПТСР в сравнении со значениями в контрольной группе

Компонент	Отведение	ПТСР	Контроль	Z	p
<b>Латентный период (мс)</b>					
N100	P3	120 (108; 128) (n=17)	116 (110; 122) (n=22)	0,609	0,543
	P4	120 (102; 124) (n=16)	114 (102; 120) (n=22)	0,939	0,347
	Pz	122 (103; 127) (n=16)	115 (108; 122) (n=22)	0,828	0,408
	C3	119 (111; 129) (n=17)	116 (112; 124) (n=21)	0,429	0,668
	C4	120 (112; 124) (n=16)	116 (110; 120) (n=22)	0,828	0,408
	Cz	122 (112; 126) (n=17)	116 (110; 120) (n=21)	1,218	0,223
	F3	120 (112; 128) (n=17)	116 (112; 122) (n=22)	0,680	0,497
	F4	118 (114; 124) (n=17)	116 (108; 124) (n=22)	0,722	0,470
	Fz	122 (114; 126) (n=18)	118 (114; 124) (n=22)	0,665	0,506
P200	P3	188 (182; 206) (n=17)	192 (180; 204) (n=22)	-0,949	0,343
	P4	186 (172; 192) (n=16)	182 (168; 216) (n=22)	-0,381	0,703
	Pz	186 (181; 204) (n=16)	192 (180; 222) (n=21)	-0,889	0,374
	C3	185 (178; 194) (n=17)	187 (180; 204) (n=21)	-0,695	0,487
	C4	187 (171; 199) (n=16)	183 (176; 194) (n=22)	-0,191	0,849
	Cz	186 (176; 198) (n=17)	184 (176; 194) (n=21)	-0,042	0,966
	F3	184 (176; 192) (n=17)	182 (174; 204) (n=22)	-0,269	0,788
	F4	174 (168; 198) (n=17)	174 (170; 192) (n=22)	-0,368	0,713
	Fz	180 (172; 192) (n=18)	177 (170; 196) (n=22)	0,429	0,668
P300	P3	282 (270; 296) (n=17)	277 (264; 294) (n=22)	0,326	0,745
	P4	282 (264; 288) (n=16)	280 (262; 300) (n=22)	-0,558	0,577
	Pz	284 (267; 298) (n=16)	284 (264; 308) (n=22)	-0,177	0,859
	C3	285 (269; 303) (n=17)	287 (270; 310) (n=21)	0,015	0,988
	C4	286 (270; 299) (n=16)	278 (266; 294) (n=22)	0,506	0,613
	Cz	290 (274; 304) (n=17)	277 (268; 294) (n=21)	0,552	0,581
	F3	298 (280; 326) (n=17)	282 (274; 308) (n=22)	0,763	0,445
	F4	292 (268; 310) (n=17)	286 (270; 320) (n=22)	-0,227	0,821
	Fz	298 (285; 327) (n=18)	288 (272; 314) (n=22)	0,990	0,322
<b>Амплитуда (мкВ)</b>					
