

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. И.П. ПАВЛОВА  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

**Куценко Диана Олеговна**

**Особенности структуры пространственной организации ЭЭГ при  
различных клинических вариантах проявления депрессивного  
синдрома**

**03.03.01 – физиология.**

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

**Д.б.н. В.Т. Шуваев**

**Консультант:**

**К.м.н. А.А. Ивонин**

Санкт-Петербург 2015

## Содержание

Введение .....	3
1. Обзор литературы .....	11
1.1 Стресс и депрессия .....	11
1.2 Тревога .....	24
1.3 Астения .....	33
1.4 Вегетативные дисфункции .....	42
1.5 ЭЭГ исследования при тревожно-депрессивных расстройствах .....	50
2. Методика .....	63
2.1 Психологическое тестирование .....	63
2.2 Регистрация ЭЭГ .....	63
2.3 Кластерный анализ .....	64
2.4 Корреляционный и когерентный анализ .....	65
2.5 Факторный анализ .....	67
2.6 Оценка вегетативного статуса .....	68
3. Результаты исследования .....	71
3.1 Психологическое тестирование .....	71
3.2 Факторный анализ .....	72
3.3 Кросскорреляционный и когерентный анализ .....	78
3.3.1 Депрессивный синдром без выраженного проявления сопутствующей тревоги и астении .....	78
3.3.2 Депрессивный синдром с выраженной тревогой .....	82
3.3.3 Депрессивный синдром с астенией .....	93
3.3.4 Вегетативный статус по группам .....	97
3.3.5 Динамика изменений взаимодействия биопотенциалов коры на фоне лечения .....	100
3.3.6 Динамика изменений структуры пространственной организации ЭЭГ при регрессе клинических проявлений .....	102
4. Обсуждения .....	105
5. Заключение .....	128
6. Выводы .....	132
7. Список сокращений .....	134
8. Список литературы .....	135

## **Введение**

### **1. Актуальность исследования.**

Хронический психоэмоциональный стресс может явиться пусковым механизмом дезинтегративных нарушений системной деятельности головного мозга и способствовать возникновению у человека невротических эмоциональных расстройств. Высокая распространенность реактивных состояний сочетается с полиморфизмом клинических проявлений, таких как тревога, фобии, депрессии, астеническая и сомато-вегетативная симптоматика, а так же ряд других нарушений, носящих в основном характер функциональных дезинтегративных расстройств (Александровский, 1993). Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о постоянном росте распространенности аффективной патологии среди населения. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что не менее 30% (а по мнению некоторых авторов не менее 50 %) больных обращающихся с соматическими жалобами в поликлиники и стационары, являются по существу практически здоровыми лицами, нуждающимися в коррекции аффективно-эмоционального состояния. С другой стороны минимум у 25% лиц с действительно соматическими страданиями значительную роль в клинической картине патологического состояния играют психоэмоциональные нарушения (Мосолов, 2005).

Особое место среди этих расстройств занимает депрессия, которая по данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020 году выйдет на первое место в мире по распространенности, также ВОЗ рассматривает депрессивные расстройства как одну из ведущих причин инвалидности. По данным R.C. Kessler в США риск развития в течение жизни депрессивного эпизода составляет 17, 3%, а тревожного расстройства - 24,5% (Kessler et al. 1994), данные широкомасштабного Европейского исследования (ESEMeD) показали цифры в 14,4% и 16% соответственно (Alonso et al., 2003). При этом почти у 60% больных с тревожными расстройствами выявляется депрессия (Kessler, 1996).

Несмотря на большое количество публикаций посвященных этой проблеме остаются недостаточно изученными функциональные, патофизиологические и структурные изменения при депрессии, которые могут возникнуть в рамках системы стресс дисфункции (Gold, Chrousos, 2002). Много не решенных вопросов остается в области механизмов формирования смешанных, субсиндромальных форм тревожно-депрессивных расстройств. К настоящему времени не определены четкие психофизиологические и патогенетические

критерии и клиническая интерпретация подобных состояний. Вместе с тем показано, что при сочетании тревоги и депрессии значительно ухудшается социальный и терапевтический прогноз заболевания, возрастает риск развития суицида, повторных эпизодов развития депрессивного расстройства (Gold, Chrousos, 2002).

