

ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ВОСПРИЯТИЯ СЛУХО-ВЕРБАЛЬНЫХ ГАЛЛЮЦИНАЦИЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ПОДХОДЫ К ИХ ОСЛАБЛЕНИЮ

© 2024 г. И. Г. Силькис¹. *

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук”, Москва, Россия

*E-mail: isa-silkis@mail.ru

Поступила в редакцию 29.03.2024 г.

После доработки 04.04.2024 г.

Принята к публикации 05.04.2024 г.

Выдвигается гипотеза, что обработка и восприятие слухо-вербальных галлюцинаций при шизофрении — внутренне сгенерированной речи осуществляется в тех же нейронных цепях, что и речь от внешних источников. Эти топографически организованные нейронные цепи кора — базальные ганглии — таламус — кора включают слуховые, речевые и фронтальные области новой коры. Из предложенного механизма обработки звуков следует, что увеличение воздействия на дофаминовые D2 рецепторы на нейронах стриатума, которое считают причиной галлюцинаций, должно приводить к определенной реорганизации активности в указанных нейронных цепях. В результате этой реорганизации должно синергично через прямой и непрямой пути в базальных ганглиях уменьшиться ингибирование нейронов таламических ядер, включая внутреннее коленчатое тело, и возрасти возбуждение связанных с ними нейронов коры, в активности которых отображается речь. Из этого механизма следует, что для ослабления восприятия слухо-вербальных галлюцинаций необходимо усилить ингибирование нейронов таламуса. С учетом известных данных о распределении рецепторов разных типов на нейронах стриатума, таламуса и коры, а также сформулированных нами ранее унифицированных правил модуляции эффективности синаптической передачи в разных структурах, нами выдвинуто предположение, что для ослабления восприятия галлюцинаций могут быть полезны агонисты аденозиновых A1 и мускариновых M4 рецепторов, располагающихся на стрионигральных шипиковых клетках, дающих начало прямому растормаживающему пути через базальные ганглии, а также антагонисты δ-опиоидных и каннабиноидных CB1 рецепторов, располагающихся на стриопаллидарных шипиковых клетках, дающих начало непрямому ингибирующему пути через базальные ганглии. Кроме того, активация A1 рецепторов может способствовать ослаблению активности нейронов таламуса и новой коры и непосредственно за счет индукции длительной депрессии эффективности их возбуждения. Инактивация каннабиноидных CB1 рецепторов на проекционных ГАМКергических клетках ретикулярного таламического ядра может способствовать усилению их ингибирующего действия на нейроны разных таламических ядер. Поскольку предлагаемые вещества лишь опосредованно влияют на дофаминергическую систему, их использование не должно вызывать столь выраженных побочных эффектов, как широко применяемые для подавления слухо-вербальных галлюцинаций антипсихотики — антагонисты D2 рецепторов.

Ключевые слова: слухо-вербальные галлюцинации, механизмы слухового восприятия, дофамин, аденозин, ацетилхолин, опиоиды, каннабиноиды

DOI: 10.31857/S1027813324020032, EDN: ETTATN

Список сокращений:

БГ — базальные ганглии
ВКТ — внутреннее коленчатое тело
НД — нижнее двухолмие
ДД и ДП — длительная депрессия и длительная
потенциация эффективности возбудительной синаптической передачи

К—БГ—Т—К — нейронная цепь кора — базальные ганглии — таламус — кора
МДЯ — медиодорзальное ядро таламуса
ППЯ — педункулопонтитное ядро
ПфК — префронтальная кора
ПЯ — прилежащее ядро
РТЯ — ретикулярное ядро таламуса

СВГ — слухо-вербальные галлюцинации
фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография

ВВЕДЕНИЕ

Слухо-вербальные галлюцинации (СВГ) являются одним из положительных симптомов шизофрении, от которой страдает примерно 1% населения земного шара [1]. Около 75% больных шизофренией слышат различные по содержанию СВГ, которые часто являются деструктивными, так как могут включать приказы совершить поступки, противоречащие сознательным намерениям, что является социально опасным. Предполагают, что при шизофрении нарушаются процессы, контролируемые распознавание внутренней речи, а “голоса” возникают из-за того, что собственная внутренняя речь больного ошибочно воспринимается как речь, обращенная к нему самому. Имеются экспериментальные свидетельства того, что при шизофрении со СВГ в отсутствие внешних речевых сигналов активны различные корковые и подкорковые структуры, участвующие в обработке и восприятии слуховой информации. К этим структурам относятся: слуховые и высшие области новой коры, таламические ядра, включая релейное слуховое таламическое ядро — внутреннее коленчатое тело (ВКТ), связанные с корой и таламусом входные ядра базальных ганглиев (БГ) (дорзальная, ассоциативная и вентральная части стриатума) и выходные ядра БГ (ретикулярная часть черного вещества, бледный шар, вентральный паллидум). Важно отметить, что проводимые исследования СВГ характеризуются в основном накоплением данных на разных уровнях, тогда как данных о взаимодействиях между уровнями мало [2].

Согласно одной из существующих гипотез наличие галлюцинаций связано с увеличением дофаминергического влияния на вентральную часть стриатума — прилежащее ядро (ПЯ) и префронтальную кору (ПфК), а также с повышением активности нейронов коры [3]. Имеется предположение, что к нарушениям восприятия, проявляющимся, в частности, в появлении галлюцинаций, может приводить дисфункция в цепи кора — базальные ганглии — таламус — кора (К—БГ—Т—К), включающей височную область коры [4]. Согласно другой гипотезе, вследствие существенного снижения при шизофрении способности сенсорного входа модулировать таламо-кортикальную активность, к появлению галлюцинаций приводит увеличение активности в проекционных таламических ядрах и в коре [5].

Ранее нами был предложен механизм восприятия простых звуковых тонов и сложных звуковых стимулов, базирующийся на дофамин-зависимых процессах в топографически организованных нейронных цепях К—БГ—Т—К, включающих слуховые

и высшие области коры [6, 7]. В настоящей работе выдвигается гипотеза о том, что восприятие СВГ осуществляется в тех же нейронных цепях К—БГ—Т—К, включающих и корковую зону Вернике, в которых происходит обработка внешней слуховой информации, но возбуждение поступает в ВКТ не от внешнего источника, а только по внутренним цепям.

Целью настоящей работы является обоснование выдвигаемого гипотетического механизма восприятия СВГ при шизофрении, а также поиск способов их ослабления, базирующийся на понимании этих механизмов.

ИЗВЕСТНЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ОБ АНОМАЛЬНОМ ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ НЕЙРОННЫХ СТРУКТУР, УЧАСТВУЮЩИХ В ВОСПРИЯТИИ СЛУХО-ВЕРБАЛЬНЫХ ГАЛЛЮЦИНАЦИЙ

Изменения активности нейронов в слуховых областях новой коры и таламуса. Показано, что СВГ при шизофрении связаны со структурными и функциональными нарушениями в лобных, височных, теменных и подкорковых нейронных сетях, которые участвуют в обработке слуховых сигналов, включая речевые [8]. Функциональные визуализационные исследования выявили нарушение активности всей слухо-вербальной сети и гиперактивность слуховой коры [9]. У всех пациентов с психозом, включая шизофрению, наблюдали усиление взаимодействий между областями низшего и высшего порядка левой височно-теменной слуховой/языковой коры, которое коррелировало с тяжестью галлюцинаций [10]. У пациентов со СВГ наблюдали более скоординированную активность в сетях мозга, связанных с восприятием речи, причем она была специфична для воспринимаемой речи и не была характерна для восприятия мысленно сгенерированной речи или неречевых сигналов [11]. Исследование с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) восприятия произносимой речи пациентами с шизофренией со СВГ и без СВГ показало, что активность в разных областях коры в обеих группах не отличалась, но отличалась от контрольной группы здоровых испытуемых изменением активности в предклинье, срединной области и нижней теменной коре [12]. У пациентов с шизофренией со СВГ наблюдали нарушения слуховой обработки и детектирования звуковых сигналов [13]. Тяжесть СВГ при шизофрении положительно коррелировала с коэффициентом пропуска второго звукового сигнала, неполное подавление которого указывало на дисфункцию сенсорной обработки [14]. Авторы указанной работы выдвинули гипотезу о том, что к СВГ может приводить сбой в процессах контроля сенсорного

сигнала уже на ранних этапах слуховой обработки и недостаточность системы слухового торможения.

Большинство СВГ, в которых голоса пытаются регулировать поведение слушателя, лучше соответствует моделям, основанным на внутренней речи [15]. Исследование слухового восприятия, включая частоту, интенсивность, продолжительность, распознавание последовательности импульсов и временного порядка, а также встроенной тональной задачи указывает на то, что нарушение слухового восприятия связано не с недавними слуховыми вербальными событиями, а со степенью интеллектуальных нарушений при шизофрении [16]. Наиболее примечательной особенностью СВГ является то, что субъективно их часто ощущают столь же ярко, как и звуки реального голоса, что отличает их от мысленной речи или слуховых воспоминаний. Данный факт привел к предположению, что важнейшим компонентом нейронного механизма СВГ является нарушение активации первичной слуховой коры (поля А1) [17]. Авторы указанной работы предположили, что при СВГ нейроны поля А1 чрезмерно чувствительны к активации по внутренним цепям, но слабо реагируют на внешние стимулы. Проверка этого предположения с помощью фМРТ показала, что у пациентов с шизофренией со СВГ снижена активность в ответ на звуки реальной речи, причем предложение направить внимание на эти звуки не модулировало активность в поле А1 [17]. Имеются доказательства того, что в основе слуховых галлюцинаций лежит спонтанная активность в слуховых путях в отсутствие афферентации. При этом нейроны поля А1 возбуждаются источником, находящимся за пределами внешнего слухового входа, но галлюцинации воспринимаются как слуховое событие, поскольку возбуждается начало слухового пути в ЦНС, т.е. ВКТ [18]. Кроме того, у пациентов с шизофренией со СВГ, в отличие от пациентов с шизофренией без СВГ, выявили повышенную чувствительность слуховой коры к входу из таламуса и снижение чувствительности к внешним слуховым сигналам [19]. Эти данные позволили предположить, что усиление возбуждающего воздействия на слуховую кору со стороны таламуса у пациентов с шизофренией может приводить к слуховому восприятию без внешних слуховых раздражителей [19].