N100	P3	3,85 (2,42; 4,72) (n=17)	4,34 (3,10; 5,49) (n=22)	-1,147	0,251
	P4	3,40 (1,95; 4,71) (n=16)	3,97 (3,02; 4,90) (n=22)	-1,453	0,146
	Pz	3,41 (1,73; 6,10) (n=16)	4,40 (3,24; 5,30) (n=22)	-1,123	0,261
	C3	4,08 (2,72; 6,37) (n=17)	5,14 (4,46; 7,73) (n=21)	-1,360	0,174
	C4	4,26 (3,08; 6,98) (n=16)	5,49 (4,35; 6,82) (n=22)	-1,410	0,158
	Cz	5,29 (3,36; 7,55) (n=17)	5,51 (4,04; 7,44) (n=21)	-0,765	0,444
	F3	3,65 (2,34; 5,51) (n=17)	5,13 (4,10; 7,17) (n=22)	-1,855	0,064
	F4	3,60 (2,32; 8,35) (n=17)	5,93 (4,11; 7,42) (n=22)	-1,301	0,193
	Fz	3,85 (2,42; 4,72) (n=18)	4,34 (3,10; 5,49) (n=22)	-1,147	0,251
P200	P3	1,26 (0,77; 1,99) (n=17)	1,99 (0,93; 3,15) (n=22)	-1,473	0,141
	P4	1,68 (0,86; 2,28) (n=16)	1,52 (0,62; 2,66) (n=22)	-0,061	0,951
	Pz	1,55 (0,91; 2,26) (n=16)	2,01 (0,96; 3,06) (n=22)	-0,659	0,510
	C3	1,17 (0,50; 1,94) (n=17)	1,90 (0,49; 3,41) (n=21)	-1,138	0,255
	C4	1,28 (0,77; 2,05) (n=16)	2,00 (1,10; 2,98) (n=22)	-1,544	0,123
	Cz	1,65 (1,00; 2,73) (n=17)	2,42 (0,65; 3,86) (n=21)	-0,991	0,322
	F3	1,30 (0,64; 2,10) (n=17)	1,55 (0,96; 3,31) (n=22)	-1,416	0,157
	F4	1,21 (0,88; 1,91) (n=17)	2,09 (1,34; 2,85) (n=22)	-2,068	0,039
	Fz	1,27 (0,61; 2,34) (n=18)	2,22 (0,99; 3,24) (n=22)	-1,744	0,081
P300	P3	3,02 (1,54; 3,56) (n=17)	2,63 (1,90; 4,34) (n=22)	-0,156	0,876
	P4	2,72 (1,80; 3,60) (n=16)	2,50 (1,83; 3,25) (n=22)	0,382	0,703
	Pz	2,77 (1,95; 4,22) (n=16)	2,69 (1,94; 4,83) (n=22)	-0,325	0,745
	C3	2,67 (1,74; 3,94) (n=17)	2,93 (1,91; 4,43) (n=21)	-0,443	0,657
	C4	2,38 (1,58; 3,90) (n=16)	3,07 (2,00; 3,81) (n=22)	-0,353	0,724
	Cz	2,27 (1,50; 4,78) (n=17)	3,09 (2,05; 4,04) (n=21)	-0,496	0,620
	F3	2,04 (1,57; 3,25) (n=17)	2,76 (1,87; 4,08) (n=22)	-0,705	0,481
	F4	1,94 (1,31; 2,76) (n=17)	2,62 (1,59; 3,53) (n=22)	-0,595	0,552
	Fz	2,02 (1,61; 3,56) (n=18)	2,99 (1,76; 4,57) (n=22)	-1,404	0,160