До настоящего времени в клинической практике остается недостаточно разработанной проблема объективной оценки психоэмоционального состояния пациента. От возможности получения объективных данных и точности определения физиологических параметров напрямую зависит результат лечения. Прежде всего, это актуально для психотерапии и медицинской психологии, где в настоящее время состояние пациента оценивается в большинстве случаев по специализированным тестам и на основе расспроса, что, по мнению специалистов, имеет ряд существенных недостатков (Платонов, 1977). Высокий процент пациентов с депрессивными расстройствами (30% -53 %) не отвечают на начальный курс лечения антидепрессантами, а для тех, кто отвечает, клиническое улучшение состояния часто занимает много времени. Невозможность предсказать ответ пациента к определенному лечению, приводит к задержке эффективной помощи (Hunter et al. 2007). Проблема правильной диагностики и адекватной терапии состояний с ведущим депрессивным или тревожным аффектом приобрела особое значение в последние годы. Это объясняется как широкой распространенностью этих расстройств в общей популяции (до 10-20%), так и тем, что наметились принципиально новые подходы к систематике, патогенезу и лечению подобных нарушений. Наконец, нельзя не отметить и терапевтического аспекта проблемы. В последние годы здесь достигнут существенный прогресс и разработаны принципиально новые подходы к терапии тревожно-депрессивных состояний. Однако при этом остается много нерешенных вопросов. Так, для лечения тревожных и депрессивных расстройств используются препараты практически всех основных классов психотропных соединений. Каждая из этих групп препаратов имеет своеобразный механизм действия, что приводит к необходимости поиска объективных критериев, имеющих избирательное прогностическое значение.

Несмотря на то, что участие психологических факторов (эмоционального состояния, особенностей личности) в развитии различных соматических жалоб и нарушений неоднократно подтверждены, механизмы, которые могут лежать в основе наблюдаемых дисфункций, до сих пор мало исследованы. Широко обсуждаемой остается проблема взаимосвязи эмоциональных состояний и корково-вегетативной регуляции, процесс

формирования соматических расстройств при тревожно-депрессивных состояниях (Papousek, Schulter, 1998). В исследованиях, посвященных проблеме вегетативных дисфункций при хроническом психоэмоциональном стрессе, подробно описаны изменения порогов чувствительности как центральных, так и периферических нейронов (Sanchoy et al 2001), однако системное взаимодействие, возможные причины и механизмы формирования измененной нейрональной реактивности и как следствие формирование вегетативно-висцеральных нарушений остаются мало изученными.

В последнее время широкое распространение и заслуженное признание приобрели методы нейровизуализации (такие как позитронно-эмиссионная томография, ядерно-магнитный резонанс), которые позволили получить много новых данных о локализации областей мозга, изменяющих свой метаболизм и уровень активации при определенных видах деятельности. Однако электроэнцефалография остается незаменимым методом изучения функций мозга, поскольку дает возможность уловить даже незначительные функциональные изменения мозговых структур, а новые приемы компьютерного анализа ЭЭГ позволяют изучать закономерности организации системного взаимодействия корковых полей на различных этапах нервно-психической деятельности (Цицерошин, Шеповальников, 2009).

В исследованиях психогенных депрессий установлено, что развитие депрессивных расстройств происходит при сложном взаимодействии биологических, микросоциальных, психолитических факторов, приводящих к целостной системной реакции организма на стрессорные воздействия (Корнетов, 1993). Одним из критериев глубины нарушений гомеостаза при психогенных депрессиях рассматривается изменение системной организации внутрикорковых взаимоотношений.

Из сказанного выше возникает необходимость подробного психофизиологического анализа тревожно-депрессивных состояний, точной оценки симптомов, составляющих ту или иную клиническую разновидность психопатологического состояния, с целью выявления наиболее прогностически значимых факторов. Таким образом, проблема депрессивных расстройств далека от разрешения и имеет несколько уровней рассмотрения. Наиболее сложными остаются вопросы системной организации и патогенетических нейрофизиологических механизмов формирования тревожно-депрессивных расстройств.

## **2. Цели и задачи исследования.**

Целью настоящего исследования было изучение особенностей пространственной организации биопотенциалов коры больших полушарий головного мозга (пространственной структуры корреляционных связей и когерентности ЭЭГ) у человека при депрессивных расстройствах в сочетании с сопутствующими клиническими синдромами тревоги и астении различной степени выраженности, с последующим сопоставлением и выявлением связей между нейрофизиологическими и вегетативными показателями.