С учетом проведенного нами ранее анализа функциональной организации слуховых цепей в ЦНС [6, 7], которая представлена на рис. 1, можно предположить, что в отсутствие внешнего источника возбуждение к нейронам ВКТ может поступать из нижнего двухолмия (НД) и педункулопонтинного ядра (ППЯ). У больных шизофренией обнаружены изменения объема восьми ядер таламуса, включая ВКТ и подушку таламуса, а также медиодорзальное ядро (МДЯ) [20]. Связь активности в ВКТ и подушке таламуса со СВГ

выявлена в работе [21]. По мнению авторов работы [20], изменения объема ядер таламуса, участвующих в слуховом процессе, могут быть связаны с постоянными слуховыми галлюцинациями у пациентов с хронической шизофренией. Изменения функциональных связей между отдельными кортикальными сетями и ядрами таламуса, вызванные увеличением влияния дофамина на дорзальный стриатум, являются наиболее важными результатами визуализации мозга при шизофрении [22]. У пациентов со слуховыми галлюцинациями обнаружено усиление связей ВКТ и антеровентрального ядра таламуса со слуховой корой и зоной Вернике, а также увеличение объема ядер (антеровентрального и реуниенса), расположенных между ПФК и гиппокампом [23].

В группе испытуемых со сложными галлюцинациями наблюдали повышенную активность в височной коре в обоих полушариях, а также в зоне Вернике [24]. При СВГ наблюдали повышение фоновой активности в ассоциативной слуховой коре [25]. Наличие изменений в активности слуховой коры у больных шизофренией со слуховыми галлюцинациями продемонстрировано и в работе [26]. Полагают, что изменение активации слуховой ассоциативной коры и функциональной интеграции у пациентов с шизофренией со СВГ влияет на ошибочную оценку голосовой идентичности [27]. Неправильной атрибуции внутренней речи может способствовать и высокая активность в левой островковой области коры, наблюдаемая при СВГ [28]. Сравнение активности левой угловой извилины у пациентов с шизофренией со СВГ и без СВГ выявило важную роль в СВГ ПФК, которая соединяет слуховую кору с несколькими центрами (включая лобные лингвистические) и участвует в мониторинге слухового процесса [29]. Судя по результатам работы [21], нейроны в лобной и височной извилинах активировались в одинаковой степени во время СВГ и при обнаружении слуховых стимулов. На вклад ПФК в СВГ указывает и тот факт, что билатеральное повреждение ПФК подавляло галлюцинаторное поведение обезьян, вызванное амфетамином [30]. Следует отметить, что авторы работы [31] не обнаружили активации слуховой коры при СВГ. Они наблюдали активацию в языковой области и в областях, задействованных в процессах вербальной кратковременной памяти.

На активность проекционных нейронов ВКТ, кроме возбуждательных входов из НД и ППЯ, влияют тормозные входы от выходных ядер БГ и ретикулярного таламического ядра (РТЯ), которое представляет собой группу ГАМКергических клеток, расположенных между таламусом и корой [32] (см. рис. 1). Известные анатомо-функциональные свойства РТЯ позволили авторам указанной работы предположить, что оно может быть вовлечено в нейробиологию шизофрении. РТЯ вовлечено как

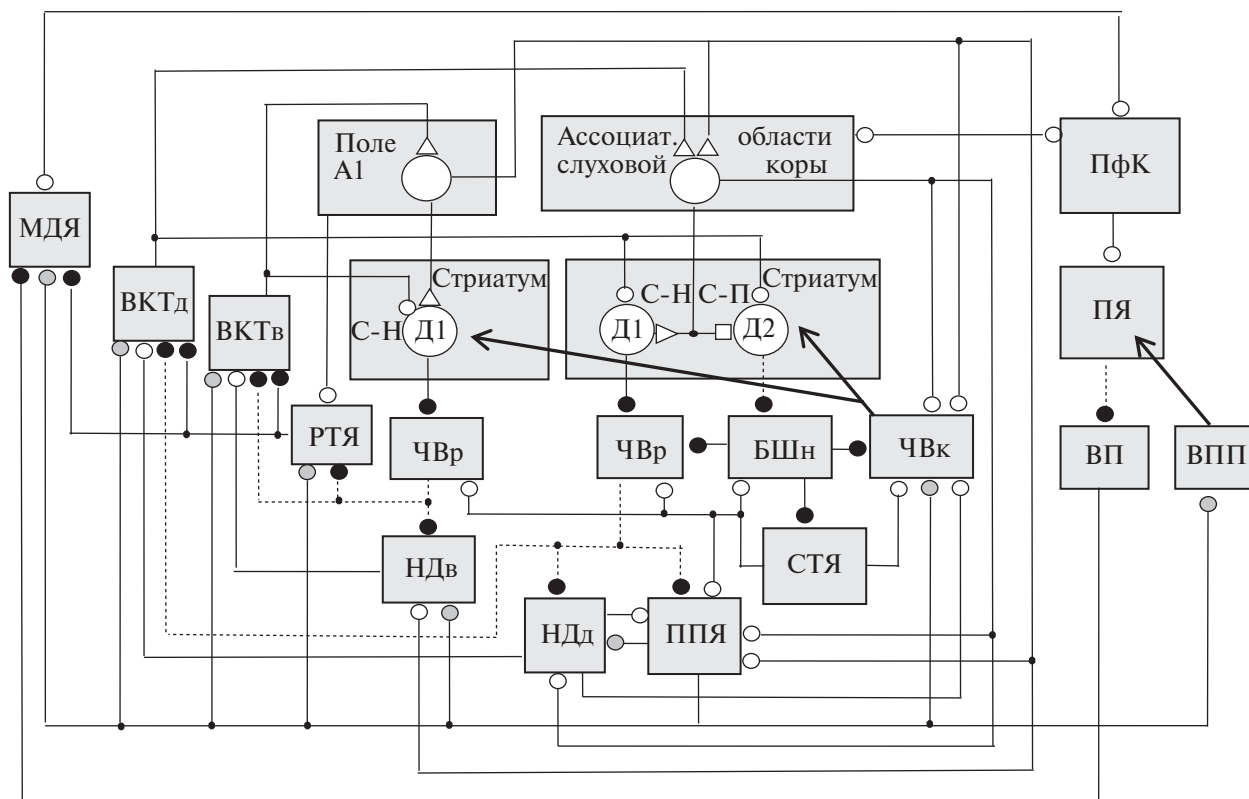


Рис. 1. Схема функциональной организации параллельных нейронных цепей коры — базальные ганглии — таламус — кора, участвующих в восприятии слухо-вербальных галлюцинаций. А1 — первичная слуховая кора; БШн — наружная часть бледного шара; ВКТв и ВКТд — вентральная и дорзальная части внутреннего коленчатого тела соответственно; ВП — вентральное поле покрышки; ВПП — вентральное поле паллида; МДЯ — медиодорзальное ядро таламуса; Д1 и Д2 — рецепторы, чувствительные к дофамину; НДв и НДд — вентральная и дорзальная части нижнего двухолмия соответственно; ППЯ — педункулопонтинное ядро; ПФК — префронтальная кора; ПЯ — прилежащее ядро (вентральный стриатум); РТЯ — ретикулярное таламическое ядро; С-Н и С-П — стрионигральные и стриопаллидарные шипиковые нейроны стриатума; СТЯ — субталамическое ядро; ЧВр и ЧВк — ретикулярная и компактная части черного вещества соответственно. Большие светлые и темные кружки — возбуждающие и тормозные проекционные нейроны соответственно; маленькие светлые, темные и заштрихованные кружки — возбуждающие, тормозные и холинергические синаптические входы соответственно; стрелки — дофаминергический вход; маленькие треугольники и квадраты — потенцированные и депрессированные кортико-стриатные входы соответственно; утолщенные и точечные линии — сильные и слабые входы соответственно.

в восходящие, так и нисходящие процессы, поскольку получает возбуждение и от корковых, и от таламических нейронов [32]. В норме РТЯ играет важную роль в подавлении случайной активности нейронов в проекционных релейных ядрах таламуса (одним из которых является ВКТ), а его дисфункция при шизофрении может быть связана с наличием галлюцинаций, поскольку приводит к чрезмерному растормаживанию определенных ядер таламуса [33, 34].

Дофамин-зависимые изменения активности базальных ганглиев и их связей с другими структурами. Дофамин играет большую роль в появлении позитивных симптомов шизофрении, характеризующейся повышенной активацией рецепторов Д2 в стриатуме [35]. С позитивными симптомами

шизофрении (к которым относятся и галлюцинации) принято ассоциировать повышенную активность дофаминергической системы в ПЯ, в котором высокая плотность дофаминовых рецепторов Д2 и Д3. С галлюцинациями при шизофрении коррелировало увеличение числа рецепторов Д2 в левой части ПЯ [36]. Кроме того, при шизофрении увеличено по сравнению со здоровыми испытуемыми связывание рецепторов Д2 с дофамином [37]. Галлюцинации можно было вызвать оптогенетической стимуляцией дофаминергических нейронов и подавить с помощью антагониста рецепторов Д2 галоперидола [38]. В работе [25] показана связь СВГ с увеличением воздействия на дофаминовые рецепторы в ассоциативной части стриатума. Воздействие на рецепторы Д2 может

влиять на ГАМК-торможение в коре [39]. В патофизиологию шизофрении вносит вклад и увеличение экспрессии рецепторов D2 в таламусе, влияющее на ГАМКергическую передачу. В результате этой патологии торможение ослабляется и чрезмерно увеличивается возбуждение, поступающее из таламуса в кору [39]. Эти данные согласуются со сформулированными нами правилами модуляции [40, 41] для возбуждающих и тормозных нейронов коры и гиппокампа из которых следует, что воздействие на постсинаптические рецепторы D2 должно способствовать индукции длительной депрессии (ДД) эффективности возбуждения этих нейронов.