Примечание: Описание выполнено с указанием медианы (Q1; Q3). P, C, F — теменное, центральное и фронтальное расположение электродов; (F3, C3, P3) — количественные показатели вызванных потенциалов по электродам левого полушария, (F4, C4, P4) — правого полушария, (Fz, Cz, Pz) — центральных электродов.

Таблица 3. Показатели негативности рассогласования у лиц с ПТСР в сравнении со значениями в контрольной группе

Компонент	Отведение	ПТСР	Контроль	Z	P
<b>Латентный период (мс)</b>					
Нейтральный видеоряд	P3	189 (157; 220) (n=16)	169 (158; 211) (n=20)	0,446	0,656
	P4	189 (171; 209) (n=16)	174 (158; 212) (n=21)	0,644	0,520
	Pz	187 (165; 215) (n=16)	173 (160; 230) (n=20)	0,350	0,726
	C3	178 (160; 212) (n=16)	176 (162; 248) (n=19)	-0,116	0,908
	C4	181 (162; 199) (n=16)	168 (150; 178) (n=22)	1,176	0,240
	Cz	186 (169; 192) (n=16)	172 (160; 238) (n=20)	0,927	0,354
	F3	204 (171; 227) (n=16)	163 (158; 184) (n=20)	1,719	0,086
	F4	192 (165; 226) (n=16)	169 (157; 212) (n=22)	0,939	0,348
	Fz	176 (155; 229) (n=16)	174 (160; 244) (n=19)	-0,497	0,619
Негативный видеоряд	P3	188 (174; 236) (n=15)	170 (154; 183) (n=20)	2,136	0,033
	P4	184 (174; 240) (n=15)	169 (154; 201) (n=21)	1,718	0,086
	Pz	178 (160; 186) (n=15)	174 (158; 186) (n=22)	0,274	0,784
	C3	178 (158; 220) (n=15)	171 (159; 180) (n=19)	1,212	0,225
	C4	178 (162; 186) (n=16)	164 (154; 181) (n=22)	1,140	0,254
	Cz	178 (168; 184) (n=16)	168 (159; 183) (n=21)	1,126	0,260
	F3	178 (162; 182) (n=15)	172 (163; 180) (n=22)	0,505	0,613
	F4	176 (162; 182) (n=15)	168 (157; 176) (n=22)	0,852	0,394
	Fz	176 (164; 182) (n=16)	169 (162; 185) (n=20)	0,548	0,583
<b>Амплитуда (мкВ)</b>					
Нейтральный видеоряд	P3	2,64 (1,47; 5,36) (n=16)	2,64 (1,10; 3,54) (n=20)	0,891	0,373
	P4	3,32 (2,17; 4,63) (n=16)	2,13 (1,61; 2,64) (n=21)	1,931	0,053
	Pz	3,48 (2,17; 5,17) (n=16)	2,61 (0,70; 3,40) (n=20)	1,608	0,108
	C3	4,30 (2,55; 5,72) (n=16)	2,35 (0,91; 4,69) (n=19)	1,490	0,136
	C4	3,63 (2,36; 4,83) (n=16)	2,99 (1,60; 4,39) (n=22)	1,043	0,297
	Cz	3,75 (2,18; 5,15) (n=16)	4,13 (2,25; 5,21) (n=20)	0,099	0,921
	F3	4,69 (3,45; 6,50) (n=16)	3,56 (1,23; 5,05) (n=20)	2,006	0,045
	F4	3,74 (2,38; 6,22) (n=16)	3,40 (1,60; 4,82) (n=22)	1,114	0,265
	Fz	5,86 (3,92; 7,99) (n=16)	3,26 (1,31; 5,43) (n=19)	2,980	0,003
Негативный видеоряд	P3	1,38 (0,60; 3,15) (n=15)	2,07 (0,58; 3,33) (n=20)	-0,202	0,840
	P4	2,12 (1,10; 3,45) (n=15)	1,97 (0,78; 2,74) (n=21)	0,058	0,954
	Pz	2,84 (1,72; 4,35) (n=15)	2,21 (1,27; 3,20) (n=22)	1,472	0,141
	C3	3,05 (1,92; 6,10) (n=15)	2,53 (1,24; 3,81) (n=19)	1,184	0,237
	C4	2,85 (0,54; 4,16) (n=16)	1,59 (0,82; 3,21) (n=22)	0,606	0,544
	Cz	2,38 (1,72; 4,70) (n=16)	2,42 (1,13; 4,38) (n=21)	0,419	0,676
	F3	4,10 (1,54; 7,02) (n=15)	2,56 (1,85; 4,77) (n=22)	1,328	0,184
	F4	2,93 (1,88; 4,80) (n=15)	2,72 (1,49; 4,80) (n=22)	0,318	0,751
	Fz	4,57 (1,80; 5,63) (n=16)	3,29 (1,86; 5,02) (n=20)	0,346	0,729

Примечание: Описание выполнено с указанием медианы (Q1; Q3). P, C, F — теменное, центральное и фронтальное расположение электродов; (F3, C3, P3) — количественные показатели вызванных потенциалов по электродам левого полушария, (F4, C4, P4) — правого полушария, (Fz, Cz, Pz) — центральных электродов. Нейтральный видеоряд — изображения природы, негативный видеоряд — фотографии боевых действий.