Для осуществления поставленной цели было намечено решение следующих задач:

1. Изучить особенности пространственной организации биопотенциалов коры головного мозга при реактивных депрессивных расстройствах и повторяющихся депрессивных эпизодах.
2. Провести сравнительный анализ изменений пространственной организации биопотенциалов коры головного мозга при сочетании депрессивного расстройства с синдромами тревоги и астении.
3. Выявить особенности нарушений характерные для различных вариантов проявления сопутствующего синдрома тревоги («тревожное возбуждение» и «тревожные опасение») при депрессивных расстройствах.
4. Сопоставить данные пространственной организации биопотенциалов коры головного мозга при различных вариантах депрессивного расстройства с показателями оценки вегетативно-висцеральных функций.
5. Сравнить данные вегетативного профиля с результатами оценки степени выраженности и клиническими проявлениями сопутствующих психоэмоциональных синдромов.
6. Оценить динамику пространственной организации ЭЭГ при депрессивных расстройствах в ходе регресса клинических проявлений.

## **3. Научная новизна.**

Использование методологии, основанной на системном подходе, позволило впервые выявить особенности пространственной организации биопотенциалов коры головного мозга, изменения системного взаимодействия и оценить уровень активности основных интегративных систем мозга при различных вариантах депрессивного расстройства.

Впервые выявлены паттерны электрической активности, характерные для различных типов тревожного расстройства («тревожное возбуждение», «тревожные опасения») и показаны особенности в системной организации сопутствующих тревожных проявлений.

Для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы применена оригинальная неинвазивная методика аурикулярной криорефлексодиагностики (АКРД), что позволило объективно оценить вегетативный статус и функциональную активность висцеральных систем. Сочетанное применение методов оценки системной организации биопотенциалов головного мозга и АКРД, с последующим сопоставлением данных вегетативного профиля с показателями нейродинамических процессов головного мозга, позволило выявить неисследованные закономерности и патофизиологические механизмы формирования вегетативно-висцеральных нарушений при тревожно-депрессивных и астенических расстройствах. Высказано предположение о возможных патогенетических механизмах формирования соматоформных нарушений.

Показано, что системная оценка дезинтегративных процессов при депрессивных расстройствах способствует выявлению нейрофизиологических особенностей психопатологического состояния и дает возможность более рационального применения существующих методов психотерапевтического лечения и объективного динамического наблюдения за эффективностью проводимого лечения, с учетом индивидуальных особенностей.

#### **4. Основные положения выносимые на защиту:**

1. В структуре пространственной организации биопотенциалов коры головного мозга находят отражение клинические варианты проявления исследованных депрессивных расстройств (сочетание с тревогой и астенией) и имеют специфические паттерны дезинтегративных процессов пространственной организации биопотенциалов головного мозга в зависимости от характера сопутствующего синдрома.

2. Сопутствующий синдром тревоги является неоднородным, различные варианты проявления тревоги имеют особенности системной организации биопотенциалов коры головного мозга.

3. Хронический психоэмоциональный стресс приводит к истощению процессов адаптации (астения) и сопровождается выраженными нарушениями интегративной функции головного мозга и широким спектром вегетативно-висцеральных нарушений.

4. Вегетативно-висцеральные нарушения являются следствием устойчивого психопатологического состояния. Нейрофизиологической основой вегетативно-висцеральных дисфункций являются нарушения интегративной функции мозга, где существенный вклад вносят индивидуальные фенотипические характеристики и генетическая предрасположенность.

5. При повторяющихся эпизодах депрессии специфический паттерн дезинтегративных процессов пространственной организации биопотенциалов головного мозга более выражен по сравнению с реактивными состояниями и сохраняется в редуцированном виде на фоне исчезновения тревожно-депрессивной симптоматики.