Согласно предложенному нами механизму функционирования слуховой нейронной цепи К—БГ—Т—К [6, 7] сильная активация рецепторов D2/D3 на нейронах ассоциативной части стриатума и ПЯ должна способствовать индукции ДД сильных возбуждающих входов к стриопаллидарным шипиковым клеткам и снижению их активности (см. рис. 1). В конечном счете, это приведет к ингибированию нейронов ретикулярной части черного вещества — выходного ядра БГ, ГАМКергические клетки которого проецируются в различные таламические ядра и подушку таламуса, а также в ППЯ и НД. В результате активность нейронов в таламических структурах, а также активность их клеток-мишеней в коре должны увеличиться (см. рис. 1). Возможно поэтому с усилением галлюцинаций при шизофрении связывают использование амфетамина, стимулирующего выделение дофамина и, следовательно, увеличение активации рецепторов D2/D3 на нейронах стриатума. Использование дофаминергических препаратов для лечения болезни Паркинсона также может вызывать галлюцинации [42].

У пациентов с галлюцинациями, по сравнению с пациентами без галлюцинаций, выявлено связанное с галлюцинациями увеличение метаболической активности в дорзальном стриатуме [43—45]. С помощью фМРТ показано, что со слуховыми галлюцинациями коррелируют нарушения функциональных связей скорлупы стриатума с зонами Вернике и Брока [46]. Также продемонстрировано специфическое для СВГ при шизофрении нарушение ко-активации скорлупы стриатума, слуховой коры, островковой коры, дорсолатеральной ПФК, угловой извилины, предклинья и таламуса [47]. Усиление связи между правой частью скорлупы стриатума и левой частью дорзолатеральной ПФК при шизофрении и СВГ коррелировало с тяжестью симптомов [48]. Двусторонняя активация бледного шара также коррелировала с тяжестью слуховых галлюцинаций [18]. В 50 исследованиях с помощью ЭЭГ и фМРТ сравнивали функциональные связи в нейронных сетях ЦНС у пациентов с шизофренией со СВГ и у пациентов без СВГ,

а также у здоровых испытуемых [49, 50]. У пациентов с шизофренией со СВГ было выявлено аномальное увеличение активности в скорлупе стриатума, а также связей стриатума с языковой и слуховыми областями коры [49, 50]. Оценка с помощью фМРТ функциональных связей от коры к таламусу, стриатуму и паллидumu показала, что у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой сеть, охватывающая префронтальные и лимбические области коры, слабее связана с МДЯ и вентральными отделами стриатума и бледного шара [51]. Напротив, слухо-сенсомоторная сеть была более сильно связана с передним вентральным ядром таламуса, а также с дорзальными частями стриатума и паллидума, причем эти изменения коррелировали с психотическими симптомами пациентов [51]. Результаты указанной работы свидетельствуют в пользу модели изменений связности в кортико-стриато-паллидо-таламокортикальных цепях при шизофрении.

НЕЙРОННЫЕ ЦЕПИ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ВОСПРИЯТИИ СЛУХОВОЙ ИНФОРМАЦИИ В НОРМЕ И ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Функциональная организация нейронных цепей, участвующих в обработке слуховой информации (см. рис. 1 и рис. 2), базирующаяся на известных экспериментальных данных, подробно описана нами ранее [6, 7]. Проведение звуковой информации в ассоциативные области коры обеспечивает комплекс подушка таламуса — задние таламические ядра [52] (на рисунке этот путь не представлен в целях упрощения). Благодаря наличию взаимосвязей между ассоциативной и лимбической цепями БГ [53] (см. рис. 1), можно полагать, что в восприятие СВГ вносит свой вклад нейронная сеть, включающая слуховые области коры, ПФК и связанные с ними ядра БГ. У приматов ассоциативная слуховая кора посылает моносинаптические проекции в стриатум [54], включая ассоциативные области дорзального стриатума. Передняя и дорзальная части слуховых корковых полей связаны с дорзальной частью скорлупы стриатума и соседней частью хвостатого ядра, а вентральная и задняя части слуховых корковых полей связаны с вентральной частью скорлупы стриатума [55]. Эфферентные проекции ассоциативной слуховой коры приматов, включая прямые проекции в ассоциативную часть стриатума и в ПФК, отличаются от проекций первичной слуховой коры [54, 56]. Афферентные проекции для первичной и других слуховых областей коры также различаются, причем последние получают больше проекций из ВКТ, а кроме того получают возбуждение от других таламических ядер, включая медиальную часть подушки таламуса [57]. В дополнение к этим прямым входам, каждый уровень обработки получает много проекций обратной связи [56], важных для нисходящей регуляции процессов

восприятия. Петли обратной связи включают прямые связи от латеральной ПФК к ассоциативной слуховой коре [56], а также непрямой путь через БГ и таламус. Аналогично показано, что БГ грызунов проецируются к задним ядрам таламуса, которые иннервируют ассоциативные области слуховой коры [58], включая те же корковые области, которые посылают проекции в ассоциативный стриатум. Эти данные указывают на существование замкнутого подкоркового контура, что, вероятно, имеет значение для модуляции слуховых процессов высшего порядка и может являться важной цепью в восприятии слуховых галлюцинаций.

Судя по тому что в норме галлюцинации не возникают, спонтанной “внутренней” активности в ассоциативной цепи, включающей слуховые

области коры, таламуса и БГ, недостаточно для такого уровня возбуждения нейронов ВКТ, НД, подушки таламуса, СТЯ и ППЯ, который привел бы к активации слуховых областей коры и к циркуляции активности в цепях К—БГ—Т—К. По-видимому, для появления галлюцинаций эффективность “внутренних” входов к нейронам ВКТ, подушки таламуса и НД должна быть соизмерима с эффективностью входов от внешних звуковых источников. К появлению такого эффекта могут приводить различные патологические изменения в какой-либо части цепи, в частности, чрезмерное увеличение концентрации дофамина в ассоциативной и лимбической частях стриатума. По-видимому, поступление в НД, ВКТ или подушку таламуса сильных “внутренних” сигналов, не относящихся к циркуляции

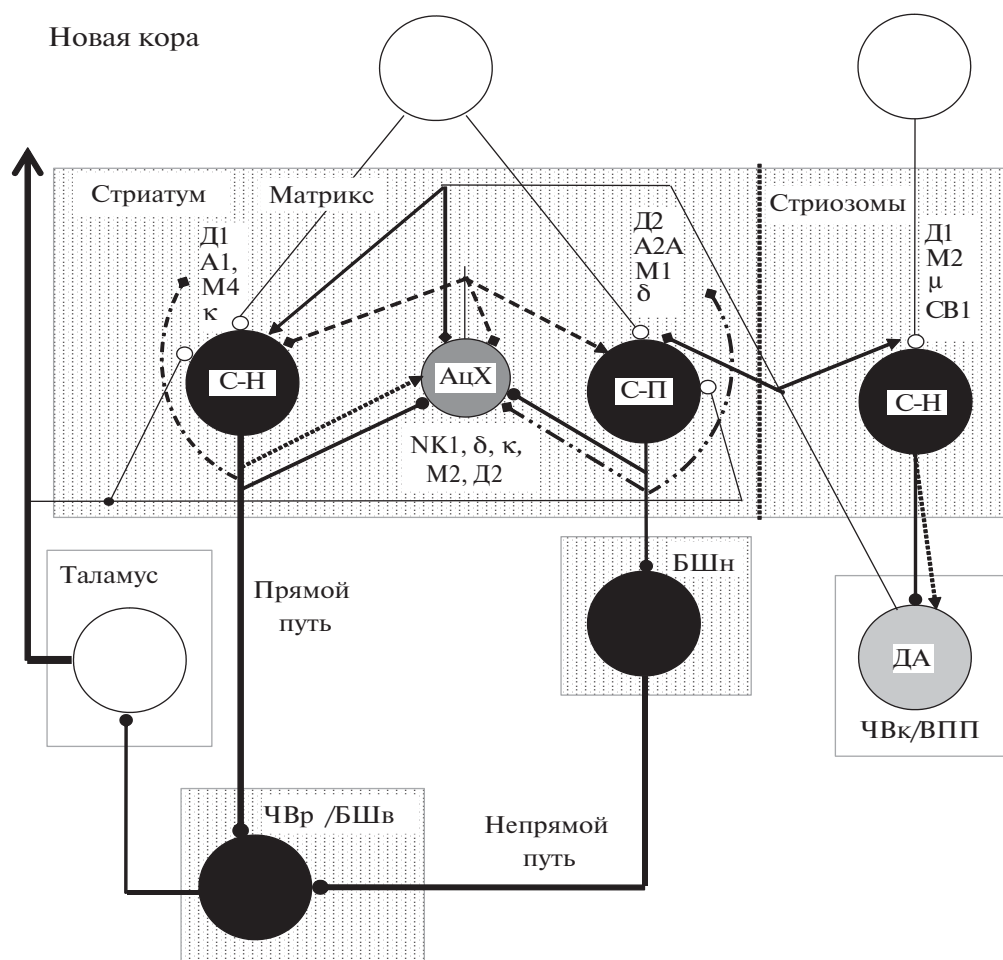


Рис. 2. Схема расположения рецепторов разных типов на шипиковых клетках и холинергических интернейронах стриатума, воздействие на которые влияет на функционирование цепи кора — базальные ганглии — таламус — кора. ДА — дофамин; A1 и A2A — аденозиновые рецепторы; M1 и M2 — мускариновые холинорецепторы; CB1 — каннабиноидные рецепторы; NK1 — тахикининовые рецепторы; μ , κ , δ — опиоидные рецепторы. Штриховая линия — влияние ацетилхолина; штрихпунктирная линия — влияние диноρφина; штриховая линия с двумя точками — влияние энкефалина; пунктирная линия — влияние вещества Р. Линии, оканчивающиеся маленькими стрелками и ромбами, — потенцирующее и депрессирующее действие нейромодулятора на эффективность возбудительной передачи соответственно. Остальные обозначения см. на рис. 1.