Таблица 4. Независимые предикторы ПТСР: модель бинарной логистической регрессии

Показатель	Отведение	B	Стандартная ошибка	Вальд-тест	P
Латентный период N100	P3	0,027	0,036	0,569	0,451
Латентный период N100	P4	-0,033	0,073	0,203	0,653
Латентный период P200	P3	-0,037	0,025	2,126	0,145
Латентный период N100	C3	0,058	0,074	0,625	0,429
Амплитуда P200	P4	-0,185	0,318	0,340	0,560
Амплитуда P200	Fz	0,492	0,306	2,586	0,108
Латентный период MMN, негативный видеоряд	C4	0,175	0,140	1,555	0,212
Амплитуда MMN, нейтральный видеоряд	Fz	-0,081	0,100	0,663	0,415
Константа	-	-12,348	5,561	4,930	0,026

Примечание: Статистические характеристики модели: логарифмическое значение правдоподобия регрессионной модели 32,580, R-квадрат Нэйджелкерка — 72,5%.

Таблица 5. Классификационная таблица модели бинарной логистической регрессии для диагностики ПТСР

Наблюдаемое состояние	Предсказанные состояния		Правильная классификация, %
	Контроль	ПТСР	
Контроль, абс.	19	2	91
ПТСР, абс.	3	13	81

Примечание: Статистические характеристики дискриминантной модели: хи-квадрат 18,036,  $p=0,021$ .

влияющих на выявление различий/связей, выше, чем в исследованиях с достаточным размером выборки. Использование в качестве контроля психически здоровых лиц также является важным ограничением исследования. Однако такой тип исследований составляет значительную часть исследований ПТСР вследствие участия в боевых действиях [1, 9, 45].

Еще одним важным ограничением настоящего исследования является отсутствие групп сравнения (лица с депрессией, генерализованным тревожным расстройством), позволяющих оценить чувствительность предлагаемой экспериментальной схемы. Более того, представляется актуальным тестирование диагностической модели на примере лиц, принимавших участие в боевых действиях, но не имеющих клинических симптомов ПТСР.

Валидация модели в таких группах является необходимым условием ее клинического применения.

Применение дисперсионного анализа ANOVA для данных ЭЭГ основано на допущении о нормальности распределения показателей с учетом природы сигнала. Однако применение параметрических методов статистики к данным со скошенным распределением является ограничением результатов исследования, так как дискриминантная функция в данном случае отражает свойства конкретной выборки, но не генеральной совокупности [36].

### Интерпретация основного результата исследования

Выявлены различия, указывающие на нарушение ранних компонентов слуховых вызванных потенциалов у лиц с ПТСР. Удлинение латентного периода компонента N100 на девиантный стимул, согласно современным данным, связано с выраженностью когнитивных нарушений у больных с ПТСР [37, 38, 39], с риском психотической симптоматики [40], количеством субконтурных воздействий на мозг [41] и может быть обусловлено ими вследствие участия в боевых действиях. Увеличение амплитуды компонента P200, обнаруженное нами у больных с ПТСР, наблюдается при синдроме

дефицита внимания и гиперактивности, отражает недостаточность механизмов торможения [42], а удлинённый латентный период P200 свидетельствует о нарушении распознавания стимулов [43]. Однако не было выявлено различий в показателях компонента P300, отражающего эффективность внимания, психомоторных функций, сохранность способности к планированию и контролю целенаправленного поведения [24]. Возможно, отсутствие различий в компоненте P300 связано с динамикой заболевания: симптоматика ПТСР после прекращения участия в боевых действиях может усиливаться, снижение амплитуды и увеличение латентности связано с ухудшением в симптоматике и наоборот [22]. Средняя длительность после окончания участия в боевых действиях в группе исследования составила 50 суток, возможно изменение поздних этапов вызванных потенциалов в более отдалённом периоде. При разработке диагностической модели на основе показателей необходимо учитывать фактор длительности периода после травмы.