### **5. Теоретическое и практическое значение работы.**

Изучение вопросов системной организации биопотенциалов головного мозга имеет важную теоретическую значимость для более полного представления о механизмах церебрального обеспечения и регуляции аффективно-эмоциональной и соматовегетативной деятельности организма как в норме, так при формировании патологии. Выявленные особенности системных нарушений внутрицентральных взаимодействий на корковом и корково-подкорковом уровне имеют большое прикладное значение, поскольку позволяют по-новому рассматривать этиопатогенетические механизмы формирования аффективно-эмоциональных патологических состояний, переходящих в депрессивные расстройства с вегетативно-висцеральными нарушениями в условиях хронического психоэмоционального напряжения. Показано, что при патологической психической деятельности имеет место не столько нарушения функции какого-то определенного анатомического образования, ее патологического усиления или выпадения, сколько нарушение целостной системной деятельности мозга, в частности, выражающейся в изменении пространственной синхронизации биоэлектрических процессов.

Полученные новые сведения об особенностях пространственной структуры системной организации биоэлектрической активности головного мозга при различных вариантах протекания депрессивных расстройств и формировании вегето-висцеральной патологии у человека, могут быть использованы для выбора эффективной тактики психотерапевтических мероприятий и прогноза развития психоэмоционального расстройства. Данные исследования используются в клинической практике в ГПБ № 7 (клинике неврозов им. акад. И.П.Павлова). Кроме того, показана роль индивидуальных



особенностей проявления патологических нарушений в структуре целостной интегративной деятельности головного мозга при функциональной патологии, что может являться важной информацией для разработки методологических подходов в лечении с учетом индивидуальных особенностей и полиморфизма аффективно-эмоциональной патологии.

Представленные в работе материалы экспериментальных данных включены в лекционный курс по специальности психотерапия на кафедре психотерапии и сексологии СЗГМУ им. И.И.Мечникова.

#### **6. Степень достоверности.**

Результаты исследования получены на современном оборудовании, адаптированном в соответствии с целями, задачами и спецификой исследования и обработаны в соответствии с методами, представленными в патенте на изобретение устройства для оценки патологических изменений системной деятельности головного мозга № 2177715 приоритет от 10.01.2002, авторы А.Н. Шеповальников, М.Н. Цицеровин. Использована достаточная выборка испытуемых для получения необходимых данных. Применяемые методы статистического анализа полученных данных полностью релевантны поставленным целям и задачам исследования.

#### **7. Апробация работы.**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на XII Клинических Павловских чтениях (Санкт-Петербург. 2008), Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 85-летию со дня основания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург-Колтуши, 2010), Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 220-летию со дня рождения академика К.М. Бера (Санкт-Петербург, 2012), XVIII Клинических Павловских чтениях «Боль душевная и боль физическая» (Санкт-Петербург. 2014)

#### **8. Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из которых 4 рецензируемых журналах перечня ВАК.

**9. Личный вклад диссертанта.** Основная часть представленных в диссертации результатов получена и обработана автором самостоятельно. Оценка вегетативного статуса проводилась совместно с соавторами научных работ, опубликованных соискателем в

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра физиотерапии и медицинской реабилитации д.м.н. проф. Н.Н. Богдановым, к.б.н. А.К. Макаровым.

#### **10. Структура и объем диссертации.**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методики исследования, результатов, их обсуждения, выводов, заключения, списка сокращений, списка литературы. Текст диссертации изложен на 148 страницах, содержит 17 рисунков, 1 таблицу. Список литературы включает 220, из них 144 зарубежных.

## **Обзор литературы.**

### **2.1 Стресс и депрессия.**

Проблема психогенных заболеваний приобретает все большую актуальность, поскольку именно они чаще всего отражают дезадаптивный ответ организма на чрезмерное влияние внешней среды. Впервые представление об общем неспецифическом адаптационном синдроме организма - стрессе было сформулировано в работах Н. Selye. По определению Н. Selye, стресс - это реакция напряжения, возникающая как неспецифический ответ организма на действие чрезвычайных и неблагоприятных факторов среды (стрессоров). По своей биологической природе стресс имеет адаптационную направленность и активирует защитные механизмы для предотвращения патогенного действия неблагоприятных факторов на организм (Selye, 1956).