“внешних” сенсорных сигналов, проходящих через эти же структуры, может быть настолько эффективным, что “внутренние” голоса слышны даже лучше произносимой кем-то речи. Галлюцинации при шизофрении рассматривают как результат ошибочного приписывания внутренне генерируемой информации к информации, полученной от внешнего источника [59]. С моделями, предполагающими нарушение мониторинга реальности из-за неправильной атрибуции самогенерируемой информации, согласуются данные об активации мПФК во время СВГ [60]. Показано, что во время СВГ активируются связанные с речью зоны Вернике и Брока, что не наблюдают при зрительных галлюцинациях. Более высокая активность слуховой коры во время СВГ и зрительной коры во время зрительных галлюцинаций свидетельствуют в пользу моделей, предполагающих чрезмерную стимуляцию сенсорных областей коры при этих аномалиях восприятия [60].

ПРЕДЛАГАЕМЫЙ ГИПОТЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ВОСПРИЯТИЯ ВНУТРЕННИХ РЕЧЕВЫХ СИГНАЛОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Нами выдвигается гипотеза, что СВГ при шизофрении, т.е. внутренне сгенерированная речь, воспринимается в тех же нейронных цепях ЦНС, что и речь от внешних источников, а ВКТ получает возбуждение по внутренним цепям. Согласно предложенному нами ранее механизму обработки слуховой информации [6, 7] она осуществляется в топографически организованных параллельных нейронных цепях К—БГ—Т—К, включающих различные слуховые и фронтальные области коры, связанные с ними части БГ, а также таламические и другие подкорковые ядра (см. рис. 1). Выделение дофамина в стриатуме способствует индукции длительной потенциации (ДП) эффективности первоначально сильных возбуждательных входов к стрионигральным шипиковым клеткам (дающим начало прямому растормаживающему пути через БГ и эксперессирующим дофаминовые Д1 рецепторы) и ДД эффективности первоначально сильных возбуждательных входов к стриопаллидарным шипиковым клеткам (дающим начало непрямому ингибирующему пути через БГ и эксперессирующим дофаминовые рецепторы Д2) (см. рис. 1). В результате этого через прямой и непрямой пути в БГ должно синергично уменьшаться ингибирование клеток-мишеней БГ в НД, таламусе и ППЯ. В свою очередь, это приведет к дополнительному увеличению активности тех групп нейронов ВКТ, которые первоначально были сильно активированы звуковыми сигналами. Поскольку правила модуляции сильных и слабых кортико-стриатных входов противоположны по знаку [61, 62], одновременно должны синергично ингибироваться те клетки-мишени БГ, которые первоначально были

слабо активированы звуковыми сигналами. В результате в различных областях новой коры должны сформироваться контрастные нейронные отображения речи (не только внешней, но и внутренней).

Из этого механизма следует, что повышенная активация дофаминовых рецепторов Д2 на стриопаллидарных нейронах, которую связывают с возникновением галлюцинаций при шизофрении, приведет к еще более сильному растормаживанию нейронов ВКТ, активированных внутренними речевыми сигналами. Это произойдет не только за счет влияния через непрямой путь в БГ, но и через прямой путь, поскольку рецепторы Д2 имеются и на холинергических интернейронах стриатума (см. рис. 2). Холинергические интернейроны стриатума влияют на активность стрионигральных и стриопаллидарных шипиковых клеток через расположенные на них мускариновые М4 и М1 рецепторы соответственно (см. рис. 2) [63, 64]. Активация рецепторов Д2 на интернейронах приведет к ослаблению их возбуждения и снижению выделения ацетилхолина. Последующее ослабление воздействия на мускариновые рецепторы на стрионигральных и стриопаллидарных клетках также должно привести к усилению растормаживания нейронов таламуса [61, 62]. По-видимому, благодаря этому растормаживанию, сигналов, поступающих в ВКТ от внутренней речи, достаточно, чтобы возбудить нейроны разных слуховых и фронтальных областей и проявиться в виде СВГ.

В пользу предложенного механизма могут свидетельствовать полученные с помощью фМРТ данные о том, что функциональная связь в петле, соединяющей скорлупу стриатума с областью Вернике и левой нижней фронтальной извилиной, была значительно больше у пациентов с шизофренией со СВГ, по сравнению с пациентами без СВГ и здоровыми испытуемыми контрольной группы [56]. Эти данные привели авторов указанной работы к заключению, что более высокие уровни функциональных связей, присущие кортико-стриатной петле, являются причинным фактором, приводящим к развитию СВГ при шизофрении. Полагают, что сохраняющиеся при этом связи области Вернике с левой нижней лобной корой, а также лобной коры со скорлупой стриатума способствуют сознательному восприятию речевых галлюцинаций [66].

ОТЛИЧИЕ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕХАНИЗМА ВОСПРИЯТИЯ ГАЛЛЮЦИНАЦИЙ ПРИ УЧАСТИИ ЦЕПЕЙ К—БГ—Т—К ОТ МЕХАНИЗМА ИХ УЧАСТИЯ, ПРЕДЛОЖЕННОГО ДРУГИМИ АВТОРАМИ

Предлагаемый нами гипотетический механизм участия цепей К—БГ—Т—К в восприятии СВГ при шизофрении принципиально отличается от гипотетического механизма участия этих цепей,

предложенного в работе [25]. Авторы указанной работы полагают, что два пути через БГ функционируют параллельно: прямой путь участвует в появлении активности нейронов таламуса и коры, поскольку является растормаживающим, тогда как непрямой путь участвует в подавлении активности нейронов таламуса и коры, поскольку является ингибирующим. Длительное воздействие повышенной концентрации дофамина приводит к потенциации кортико-стриатных входов к стрионигральным клеткам и депрессии кортико-стриатных входов к стриопаллидарным клеткам, так что пропускная способность прямого пути от БГ через таламус к ассоциативной слуховой коре возрастает [25]. Если бы такой механизм действительно имел место и два пути через БГ функционировали параллельно, при использовании антагонистов рецепторов D2 для лечения пациентов с шизофренией со СВГ пропускная способность прямого пути через БГ не должна была бы уменьшаться, так как на стрионигральных клетках этих рецепторов нет. Поэтому использование антагонистов рецепторов D2 вряд ли может быть очень эффективным для подавления восприятия СВГ, однако именно такие препараты широко применяют для ослабления позитивных симптомов шизофрении [67].

После предложенного нами механизма участия БГ в обработке сенсорной информации [7, 63] появились и другие работы, посвященные участию БГ в активности, не связанной с движением, в частности, в речевой активности (см. обзор [68]). Однако и в указанном обзоре обсуждается идея параллельного конкурирующего функционирования прямого и непрямого путей через БГ. Согласно такому функционированию по прямому пути через БГ осуществляется некое действие, а по непрямому — его совершение подавляется. Хотя эта идея, предложенная в работе [69], продолжает использоваться в течение многих лет, нами было указано на то, что такой параллельный механизм не согласуется с рядом известных экспериментальных данных [62]. В частности, показано, что один и тот же нейрон новой коры иннервирует как стрионигральные, так и стриопаллидарные клетки, поэтому он не может одновременно участвовать в двух разнонаправленных процессах. Подробное сравнение широко используемого механизма и предложенного нами механизма синергичного функционирования двух путей через БГ приведено в работе [70]. В этой работе были даны ссылки на экспериментальные данные, свидетельствующие в пользу правильности предложенного нами механизма. Позднее получены и другие свидетельства в его пользу. Например, показано, что при выполнении действия оба пути через БГ функционируют одновременно и скоординировано [71], а подавление действия является активным процессом, требующим

определенного дополнительного сигнала из фронтальной коры [72, 73]. Такой сигнал должен подавлять активность определенной группы нейронов в моторной коре, каждый из которых иннервирует и стрионигральные, и стриопаллидарные клетки.

ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ПОДХОДЫ К ОСЛАБЛЕНИЮ ВОСПРИЯТИЯ СЛУХО-ВЕРБАЛЬНЫХ ГАЛЛЮЦИНАЦИЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Из предлагаемого в настоящей работе механизма восприятия СВГ следует, что для их ослабления необходимо уменьшить растормаживание и усилить ингибирование со стороны БГ нейронов различных ядер таламуса, включая ВКТ, а также НД, ППЯ и МДЯ, так как это приведет к снижению возбуждения нейронов различных слуховых и других областей коры. Следует отметить, что слуховая часть стриатума (задняя подобласть дорзального стриатума) получает конвергентные проекции как от ВКТ, так и от слуховой коры (см. рис. 1). При этом вход из ВКТ достаточно сильный, так как показано, что временное подавление проекций из ВКТ в стриатум снижает реакции шипиковых клеток на звук в широком диапазоне частот [74]. Поэтому можно полагать, что усиление ингибирования ВКТ со стороны БГ и ослабление возбуждения ВКТ со стороны НД и ППЯ, также находящихся под тормозным контролем со стороны БГ, не только непосредственно снизит активность слуховой коры, но и ухудшит прохождение сигналов через БГ и будет препятствовать растормаживанию.

Как указано в наших предшествующих работах, на функционирование БГ могут влиять кроме дофамина такие нейромодуляторы, как аденозин, ацетилхолин, опиоиды и каннабиноиды [62, 63, 75–77], поскольку на нейронах стриатума располагаются чувствительные к ним рецепторы разных типов (см. рис. 2). С учетом известных данных о расположении рецепторов на нейронах стриатума, таламуса и коры, а также сформулированных нами унифицированных правил модуляции [40, 41, 62], можно полагать, что для ослабления восприятия СВГ могут быть полезны те вещества, воздействие которых на чувствительные к ним рецепторы будет способствовать усилению ингибирования клеток-мишеней выходных ядер БГ. Поскольку обычно используют системное введение препаратов, при их выборе нужно учитывать то обстоятельство, что рецепторы одного и того же типа располагаются не только на шипиковых клетках, но также на пирамидных и ГАМКергических нейронах новой коры и таламуса [64].