Внимание обращает малое количество значимых различий в показателях при предъявлении видеоряда, связанного с травмой. Недавний метаанализ, в котором сравнивались результаты исследований в аффективных и нейтральных парадигмах, показал, что в присутствии угрожающих стимулов у лиц с ПТСР увеличиваются ресурсы (увеличение амплитуды ранних компонентов), но проявляются нарушения обновления рабочей памяти (удлинение латентности и снижение амплитуды P300) при наличии неаффективной информации. Однако в обзор включены все типы ПТСР, и аффективная стимуляция в большинстве исследований включала изображения (лица с эмоциями), не связанные с травмой [45]. Малое количество различий, возможно, требует корректировки дизайна.

Выявленные в пилотном исследовании отличия компонентов слуховых вызванных потенциалов при использовании в качестве предикторов в модели классификации показывают высокую точность (87%: чувствительность — 81%, специфичность — 91%). Использование показателей, полученных в трех

различных парадигмах предъявления стимулов (активной, пассивной с предъявлением видеорядов: с содержанием, связанным с травматическим событием и не связанным) позволяет расширить возможности диагностики методом слуховых вызванных потенциалов.

### Обобщаемость

Показатели ВП в большой степени зависят от характеристик усилителя, программного обеспечения и настроек обследования. Для использования показателей ВП в качестве биомаркеров необходимо набирать контрольную группу на том же усилителе, в одних условиях, с идентичными настройками и характеристиками стимулов.

Данное пилотное исследование позволило определить мишени диагностической модели, однако не обладает достаточной мощностью для использования в качестве готового диагностического инструмента в силу указанных ограничений.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потенциальными нейрофизиологическими маркерами ПТСР вследствие участия в боевых действиях в период до 120 дней после прекращения участия являются амплитуда и латентный период ранних компонентов слуховых вызванных потенциалов (N100 и P200), амплитуда феномена негативности рассогласования (MMN). Диагностическая модель с использованием комплекса показателей в различных парадигмах предъявления стимулов может являться инструментальным методом для диагностики ПТСР.

### История публикации

Поступила: 12.02.2024

Принята: 19.06.2024

Опубликована онлайн: 25.06.2024

**Вклад авторов:** К.Ю. Телешева — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание рукописи; В.И. Савенкова, И.О. Морозова, А.Г. Очнева, А.И. Зельцер, Д.С. Андреюк, А.М. Резник, В.Н. Мухин, Г.Г. Мелконян, К.А. Лыткина — клиническая диагностика, отбор и включение пациентов в исследование, регистрация ЭЭГ; А.А. Митрофанов — анализ записей ЭЭГ; А.Ю. Морозова, Г.П. Костюк — разработка дизайна исследования, руководство проектом, определение концепции, постановка задач исследования, обсуждение

результатов и формулировка выводов; привлечение финансирования. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

**Финансирование:** Исследование выполнено на средства гранта, полученного от АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» (соглашение № 0903-7/23 от 22.05.2023 г.) на цели исследовательского проекта «Разработка методики комплексной диагностики психических расстройств, связанных с травмирующим стрессом».

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Цитировать:

Телешева К.Ю., Савенкова В.И., Морозова И.О., Очнева А.Г., Зельцер А.И., Андреюк Д.С., Резник А.М., Мухин В.Н., Мелконян Г.Г., Лыткина К.А., Митрофанов А.А., Морозова А.Ю. Потенциальные нейрофизиологические маркеры посттравматического стрессового расстройства у участников боевых действий: кросс-секционное диагностическое исследование // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №2. CP15512. doi: 10.17816/CP15512

### Сведения об авторах

**\*Клавдия Юрьевна Телешева**, к.п.н., стар. н.с., лаборатория клинической нейрофизиологии ФГБУ «НМИЦ Пин им. В.П. Сербского» Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5534-9320>.