Наряду с понятием стресса сложилось представление об эмоциональном стрессе, как первичной психоэмоциональной реакции субъекта на действие стрессоров, которая также характеризуется комплексом неспецифических вегетативных и гормональных проявлений. Основы представлений об эмоциональном стрессе заложены W. Cannon (Cannon, 1932) и развиты в работах Л. Леви. Весомый вклад в понимание патофизиологических механизмов психической патологии внесли описание "эмоционального круга" (Papez, 1937), учение о доминанте А.А. Ухтомского (Ухтомский, 1978) (Корнетов, 1993). Понятие «эмоциональный стресс» включает комплекс состояний: от психоэмоционального напряжения, находящегося в пределах физиологических границ до психологической дезадаптации, развивающейся вследствие повторного эмоционального напряжения. Выделение категории эмоционального стресса и сопоставление ее с понятием стресса, как общего адаптационного синдрома по Н. Selye позволяет обобщить огромное разнообразие внешних воздействий ориентированных на человека или животное, тем самым выделяя первичный пусковой механизм, определяющий последующее развитие физиологических проявлений (поведенческих, соматовегетативных) эмоционального стресса (Александровский, 1993).

Острая реакция на опасность состоит из относительно стереотипной серии физиологических и поведенческих программ, которые способствуют выживанию во время угрожающей ситуации. Физиологические изменения направлены на мобилизацию энергетических ресурсов и проявляются увеличением частоты сердечных сокращений,

повышением артериального давления, изменением кровотока головного мозга, изменением мышечного тонуса и метаболизма клеток и тканей. Кроме того, происходит подавление нейровегетативных функций, выполнение которых будет, уменьшать вероятность выживания во время угрожающей ситуации (например: питание, сон, половое поведение, эндокринные программы роста и размножения) (Gold, Goodwin, Chrousos, 1988; Chrousos, Gold, 1992). Поведение, связанное с тревогой и страхом преобладает во время стрессовых ситуаций и имеет решающее значение для выживания. По этой причине, разворачивается обширная система реакций для образования и модуляции психоэмоционального напряжения. В зависимости от контекста ситуации и конституциональных факторов (например, гендерных), страх приводит либо к оборонительному поведению, которое защищает от повреждения, либо стимулирует усилия направленные на борьбу за выживание. В этих условиях, прежде всего, важна скорость ответа, что обеспечивается быстрым разворачиванием простых, хорошо отработанных поведенческих и когнитивных реакций. В то же время, происходит ингибирование более сложных, новых или непроверенных ответов организма, которые требуют значительного времени для их составления (Cahill, McGaugh, 1998; Шуваев, Суворов, 2001).

Согласованность этих реакций имеет важное значение для выживания в стрессовых ситуациях, очевидной является и необходимость в изменении настроения, сдвиги из одного эмоционального состояния в другое. Согласно теории функциональных систем, эмоции играют ключевую роль в организации целенаправленного поведения (Анохин, 1968). Непрерывно «окрашивая» разные этапы поведения, эмоции мобилизуют организм на удовлетворение ведущих биологических и социальных потребностей. Биологическая значимость эмоций заключается в возможности субъективно оценить существующую в организме ту или иную потребность: ее величину, качественный характер, определить соотношение с биологическими или социальными потребностями, выделить наиболее значимые из них и направить поведенческую активность на решение доминирующей потребности. Теория функциональной системы П.К. Анохина, характеризующая разные узловы механизмы целенаправленной и поведенческой деятельности, позволяет определить те этапы поведения, которые сопровождаются отчетливыми эмоциональными реакциями (Анохин, 1968). Степень выраженности эмоциональной реакции, согласно «информационной теории эмоций» П.В. Симонова, зависит от

прогнозируемой вероятности удовлетворения существующей потребности (степень выраженности эмоциональной реакции обратно пропорциональна вероятности достижения результата). Анализ этапов целенаправленного поведения свидетельствует, что наиболее выраженная отрицательная эмоциональная реакция возникает при «рассогласовании» полученного и прогнозируемого результата (Симонов, 1981).

В течение острого кризиса, мезолимбическая система активируется, чтобы помочь сохранить «боевой дух». Когнитивные и поведенческие реакции относительно стереотипны во время стрессовых ситуаций. Стрессоры активируют различные компоненты системы стресса. Ответ на физиологический стрессор, например, такой как гипоксия, может потребовать участие только гипоталамуса и ствола мозга. Другие структуры, такие как миндалина и префронтальная кора, привлекаются к участию для эффективного реагирования на несколько более сложную психогенную внешнесредовую опасность (Herman, Cullinan, 1997).