Как отмечено в разделе “Введение”, в настоящее время для лечения позитивных симптомов шизофрении используют антагонисты дофаминовых

рецепторов D2 [1]. В частности, широко применяют антипсихотик первого поколения блокатор рецепторов D2 галоперидол [67]. Для ослабления галлюцинаций более эффективны такие антипсихотические препараты, как оланзапин, амисульприд, зипрасидон и кветиапин [78]. Хотя на протяжении десятилетий для лечения шизофрении использовали антипсихотические вещества, уменьшающие избыточную дофаминергическую передачу в ассоциативном стриатуме, эти вещества также блокировали дофаминергическую передачу в дорзальном стриатуме, приводя к двигательным расстройствам [79]. К наиболее существенным побочным эффектам галоперидола относят экстрапирамидные расстройства (например, дискинезию). С точки зрения предложенного нами ранее механизма функционирования моторной цепи К—БГ—Т—К [61, 62], побочные эффекты являются следствием блокады рецепторов D2 на стриопаллидарных нейронах, которая приводит к увеличению ингибирования через непрямой путь в БГ нейронов релейного вентролатерального ядра таламуса, возбуждающего моторную кору.

Ранее нами было указано на то, что воздействие антагонистов A2A рецепторов оказывает такое же воздействие на функционирование моторной цепи К—БГ—Т—К, как агонисты рецепторов D2 [61, 62]. Из предлагаемого в настоящей работе механизма следует, что использование агонистов A2A рецепторов, как и использование антагонистов рецепторов D2, могло бы способствовать увеличению ингибирования нейронов ВКТ и ослаблению восприятия галлюцинаций. Однако это может привести к такому же ухудшению двигательной активности и дискинезии, что и антагонисты рецепторов D2. Поэтому мы полагаем, что использование агонистов A2A для ослабления восприятия СВГ рецепторов нежелательно.

Использование агонистов аденозиновых A1 рецепторов. Как отмечено выше, в восприятии СВГ участвует первичная слуховая кора — поле A1. С учетом известных экспериментальных данных о том, что нейроны поля A1 иннервируют преимущественно стрионигральные клетки, можно полагать, что нейронная цепь поле A1—БГ—Т—поле A1 включает только прямой путь через БГ [6]. Поэтому из предлагаемого механизма восприятия слуховых галлюцинаций следует, что использование агонистов, располагающихся на стрионигральных клетках аденозиновых A1 рецепторов, которое должно способствовать индукции на них ДД и ослаблению растормаживания через прямой путь в БГ нейронов НД, ВКТ, подушки таламуса, МДЯ и ППЯ. В свою очередь, это приведет к уменьшению возбуждения их клеток-мишеней в поле A1, а также в высших слуховых и префронтальных областях коры.

Известно, что аденозиновые A1 рецепторы имеются также в различных подобластях слуховой

коры и в ВКТ [80]. При этом плотность A1 рецепторов, которая высока в хвостатом ядре и скорлупе стриатума, а также в ПЯ, очень высокая в ВКТ и некоторых других ядрах таламуса [81]. Из сформулированных нами правил модуляции [40] следует, что активация постсинаптических A1 рецепторов должна способствовать индукции ДД и/или препятствовать индукции ДП на возбудительных входах к нейронам коры и таламуса. Действительно, показано, что воздействие на аденозиновые A1 рецепторы препятствует индукции ДП на таламокортикальных входах в слуховую кору взрослых мышей, вызванной активацией мускариновых M1 рецепторов [82]. То, что активация M1 рецепторов должна способствовать индукции ДП, также следует из правил модуляции [40].

Таким образом, использование агонистов A1 рецепторов может не только усилить ингибирование нейронов ВКТ, но и снизить активность нейронов таламуса и коры непосредственно, облегчая индукцию ДД на их возбудительных входах. В результате восприятие СВГ будет затруднено. Из изложенного выше следует, что агонисты A1 рецепторов потенциально могут использоваться в качестве препарата для ослабления СВГ.

Использование агонистов мускариновых M4 рецепторов. Из предлагаемого механизма следует также, что для ослабления восприятия галлюцинаций могут быть полезны агонисты M4 рецепторов, которые располагаются на стрионигральных шипиковых клетках, поскольку их активация, как и активация аденозиновых A1 рецепторов, должна способствовать индукции ДД на этих клетках и ослаблению растормаживания через прямой путь в БГ их клеток-мишеней, включая ВКТ.

В пользу этого следствия могут служить данные о том, что агонист мускариновых рецепторов подтипа M(1)/M(4) ксаномелин, используемый для лечения болезни Альцгеймера, мог уменьшать галлюцинации [83]. Согласно предлагаемому механизму воздействие на M1 рецепторы на стриопаллидарных клетках, способствуя индукции на них ДП, может дополнительно усилить ингибирование нейронов ВКТ через непрямой путь в БГ. По-видимому, поэтому одновременная активация M1 и M4 рецепторов может эффективно ослаблять восприятие галлюцинаций. Предварительные исследования подтвердили, что использование ксаномелина может являться одним из новых подходов к лечению шизофрении [84].

Хотя использование ксаномелина для лечения шизофрении было прекращено из-за побочных эффектов, связанных с холинергическими влияниями, он продолжает оставаться важной мишенью при разработке лекарств, потенциально полезных для лечения симптомов шизофрении [85, 86], поскольку продолжается поиск веществ для ослабления вызываемых им побочных эффектов.

В частности, появились данные о том, что периферические холинергические эффекты ксаномелина можно частично снизить с помощью тропия, который является периферически ограниченным антагонистом мускариновых рецепторов [87]. Возможность использования комбинации ксаномелина—тропии в настоящее время находится на III стадии исследований [88].

Важно отметить, что у ксаномелина небольшое сродство или вообще отсутствует сродство с дофаминовыми рецепторами [89]. Вследствие этого он уменьшает психотические симптомы у пациентов с болезнью Альцгеймера и психотические проявления у грызунов, не вызывая экстрапирамидных побочных эффектов в терапевтически значимых дозах [89]. Известно, что мускариновые рецепторы имеются в ППЯ, холинергические нейроны которого способствуют усилению активности дофаминергических клеток ЧВк и ВПП, которую снижал агонист мускариновых рецепторов [90]. Неспецифический антагонист мускариновых рецепторов скополамин, наоборот, усиливал активность дофаминергических клеток за счет растормаживания холинергических нейронов ППЯ [91] и способствовал появлению слуховых галлюцинаций [92]. С учетом правил модуляции [40], снижение активности холинергического нейронов ППЯ могло быть связано с воздействием на М2 и М4 рецепторы. В мозге больных шизофренией холинергические нейроны ППЯ обнаружены в вдвое большем количестве, чем у здоровых людей [90]. Эти данные позволили авторам указанной работы предположить, что одна из стратегий лечения шизофрении может основываться на ингибировании холинергических нейронов ППЯ. Из предлагаемого нами механизма следует, что при системном использовании агонистов М4 рецепторов не только увеличится ингибирование нейронов ППЯ со стороны БГ, но и снизится активность дофаминергических клеток за счет непосредственного воздействия на ППЯ.

Использование антагонистов δ -опиоидных рецепторов. Ранее нами был проведен анализ возможных изменений функционирования нейронной сети К—БГ—Т—К при воздействии на связанные с Gq/0 белками опиоидные рецепторы [63, 76]. Были учтены известные из литературных источников данные о том, что в матриксе стриатума κ -опиоидные рецепторы располагаются на стрионигральных клетках, а δ -опиоидные рецепторы — на стриопаллидарных клетках, тогда как μ -опиоидные рецепторы располагаются на стрионигральных клетках в стриозомах стриатума (см. рис. 2). Из результатов анализа следовало, что использование агонистов μ - и δ -опиоидных рецепторов и/или антагонистов κ -опиоидных рецепторов может привести к усилению растормаживания клеток-мишеней БГ [63, 76]. В таком случае можно полагать, что противоположное воздействие на

указанные рецепторы может привести к усилению ингибирования клеток-мишеней БГ и ослаблению восприятия галлюцинаций.

Нами также было отмечено, что возвратные коллатерали шипиковых клеток, а также коллатерали холинергических интернейронов стриатума, оканчивающиеся на шипиковых клетках, образуют петли отрицательной обратной связи, которые позволяют опиоидным пептидам и веществу Р регулировать и стабилизировать активность нейронов выходных ядер БГ [76]. Этот эффект связан с выделением вещества Р из аксонных окончаний стрионигральных клеток и энкефалина из аксонных окончаний стриопаллидарных клеток, которые, воздействуя на НК- и δ -опиоидные рецепторы на холинергических интернейронах, влияют на выделение ацетилхолина и степень активации мускариновых рецепторов на шипиковых клетках (см. рис. 2).

Из предлагаемого в настоящей работе механизма следует, что использование антагонистов δ -опиоидных рецепторов, которое должно препятствовать индукции ДД на стриопаллидарных клетках, может приводить к такому же эффекту, что и использование антагонистов рецепторов Д2. Это позволило бы уменьшить дозы антагонистов рецепторов Д2. Хотя в результате использования антагонистов δ -опиоидных рецепторов и последующего увеличения активности стриопаллидарных клеток должно увеличиться выделение энкефалина, однако это не приведет к уменьшению активности холинергических интернейронов, поскольку антагонисты должны действовать и на располагающиеся на них δ -опиоидные рецепторы. Вследствие этого не уменьшится активация М4 рецепторов на стрионигральных клетках и не уменьшится растормаживание нейронов ВКТ и ППЯ через прямой путь в БГ, что ухудшит восприятие слуховых галлюцинаций.

Ослабить восприятие галлюцинаций может также инактивация μ -опиоидных рецепторов на ГАМКергических стрионигральных нейронах в стриозомах стриатума, проецирующих на дофаминергические нейроны. Эта инактивация должна способствовать увеличению возбуждения ГАМКергических шипиковых клеток и усилению оказываемого ими тормозного воздействия на дофаминергические нейроны в ЧВк и ВПП. (Следует отметить, что на самих дофаминергических нейронах μ -рецепторы не обнаружены [93].) Последующее уменьшение выделения дофамина в стриатуме должно ухудшить обработку слуховой информации в цепях К—БГ—Т—К.

Имеются экспериментальные свидетельства того, что антагонисты опиоидных рецепторов при лечении шизофрении ослабляют побочные эффекты использования антипсихотических веществ [94]. Клинические исследования показали,

что при лечении шизофрении атипичным антипсихотиком оланзапином в комбинации с самидорфаном, который является неизбирательным антагонистом опиоидных рецепторов, побочные экстрапирамидные эффекты были значительно меньше по сравнению с другими методами лечения [94]. По-видимому, при комбинированном использовании доза антипсихотиков была снижена. Следует, однако, иметь в виду, что использование антагонистов δ -опиоидных рецепторов также может приводить к побочным эффектам. Так, показано, что у генно-модифицированных мышей без этих рецепторов или при использовании антагониста δ -опиоидных рецепторов налтриндола ухудшалось гиппокамп-зависимое обучение [95].