E-mail: [telesheva.k@serbsky.ru](mailto:telesheva.k@serbsky.ru)

**Валерия Игоревна Савенкова**, млад. н.с., отдел психических расстройств при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8381-5445>, WOS Research ID: 9273-2022, Scopus Author ID: 57224724283

**Ирина Олеговна Морозова**, врач-невролог, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2102-4111>, WOS Research ID: 0570-2023, Scopus Author ID: 58568315800

**Александра Геннадьевна Очнева**, млад. н.с., отдел шизофрении и других первично психотических расстройств, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4182-5503>, e-Library SPIN-code: 3120-8975

**Ангелина Ильинична Зельцер**, лаборант-исследователь, отдел психических расстройств при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2715-1523>, WOS Research ID: 6846-2023

**Денис Сергеевич Андреюк**, стар. н.с., научно-организационный отдел, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-5391>

**Александр Михайлович Резник**, к.м.н., вед. н.с., доцент отдела шизофрении и других первично психотических расстройств, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7076-5901>

**Владимир Николаевич Мухин**, врач-психиатр, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3 ДЗМ»; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1616-5739>

**Георгий Геннадьевич Мелконян**, главный врач по терапевтической помощи, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3 ДЗМ»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7234-4185>, e-Library SPIN-code: 2423-0553

**Каринэ Арнольдовна Лыткина**, заместитель главного врача по терапевтической помощи, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3 ДЗМ»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9647-7492>, e-Library SPIN-code: 6276-1040

**Андрей Алексеевич Митрофанов**, н.с., лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8431-0107>, WOS Research ID: 9080-2020, e-Library SPIN-code: 5300-2448

**Анна Юрьевна Морозова**, к.м.н., руководитель отдела шизофрении и других первично психотических расстройств, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; руководитель лаборатории экспериментальной нейробиологии ФГБУ «НМИЦ Пин им. В.П. Сербского» Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-5299>

\*автор, ответственный за переписку

## Список литературы

1. Butt M, Espinal E, Aupperle RL, et al. The electrical aftermath: Brain signals of posttraumatic stress disorder filtered through a clinical lens. *Front Psychiatry*. 2019;10:368. doi: 10.3389/fpsy.2019.00368
2. Post-traumatic stress disorder. In: Soldatkina VA, editor. Rostov-on-Don: Rostov State Medical University; 2015. 624 p. Russian.
3. Sukiasyan S. Posttraumatic or peritraumatic disorders: A diagnostic dilemma. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2022;(3):3–13. doi: 10.21265/PSYPH.2022.69.67.001
4. Reznik AM, Kostyuk GP. Mental disorders in participants and veterans of military operations (conditions and mechanisms of development, clinical manifestations, approaches to psychiatric care, treatment). Moscow: "KDU", "Doborsvet"; 2023. 176 p. doi: 10.31453/kdu.ru.978-5-7913-1284-6-2023-176
5. Lytkin VM, Shamrey VK, Kostyuk GP. Concerning mental health problems of combatants. *Russian Journal of Psychiatry*. 2007;6:63–68.
6. Zukerman G, Pinhas M, Icht M. Hypervigilance or shutdown? Electrophysiological processing of trauma-unrelated aversive stimuli after traumatic life events. *Exp Brain Res*. 2023;241(4):1185–1197. doi: 10.1007/s00221-023-06578-w
7. Theodoratou M, Kougioumtzis GA, Yotsidi V, et al. Neuropsychological consequences of massive trauma: Implications and clinical interventions. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(12):2128. doi: 10.3390/medicina59122128
8. Nicholson AA, Densmore M, Frewen PA, et al. The dissociative subtype of Posttraumatic stress disorder: Unique resting-state functional connectivity of basolateral and centromedial amygdala complexes. *Neuropsychopharmacol*. 2015;40(10):2317–2326. doi: 10.1038/npp.2015.79
9. Haris EM, Bryant RA, Williamson T, Korgaonkar MS. Functional connectivity of amygdala subnuclei in PTSD: A narrative review. *Mol Psychiatry*. 2023;28(9):3581–3594. doi: 10.1038/s41380-023-02291-w
10. Khanna MM, Badura-Brack AS, McDermott TJ, et al. Veterans with post-traumatic stress disorder exhibit altered emotional processing and attentional control during an emotional Stroop task. *Psychol Med*. 2017;47(11):2017–2027. doi: 10.1017/S0033291717000460
11. Volodarskaya AA, Lobachev AV, Marchenko AA, Habarov IJ. Prospects of using event-related potentials in medical examination of military mental disorders. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2023;(2):75–88. doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-2-75-88
12. Morris DJ, Steinmetzger K, Tøndering J. Auditory event-related responses to diphthongs in different attention conditions. *Neurosci Lett*. 2016;626:158–163. doi: 10.1016/j.neulet.2016.05.002
13. Zweerings J, Sarkheil P, Keller M, et al. Rt-fMRI neurofeedbackguided cognitive reappraisal training modulates amygdala responsivity in posttraumatic stress disorder. *Neuroimage Clin*. 2020;28:102483. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102483
14. Adenauer H, Pinösch S, Catani C, et al. Early processing of threat cues in posttraumatic stress disorder-evidence for a cortical vigilance-avoidance reaction. *Biol Psychiatry*. 2010;68(5):451–458. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.05.015
15. Zukerman G, Fostick L, Ben-Itzhak E. Early automatic hyperarousal in response to neutral novel auditory stimuli among trauma-exposed individuals with and without PTSD: An ERP study. *Psychophysiology*. 2018;55(11):e13217. doi: 10.1111/psyp.13217
16. Löw A, Frey JD, Gorzka R, et al. Multifeature mismatch negativity in patients with posttraumatic stress disorder. *Clin EEG Neurosci*. 2019;50(3):147–153. doi: 10.1177/1550059418814976
17. Marquardt CA, Pokorny VJ, Kang SS, et al. Posttraumatic stress symptom dimensions and brain responses to startling auditory stimuli in combat veterans. *J Abnorm Psychol*;130(5):455–467. doi: 10.1037/abn0000552
18. Felmingham KL, Stewart LF, Kemp AH, Carr AR. The impact of high trait social anxiety on neural processing of facial emotion expressions in females. *Biol Psychol*. 2016;117:179–186. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.04.001
19. Wang HY, Li LZ, Chang Y, et al. Impaired implicit emotion regulation in patients with panic disorder: An event-related potential study on affect labeling. *World J Psychiatry*. 2024;14(2):234–244. doi: 10.5498/wjp.v14.i2.234
20. Barkar AA, Markina LD. Cognitive evoked potentials, as additional criterion in the estimation of functional interhemispheric asymmetry. *Asymmetry*. 2019;13(2);17–23. doi: 10.25692/ASY.2019.13.2.003
21. Felmingham KL, Bryant RA, Kendall C, Gordon E. Event-related potential dysfunction in posttraumatic stress disorder: the role of numbing. *Psychiatry Res*. 2002;15;109(2):171–179. doi: 10.1016/S0165-1781(02)00003-3
22. Wang C, Rapp P, Darmon D, et al. Utility of P300 ERP in monitoring post-trauma mental health: A longitudinal study in military personnel returning from combat deployment. *J Psychiatr Res*. 2018;101:5–13. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.027
23. Kimura M, Ueda M, Takeda Y, et al. Aftermath of 3/11: earthquakes and involuntary attentional orienting to sudden ambient sounds. *Biol Psychol*. 2013;94(2):419–425. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.08.008
24. Shim M, Jin MJ, Im CH, Lee SH. Machine-learning-based classification between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder using P300 features. *Neuroimage Clin*. 2019;24:102001. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102001