Из предлагаемого механизма следует также, что ухудшить обработку звуковой информации и ослабить восприятие звуковых галлюцинаций могла бы активация κ -опиоидных рецепторов на стрионигральных клетках матрикса. Однако κ -опиоидные рецепторы имеются и на нейронах других структур, включая островковую кору [96]. Кроме того, показано, что активация κ -опиоидных рецепторов приводит к снижению выделения ацетилхолина в стриатуме [97]. Последующее ослабление воздействия на мускариновые рецепторы на шипиковых клетках должно способствовать уменьшению ингибирования клеток-мишеней выходных ядер БГ и, следовательно, улучшить восприятие галлюцинаций. По-видимому, преобладает именно такой эффект, так как использование высокоизбирательного агониста κ -опиоидных рецепторов сальвинорин А приводило к зрительным галлюцинациям [98].

Использование антагонистов каннабиноидных СВ1 рецепторов. Для шизофрении характерны нарушения каннабиноидной системы [99], а употребление каннабиса увеличивает риск развития шизофрении и ухудшает симптомы заболевания [100]. Подростки, употреблявшие каннабис или синтетические каннабиноиды, значительно чаще сообщали о слуховых галлюцинациях, чем те, кто этого не делали [101]. Синтетические каннабиноиды, использование которых вызывает галлюцинации, имеют хорошую связываемость с каннабиноидными СВ1 рецепторами [102]. Согласно предложенному нами ранее механизму, каннабиноиды, как и опиоиды могут вызывать галлюцинации благодаря тому, что способствуют ДД корковых входов к ГАМКергическим шипиковым нейронам стриосом стриатума, проецирующимся на дофаминергические клетки, растормаживанию последних и повышению концентрации дофамина в стриатуме [103]. На то что одной из причин, вызываемых тетрагидроканнабинолом, психоактивных эффектов является увеличение активности дофаминергических нейронов и повышению уровня дофамина в мозге, указано и в работе [104]. Эти данные позволяют предположить, что использование антагонистов СВ1

рецепторов, препятствующее повышению уровня дофамина, должно способствовать уменьшению воздействия на рецепторы D2 на стриопаллидарных нейронах, что ухудшит условия для восприятия СВГ. Имеются данные об использовании антагонистов СВ1 рецепторов для лечения шизофрении [105].

Известно также, что СВ1 рецепторы располагаются и на ГАМКергических нейронах РТЯ, а в присутствии антагониста СВ1 рецепторов полностью подавляется торможение в синапсах, связывающих нейроны РТЯ [106]. Известно также, что ГАМКергические синапсы, образованные аксонными коллатеральными нейронами РТЯ на нейронах внутри РТЯ и на релейных клетках таламуса, играют важную роль в активации таламической сети. Антагонисты СВ1 рецепторов могут ослабить торможение нейронов РТЯ, включая те из них, которые проецируются в таламус. Последующее увеличение активности этих нейронов РТЯ должно усилить ингибирование нейронов в релейных ядрах таламуса (к которым относится и ВКТ). Это приведет к снижению возбуждения нейронов коры и ухудшит условия для восприятия СВГ. Возможность поиска новых лекарственных средств для лечения шизофрении за счет восстановления нормального функционирования РТЯ обсуждается в работе [33].

Примечательно, что на ГАМКергических нейронах РТЯ располагаются также дофаминовые рецепторы D4, у которых высокое сродство с атипичным нейролептиком клозапином, который является блокатором дофаминовых рецепторов [107]. Из правил модуляции следует, что блокада постсинаптических D4 рецепторов типов должна улучшать условия для индукции ДП возбуждения нейронов РТЯ. Вследствие этого вызванное клозапином увеличение активности нейронов РТЯ может способствовать усилению ингибирования их клеток-мишеней в ВКТ, что приведет к ослаблению восприятия СВГ.

Вклад употребления каннабиса в развитие шизофрении связывают и с нарушением регуляции эндогенной каннабиноидной системы в тормозных цепях ПФК [100]. При исследовании этой системы в ПФК больных шизофренией был обнаружен более высокий уровень каннабиноидов, а также их более сильное связывание с СВ1 рецепторами, которые располагаются на тормозных интернейронах [100]. Имеются и данные о том, что при шизофрении плотность СВ1 рецепторов в некоторых частях ПФК и спинномозговой жидкости увеличена [108]. Поскольку использование антагонистов СВ1 рецепторов должно препятствовать индукции ДД возбуждения тормозных интернейронов, их активность будет выше, что приведет к уменьшению возбуждения пирамидных нейронов ПФК. В свою очередь, это должно ухудшить восприятие галлюцинаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание механизмов появления СВГ и поиск причинно-следственной связи между разными видами патологий при шизофрении также является важным [109]. Однако в настоящей работе проведен анализ только механизмов восприятия СВГ при шизофрении, но не механизмов их возникновения и участия в этом эмоций, памяти и внимания. Кроме шизофрении, слуховые галлюцинации часто возникают при биполярном расстройстве, пограничном расстройстве личности, сильной депрессии с психотическими чертами и посттравматическом стрессовом расстройстве у жертв преступлений и стихийных бедствий, а также участников военных действий. Известно, что СВГ могут возникать и в отсутствие психических или неврологических расстройств, а также без злоупотребления психоактивными веществами [110]. Показано, что СВГ у пациентов с пограничным расстройством личности феноменологически аналогичны таковым при шизофрении [111]. Однако имеются и данные о том, что феноменологические особенности СВГ при разных психических расстройствах могут различаться, а симптомы связаны с изменениями в конкретных структурах ЦНС и с нарушениями их функционирования [112]. У психотических и не психотических субъектов во время СВГ наблюдали несколько общих областей активации, включая, в частности, нижнюю лобную извилину, островок, верхневисочную извилину. Эти данные указывают на участие в СВГ одной и той же кортикальной сети [110]. С точки зрения предлагаемого механизма, независимо от причины возникновения слуховых галлюцинаций, в их восприятии должны участвовать одни и те же нейронные цепи К—БГ—Т—К.

Известно, что СВГ препятствуют способности обращать внимание на внешний мир вокруг пациента, воспринимать звуки обращенной к ним речи, а также подавлять “голоса”, когда они возникают [113]. Кроме того, “голоса” истощают когнитивные способности пациентов с шизофренией. Поэтому нейронные основы как возникновения СВГ, так и аспекты внимания и когнитивного контроля этих СВГ продолжают исследовать в целях поиска возможностей их ослабления и устранения. Если СВГ оказывает значительное влияние на повседневное функционирование пациентов, используют антипсихотические препараты, стимуляцию мозга и когнитивно-поведенческую терапию. В некоторых случаях при лечении СВГ эффективной являлась повторная низкочастотная транскраниальная магнитная стимуляция [114]. Примечательно, что нейронные мишени разных методов лечения в значительной степени перекрываются с областями мозга, вовлеченными в СВГ. Это позволило предположить, что эффективность лечения соответствует нормализации активности

структур мозга, связанных с СВГ [115]. Так, транскраниальная магнитная стимуляция, улучшавшая клинические симптомы у пациентов с СВГ, вызвала изменения функциональных связей внутри слуховой сети и связей фронтальных областей коры с ПЯ [116, 117]. Кроме того, она влияла на связи между языковой сетью и сетью режима покоя (включающей мПфК, заднюю часть поясной извилины и прилежащие части предклинья) [116, 117]. Улучшение симптомов СВГ с помощью атипичных антипсихотиков также связано с изменениями функциональных связей в цепи слух—память—язык [118].

Из проведенного нами анализа влияния различных нейромодуляторов на функционирование нейронных цепей К—БГ—Т—К, связанных с обработкой речи, следует, что для нормализации активности в этих цепях и ослабления восприятия галлюцинаций могут быть полезны агонисты аденозиновых A1 и мускариновых M4 рецепторов, а также антагонисты δ -опиоидных и каннабиноидных CB1 рецепторов. Поскольку предлагаемые вещества или их сочетания непосредственно не влияют на дофаминергическую систему, их использование не должно вызывать таких выраженных побочных эффектов, как широко применяемые антагонисты рецепторов D2. Не исключено, что предлагаемые вещества могут быть полезны для поиска методов ослабления слуховых галлюцинаций при различных неврологических заболеваниях. Имеются данные о том, что у людей, обращающихся за помощью в связи с СВГ, часто встречаются мультимодальные галлюцинации [119]. Нами дано обоснование того, что механизм участия цепей К—БГ—Т—К в обработке информации однотипен для разных сенсорных модальностей [7]. Поэтому не исключено, что для ослабления восприятия зрительных галлюцинаций могут быть полезны те же методы, что и для ослабления СВГ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет, что у него нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Faden J., Citrome L. // Med. Clin. North Am. 2023. V. 107. № 1. P. 61—72.
2. Hugdahl K., Sommer I.E. // Schizophr. Bull. 2018. V. 44. № 2. P. 234—241.
3. Gottesmann C. // Psychiatry Clin. Neurosci. 2002. V. 56. № 4. P. 345—354.

4. Middleton F.A., Strick P.L. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. V. 93. № 16. P. 8683—8687.
5. Behrendt R.P. // Conscious Cogn. 2003. V. 12. № 3. P. 413—451.
6. Силькис И.Г. // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 3. С. 60—75.
7. Силькис И.Г. // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 3. С. 76—92.
8. Thomas F., Moulier V., Valéro-Cabré A., Januel D. // Rev. Neurol. (Paris). 2016. V. 172. № 11. P. 653—679.
9. Huang J., Zhuo C., Xu Y., Lin X. // Neuroscience. 2019. V. 410. P. 59—67.
10. Okuneye V.T., Meda S., Pearlson G.D., Clementz B.A., Keshavan M.S., Tamminga C.A., Ivleva E., Sweeney J.A., Gershon E.S., Keady S.K. // Neuroimage Clin. 2020. V. 27. P. 102358.
11. Lavigne K.M., Woodward T.S. // Hum. Brain Mapp. 2018. V. 39. № 4. P. 1582—1595.
12. Fuentes-Claramonte P., Soler-Vidal J., Salgado-Pineda P., Ramiro N., Garcia-Leon M.A., Cano R., Arévalo A., Munuera J., Portillo F., Panicali F., Sarró S., Pomarol-Clotet E., McKenna P., Hinzen W. // Neuroimage Clin. 2022. V. 34. P. 103007.
13. Chhabra H., Selvaraj S., Sreeraj V.S., Damodharan D., Shivakumar V., Kumar V. // Asian J. Psychiatr. 2022. V. 73. P. 103127.
14. Thoma R.J., Meier A., Houck J., Clark V.P., Lewine J.D., Turner J., Calhoun V., Stephen J. // Schizophr. Res. 2017. V. 188. P. 125—131.
15. Jones S.R. // Schizophr. Bull. 2010. V. 36. № 3. P. 566—575.
16. Schnakenberg Martin A.M., Bartolomeo L., Howell J., Hetrick W.P., Bolbecker A.R., Breier A., Kidd G., O'Donnell B.F. // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2018. V. 268. № 7. P. 653—661.
17. Kompus K., Falkenberg L.E., Bless J.J., Johnsen E., Kroken R.A., Kråkvik B., Larøi F., Løberg E-M., Vedul-Kjelsås E., Westerhausen R., Hugdahl K. // Front. Hum. Neurosci. 2013. V. 7. P. 144.
18. Ikuta T., DeRosse P., Argyelan M., Karlsgodt K.H., Kingsley P.B., Szeszko P.R., Malhotra A.K. // Behav. Brain Res. 2015. V. 295. P. 78—81.
19. Li B., Cui L.B., Xi Y.B., Friston K.J., Guo F., Wang H.N., Zhang L.C., Bai Y.H., Tan Q.R., Yin H., Lu H. // Neurosci. Bull. 2017. V. 33. № 3. P. 281—291.
20. Perez-Rando M., Elvira U.K.A., García-Martí G., Gadea M., Aguilar E.J., Escarti M.J., Ahulló-Fuster M.A., Grasa E., Corripio I., Sanjuan J., Nacher J. // Neuroimage Clin. 2022. V. 35. P. 103070.
21. van Lutterveld R., Diederer K.M., Koops S., Begemann M.J., Sommer I.E. // Schizophr. Res. 2013. V. 145. № 1—3. P. 27—32.
22. Avram M., Brandl F., Knolle F., Cabello J., Leucht C., Scherr M., Mustafa M., Koutsouleris N., Leucht S., Ziegler S., Sorg C. // Brain. 2020. V. 143. № 11. P. 3495—3505.
23. Mancini V., Zöller D., Schneider M., Schaer M., Eliez S. // Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging. 2020. V. 5. № 9. P. 875—890.
24. Marschall T.M., Ćurčić-Blake B., Brederoo S.G., Renken R.J., Linszen M.M.J., Koops S., Sommer I.E.C. // Cortex. 2021. V. 136. P. 1—13.
25. Horga G., Abi-Dargham A. // Nat. Rev. Neurosci. 2019. V. 20. № 12. P. 763—778.
26. Musiek F.E., Morris S., Ichiba K., Clark L., Davidson A.J. // J. Am. Acad. Audiol. 2021. V. 32. № 3. P. 195—210.
27. Mou X., Bai F., Xie C., Shi J., Yao Z., Hao G., Chen N., Zhang Z. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2013. V. 44. P. 265—270.
28. Barber L., Reniers R., Uptegrove R. // Transl. Psychiatry. 2021. V. 11. № 1. P. 582.
29. Marino M., Spironelli C., Mantini D., Craven A.R., Ersland L., Angrilli A., Hugdahl K. // J. Psychiatr. Res. 2022. V. 55. P. 24—32.
30. Castner S.A., Goldman-Rakic P.S. // Biol. Psychiatry. 2003. V. 54. № 2. P. 105—110.
31. Fuentes-Claramonte P., Soler-Vidal J., Salgado-Pineda P., García-León M.Á., Ramiro N., Santo-Angles A., Llanos Torres M., Tristany J., Guerrero-Pedraza A., Munuera J., Sarró S., Salvador R., Hinzen W., McKenna P.J., Pomarol-Clotet E. // Sci. Rep. 2021. V. 11. № 1. P. 18890.
32. Ferrarelli F., Tononi G. // Schizophr. Bull. 2011. V. 37. № 2. P. 306—315.
33. Behrendt R.P., Young C. // Behav. Brain Sci. 2004. V. 27. № 6. P. 771—787.
34. Pratt J.A., Morris B.J. // J. Psychopharmacol. 2015. V. 29. № 2. P. 127—137.
35. Snyder G.L., Vanover K.E. // Adv. Neurobiol. 2017. V. 17. P. 385—409.
36. Kessler R.M., Woodward N.D., Riccardi P., Li R., Ansari M.S., Anderson S., Dawant B., Zald D., Meltzer H.Y. // Biol. Psychiatry. 2009. V. 65. № 12. P. 1024—1031.
37. Abi-Dargham A. // In: J. Neuropsychopharmacol. 2004. V. 7. Suppl 1. P. S1—S5.
38. Schmack K., Bosc M., Ott T., Sturgill J.F., Kepecs A. // Science. 2021. V. 372. № 6537. eabf4740.
39. Takahashi H., Higuchi M., Suhara T. // Biol. Psychiatry. 2006. V. 59. № 10. P. 919—928.
40. Силькис И.Г. // Успехи физиол. наук. 2002. Т. 33. № 1. С. 40—56.
41. Силькис И.Г. // Журн. высш. нерв. деят. 2002. Т. 52. № 4. С. 392—405.
42. Bleickardt C.J., Lashomb A.L., Merkel C.E., Hodgson R.A. // Parkinsons Dis. 2012. V. 2012. P. 591094.

43. Cleghorn J.M., Franco S., Szechtman B., Kaplan R.D., Szechtman H., Brown G.M., Nahmias C., Garnett E.S. // *Am. J. Psychiatry*. 1992. V. 149. № 8. P. 1062–1069.
44. Horga G., Parellada E., Lomeña F., Fernández-Egea E., Mané A., Font M., Falcón C., Konova A.B., Pavia J., Ros D., Bernardo M. // *J. Psychiatry Neurosci*. 2011. V. 36. № 5. P. 312–321.
45. Zhuo C., Zhu J., Qin W., Qu H., Ma X., Yu C. // *Br. J. Psychiatry*. 2017. V. 210. № 3. P. 209–215.
46. Salisbury D.F., Wang Y., Yeh F.C., Coffman B.A. // *Schizophr. Bull.* 2021. V. 47. № 1. P. 149–159.
47. Cui L.B., Liu L., Guo F., Chen Y.C., Chen G., Xi M., Qin W., Sun J.-B., Li C., Xi Y.-B., Wang H.-N., Yin H. // *Radiology*. 2017. V. 283. № 3. P. 810–819.
48. Cui L.B., Liu K., Li C., Wang L.X., Guo F., Tian P., Wu Y.J., Guo L., Liu W.M., Xi Y.B., Wang H.N., Yin H. // *Schizophr. Res.* 2016. V. 173. № 1–2. P. 13–22.
49. Chen C., Wang G.H., Wu S.H., Zou J.L., Zhou Y., Wang H.L. // *Curr. Med. Sci.* 2020. V. 40. № 5. P. 979–984.
50. Ćurčić-Blake B., Ford J.M., Hubl D., Orlov N.D., Sommer I.E., Waters F., Allen P., Jardri R., Woodruff P.W., David O., Mulert C., Woodward T.S., Aleman A. // *Prog. Neurobiol.* 2017. V. 148. P. 1–20.
51. Avram M., Brandl F., Bäuml J., Sorg C. // *Neuropsychopharmacology*. 2018. V. 43. № 11. P. 2239–2248.
52. Phillips D.P., Irvine D.R. // *J. Neurophysiol.* 1979. V. 42. Pt 1. P. 123–136.
53. Joel D., Weiner I. // *Neuroscience*. 2000. V. 96. № 2. P. 451–474.
54. Yeterian E.H., Pandya D.N. // *J. Comp. Neurol.* 1998. V. 399. P. 384–402.
55. Reale R.A., Imig T.J. // *Neuroscience*. 1983. V. 8. № 1. P. 67–86.
56. Kaas J.H., Hackett T.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. V. 97. P. 11793–11799.
57. Hackett T.A., Stepniewska I., Kaas J.H. // *J. Comp. Neurol.* 1998. V. 400. P. 271–286.
58. Shammah-Lagnado S.J., Alheid G.F., Heimer L. // *J. Comp. Neurol.* 1996. V. 376. P. 489–507.
59. Aleman A., Bocker K.B., Hijman R., de Haan E.H., Kahn R.S. // *Schizophr. Res.* 2003. V. 64. № 2–3. P. 175–185.
60. Zmigrod L., Garrison J.R., Carr J., Simons J.S. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016. V. 69. P. 113–123.
61. Силькис И.Г. // *Журн. высш. нерв. деят.* 2001. Т. 51. № 3. С. 293–302.
62. Silkis I. // *Biosystems*. 2001. V. 59. № 1. P. 7–14.
63. Silkis I.G. // *Нейрохимия*. 2007. Т. 24. № 4. С. 297–303.
64. Силькис И.Г. // *Нейрохимия*. 2014. Т. 31. № 4. С. 287–299.
65. Hoffman R.E., Fernandez T., Pittman B., Hampson M. // *Biol. Psychiatry*. 2011. V. 69. № 5. P. 407–414.
66. Hoffman R.E., Hampson M. // *Front. Hum. Neurosci.* 2012. V. 6. P. 6.
67. Fink-Jensen A. // *Dan. Med. Bull.* 2000. V. 47. № 3. P. 151–167.
68. Eisinger R.S., Urdaneta M.E., Foote K.D., Okun M.S., Gunduz A. // *Front. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 385.
69. Gurney K., Prescott T.J., Redgrave P. // *Biol. Cybern.* 2001. V. 84. P. 401–410.
70. Силькис И.Г. // *Нейрохимия*. 2013. Т. 30. № 4. С. 305–313.
71. Tecuapetla F., Jin X., Lima S.Q., Costa R.M. // *Cell*. 2016. V. 166. № 3. P. 703–715.
72. Guo Y., Schmitz T.W., Mur M., Ferreira C.S., Anderson M.C. // *Neuropsychologia*. 2018. V. 108. P. 117–134.
73. Tatz J.R., Soh C., Wessel J.R. // *J. Neurosci.* 2021. V. 41. № 42. P. 8826–8838.
74. Chen L., Wang X., Ge S., Xiong Q. // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 418.
75. Силькис И.Г. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2002. Т. 88. № 2. С. 144–157.
76. Силькис И.Г. // *Успехи физиол. наук*. 2003. Т. 34. № 4. С. 54–74.
77. Силькис И.Г. // *Журн. высш. нерв. деят.* 2004. Т. 54. № 6. С. 734–749.
78. Sommer I.E., Slotema C.W., Daskalakis Z.J., Derks E.M., Blom J.D., van der Gaag M. // *Schizophr. Bull.* 2012. V. 38. № 4. P. 704–714.
79. Citrome L., Meyer J.M. // *J. Clin. Psychiatry*. 2023. V. 84. № 4. sunscz3001sho.
80. Hackett T.A. // *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2018. V. 301. № 11. P. 1882–1905.
81. Goodman R.R., Synder S.H. // *J. Neurosci.* 1982. V. 2. № 9. P. 1230–1241.
82. Chun S., Bayazitov I.T., Blundon J.A., Zakharenko S.S. // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 17. P. 7345–7357.
83. Mirza N.R., Peters D., Sparks R.G. // *CNS Drug. Rev.* 2003. V. 9. № 2. P. 159–186.
84. Shekhar A., Potter W.Z., Lightfoot J., Lienemann J., Dubé S., Mallinckrodt C., Bymaster F.P., McKinzie D.L., Felder C.C. // *Am. J. Psychiatry*. 2008. V. 165. № 8. P. 1033–1039.
85. Barak S., Weiner I. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011. V. 14. № 9. P. 1233–1246.
86. Yohn S.E., Weiden P.J., Felder C.C., Stahl S.M. // *Trends Pharmacol. Sci.* 2022. V. 43. № 12. P. 1098–1112.
87. Brannan S.K., Sawchak S., Miller A.C., Lieberman J.A., Paul S.M., Breier A. // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384. № 8. P. 717–726.
88. Kidambi N., Elsayed O.H., El-Mallakh R.S. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2023. V. 19. P. 1145–1151.