25. Näätänen R, Kujala T, Winkler I. Auditory processing that leads to conscious perception: a unique window to central auditory processing opened by the mismatch negativity and related responses. *Psychophysiology*. 2011;48(1):4–22. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01114.x
26. Menning H, Renz A, Seifert J, Maercker A. Reduced mismatch negativity in posttraumatic stress disorder: a compensatory mechanism for chronic hyperarousal? *Int J Psychophysiol*. 2008;68(1):27–34. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2007.12.003
27. Ge Y, Wu J, Sun X, Zhang K. Enhanced mismatch negativity in adolescents with posttraumatic stress disorder (PTSD). *Int J Psychophysiol*. 2011;79(2):231–235. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2010.10.012
28. Bangel KA, van Buschbach S, Smit DJA, et al. Aberrant brain response after auditory deviance in PTSD compared to trauma controls: An EEG study. *Sci Rep*. 2017;7(1):16596. doi: 10.1038/s41598-017-16669-8
29. Ioakeimidis V, Lennuyeux-Comnene L, Khachatoorian N, et al. Trait and State Anxiety Effects on Mismatch Negativity and Sensory Gating Event-Related Potentials. *Brain Sci*. 2023;13(10):1421. doi: 10.3390/brainsci13101421
30. Wang C, Costanzo ME, Rapp PE, et al. Identifying Electrophysiological Prodromes of Post-traumatic Stress Disorder: Results from a pilot study. *Front Psychiatry*. 2017;8:71. doi: 10.3389/fpsy.2017.00071
31. Yurtaev SS. The methodology of instrumental (psychophysiological) diagnostics of post-traumatic stress disorder. *Psychology. Historical-critical Reviews and Current Researches*. 2019;8(3A):81–90.
32. Quillivic R, Gayraud F, Auxéméry Y, et al. Interdisciplinary approach to identify language markers for post-traumatic stress disorder using machine learning and deep learning. *Sci Rep*. 2024;14(1):12468. doi: 10.1038/s41598-024-61557-7
33. Chernyavsky EA, Zelenina NV, Yusupov VV, Grigorov AV. The application of modern psychophysiological hardware and software complexes in prediction of resistance to combat psychological stress. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(3):277–282. doi: 10.17816/rmmar83952
34. Li Q, Coulson Theodorsen M, Konvalinka I, et al. Resting-state EEG functional connectivity predicts post-traumatic stress disorder subtypes in veterans. *J Neural Eng*. 2022;19(6). doi: 10.1088/1741-2552/ac9aaf
35. Eda TA, Fusun DM, Sakir G, et al. The effect of disease severity and chronic CPAP-therapy on cognitive functions and event related potentials in OSAS. *Idegyogy Sz*. 2023;30;76(3–4):129–139. doi: 10.18071/isz.76.0129
36. Miller LN, Simmons JG, Whittle S, et al. The impact of posttraumatic stress disorder on event-related potentials in affective and non-affective paradigms: A systematic review with meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;122:120–142. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.027
37. Mitrofanov A, Kichuk I, Rusalova M, et al. The development of the automated discriminant analysis of the EEG to Distinguish Two Classes. *Психология. Psychology. Journal of the Higher School of Economics*. 2020;17(2):223–249. doi: 10.17323/1813-8918-2020-2-223-249
38. Annanmaki T, Palmu K, Murros K, Partanen J. Altered N100-potential associates with working memory impairment in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(10):1197–1203. doi: 10.1007/s00702-017-1758-z
39. Tarawneh HY, Mulders WHAM, Sohrabi HR, et al. Investigating auditory electrophysiological measures of participants with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of event-related potential studies. *J Alzheimers Dis*. 2021;84(1):419–448. doi: 10.3233/JAD-210556
40. Wang B, Otten LJ, Schulze K, et al. Is auditory processing measured by the N100 an endophenotype for psychosis? A family study and a meta-analysis. *Psychol Med*. 2024;54(8):1559–1572. doi: 10.1017/S0033291723003409
41. Fickling SD, Smith AM, Stuart MJ, et al. Subconcussive brain vital signs changes predict head-impact exposure in ice hockey players. *Brain Commun*. 2021;3(2):fcab019. doi: 10.1093/braincomms/fcab019
42. Schramm M, Goregliad Fjaellingsdal T, Aslan B, et al. Electrophysiological evidence for increased auditory crossmodal activity in adult ADHD. *Front Neurosci*. 2023;17:1227767. doi: 10.3389/fnins.2023.1227767