89. Andersen M.B., Fink-Jensen A., Peacock L., Gerlach J., Bymaster F., Lundbaek J.A., Werge T. // *Neuropsychopharmacology*. 2003. V. 28. № 6. P. 1168—1175.
90. Yeomans J.S. // *Neuropsychopharmacology*. 1995. V. 12. № 1. P. 3—16.
91. Chapman C.A., Yeomans J.S., Blaha C.D., Blackburn J.R. // *Neuroscience*. 1997. V. 76. № 1. P. 177—186.
92. Warburton D.M., Wesnes K., Edwards J., Larrad D. // *Neuropsychobiology*. 1985. V. 14. № 4. P. 198—202.
93. Herkenham M., Little M.D., Bankiewicz K., Yang S.C., Markey S.P., Johannessen J.N. // *Neuroscience*. 1991. V. 40. № 1. P. 133—158.
94. Haddad H.W., Boardman E., Williams B., Mouhaffel R., Kaye A.M., Kaye A.D. // *Health Psychol. Res.* 2022. V. 10. № 3. P. 34224.
95. Le Merrer J., Rezai X., Scherrer G., Becker J.A., Kieffer B.L. // *Neuropsychopharmacology*. 2013. V. 38. № 6. P. 1050—1059.
96. Izenwasser S., Staley J.K., Cohn S., Mash D.C. // *Life Sci.* 1999. V. 65. № 9. P. 857—862.
97. Schoffeleer A.N., Hogenboom F., Mulder A.H. // *Br. J. Pharmacol.* 1997. V. 122. № 3. P. 520—524.
98. Babu K.M., McCurdy C.R., Boyer E.W. // *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2008. V. 46. № 2. P. 146—152.
99. Cohen M., Solowij N., Carr V. // *Aust. NZ J. Psychiatry*. 2008. V. 42. № 5. P. 357—368.
100. Volk D.W., Lewis D.A. // *Biol. Psychiatry*. 2016. V. 79. № 7. P. 595—603.
101. Hotham J., Cannings-John R., Moore L., Hawkins J., Bonell C., Hickman M., Zammit S., Hines L.A., Adara L., Townson J., White J. // *Br. J. Psychiatry*. 2023. V. 223. № 4. P. 478—484.
102. Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Szabo B., Auwärter V. // *Addiction*. 2013. V. 108. № 3. P. 534—544.
103. Силькис И.Г. // *Журн. высш. нерв. деят.* 2005. Т. 55. № 5. С. 592—607.
104. Pizzolato K., Thacker D., Toro-Pagán N.D., Hanna A., Turgeon J., Matos A., Amin N., Michaud V. // *Medicina (Kaunas)*. 2021. V. 57. № 10. P. 1107.
105. Skolnick P., Crystal R. // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2020. V. 27. № 2. P. 279—286.
106. Sun Y.G., Wu C.S., Lu H.C., Beierlein M. // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 25. P. 9222—9230.
107. Mrzljak L., Bergson C., Pappy M., Huff R., Levenson R., Goldman-Rakic P.S. // *Nature*. 1996. V. 381. № 6579. P. 245—248.
108. Ujike H., Morita Y. // *J. Pharmacol. Sci.* 2004. V. 96. № 4. P. 376—381.
109. Livet A., Salomé F. // *Encephale*. 2020. V. 46. № 3. P. 217—221.
110. Diederer K.M., Daalman K., de Weijer A.D., Neggers S.F., van Gastel W., Blom J.D., Kahn R.S., Sommer I.E. // *Schizophr. Bull.* 2012. V. 38. № 5. P. 1074—1082.
111. Slotema C.W., Daalman K., Blom J.D., Diederer K.M., Hoek H.W., Sommer I.E. // *Psychol. Med.* 2012. V. 42. № 9. P. 1873—1878.
112. Zhuo C., Jiang D., Liu C., Lin X., Li J., Chen G., Xie Z., Xu Z., Zhou C., Zhu J. // *Psychiatry Res.* 2019. V. 274. P. 213—219.
113. Hugdahl K., Nygård M., Falkenberg L.E., Kompus K., Westerhausen R., Kroken R., Johnsen E., Løberg E.M. // *Schizophr. Res.* 2013. V. 147. № 2-3. P. 301—309.
114. Xie Y., He Y., Guan M., Wang Z., Zhou G., Ma Z., Wang H., Yin H. // *Psychiatry Res.* 2022. V. 309. P. 114393.
115. Bohlken M.M., Hugdahl K., Sommer I.E. // *Psychol. Med.* 2017. V. 47. № 2. P. 199—208.
116. Xie Y., Cai Y., Guan M., Wang Z., Ma Z., Fang P., Wang H. // *Front. Psychiatry*. 2022. V. 13. P. 971105.
117. Xie Y., Guan M., Cai Y., Wang Z., Ma Z., Fang P., Wang H. // *Psychiatry Res.* 2023. V. 320. P. 114974.
118. Shan P., Zhuo C., Ma X., Sang H., Zhong B., Lin X., Ji F., Chen M., Tian H., Zhao Y., Pan J. // *J. Int. Med. Res.* 2020. V. 48. № 4. 300060519875830.
119. Badcock J.C., Brand R., Thomas N., Hayward M., Paulik G. // *Psychiatry Res.* 2021. V. 297. P. 113754.

Possible Mechanism for Perception of Auditory-Verbal Hallucinations in Schizophrenia and Approaches to Their Weakening

I. G. Silkis¹

¹*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia*

We put forward a hypothesis that the processing and perception of auditory-verbal hallucinations in schizophrenia — internally generated speech, occurs in the same neural circuits as speech from external sources. These topographically organized cortico—basal ganglia—thalamocortical neural circuits include auditory, language, and frontal neocortical areas. It follows from our proposed mechanism for sound processing, that the increased action on dopamine D2 receptors on striatal neurons, which is considered the cause of hallucinations, should lead to a determined reorganization of activity in these neural circuits. As a result of this reorganization, the inhibition of neurons in the thalamic nuclei, including the internal geniculate body, should decrease synergistically through the direct and indirect pathways in the basal ganglia, and the excitation of connected with them cortical neurons, in the activity of which speech is represented, should increase. From this mechanism it follows that in order to weaken the perception of auditory-verbal hallucinations, it is necessary to increase the inhibition of thalamic neurons. Taking into account the known data on the distribution of receptors of different types on neurons in the striatum, thalamus and neocortex, as well as the previously formulated unified modification rules for the effectiveness of synaptic transmission in different structures, we proposed that agonists of adenosine A1 and muscarinic M4 receptors located on striatonigral spiny cells, giving rise to a direct disinhibitory pathway through the basal ganglia as well as antagonists of delta-opioid and cannabinoid CB1 receptors, located on striatopallidal spiny cells, giving rise to an indirect inhibitory pathway through the basal ganglia may be useful to weaken the perception of hallucinations. In addition, activation of A1 receptors can directly weaken the activity of neurons in the thalamus and neocortex due to the induction of long-term depression in the efficiency of their excitation. Inactivation of cannabinoid CB1 receptors on the projection GABAergic cells of the reticular thalamic nucleus may enhance their inhibitory effect on neurons of different thalamic nuclei. Since the proposed substances only indirectly affect the dopaminergic system, their use should not cause such pronounced side effects as D2 receptor antagonists, antipsychotics that are widely used to suppress auditory-verbal hallucinations.

Keywords: auditory-verbal hallucinations, mechanisms of sound perception, dopamine, adenosine, acetylcholine, opioids, cannabinoids