Основой реакции стресса является система, состоящая из кортикотропин релизинг гормона (КРГ), locus coeruleus (LC) - норадреналиновой системы и их периферических медиаторов, норадреналина и кортизола. Эти системы играют ключевую роль в физиологической реакции на стрессовые ситуации, обеспечивая возбуждение, необходимое для идентификации важности данной ситуации, а также для поддержания лимбической системы и коры головного мозга в состоянии, которое является наиболее соответствующим для выживания в стрессовых ситуациях. Ядром для общей системы стресса служит гомеостаз, для поддержания которого используются афферентные стимулы от многих областей в головном мозге и на периферии, в содействии с модуляцией интенсивности и продолжительности реакции на стресс (Gold, Chrousos, 2002).

Развитие и становление эмоционально - стрессовой реакции на психогенные стимулы имеет определенную этапность. Как показано в работах Н. Selye, стресс характеризуется рядом последовательно сменяющих друг друга стадий: тревоги, резистентности и истощения. Показано, что при психоэмоциональном стрессе активированные симпато-адреналовые механизмы, которые на определенном этапе развития стресса несут адаптационную функцию, затем в случае последовательного развития фаз стресса переходят в свою противоположность (дистресс, депрессивно - подобное состояние), характеризующийся нарушением соматовегетативных функций

(Судаков, Юматов, 1991). Проявления психической дезадаптации в своей основе являются комплексом гомеостатических и адаптационных реакций, динамично развивающихся при воздействии психотравмирующей ситуации. Отдельные фазы этих процессов следует рассматривать с позиций динамики многообразных гомеостатических и адаптационных реакций организма, обусловленных психотравмирующим воздействием. Сущность всех адаптационных реакций организма, в том числе и при хроническом психоэмоциональном напряжении, состоит в активации целого ряда биологических процессов как специфических, так и неспецифических. При этом неспецифические процессы в значительной мере обуславливают энергетическое обеспечение первых (Александровский, 1993). Адаптивные преимущества, предоставляемые секрецией кортизола при стрессе, ограничены его острым, а не хроническим высвобождением. Длительный повышенный уровень кортизола почти всегда приводит к многочисленным патофизиологическим изменениям включающим в себя чрезмерный страх, инсулинорезистентность, висцеральное депонирование жира, проатерогенные осложнения, остеопению (остеопороз), саркопению, ингибирование Т-хелперов-1, направленной клеточной реакции иммунитета, хроническое подавление дофаминергической мезолимбической системы вознаграждения (Chrousos, Gold, 1992). Острая активация глюкокортикоидных рецепторов, расположенных в префронтальной коре, гиппокампе миндалине и гипоталамусе, ингибирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. R.M. Sapolsky обнаружил, что хроническая активация глюкокортикоидных рецепторов, расположенных в гиппокампе, повреждает гиппокампальные нейроны, содержащие глюкокортикоидные рецепторы, что приводит к еще более тяжелому гиперкортицизму (Sapolsky, 1990).

Эндокринно-биохимические механизмы стрессовой реакции имеют решающее значение в развертывании состояния психической дезадаптации и в его компенсации. Однако чаще всего они являются не причиной психической дезадаптации, а ее следствием, отражающим неспецифическую форму реагирования, направленную на скорейшую компенсацию состояния. По существу все стрессовые реакции сопровождающиеся изменением психического здоровья, появляются при нарушении единого барьера психической адаптации, формируемого не только биологическими, но и социально-психологическими факторами (Александровский, 1993). Основанный на теории функциональных систем П.К. Анохина подход, фиксирующей внимание не на

физиологических реакциях, а на достижении организмом адаптивных результатов, позволил сформировать представление об определяющей роли конфликтной ситуации в генезе эмоционального стресса. Процессы суммации эмоциональных реакций в конфликтных ситуациях лежат в основе развития «застойных эмоциональных возбуждений» - затяжной отрицательной эмоции, связанной со «стабильными сдвигами метаболизма клеток гипоталамуса и ствола мозга» (Анохин, 1958). Таким образом, эмоциональный стресс, как целостное состояние организма представляет собой «церебровисцеральный синдром», формирующийся в результате суммации длительных отрицательных эмоциональных состояний, порождаемых конфликтными поведенческими ситуациями и характеризующийся комплексом соматовегетативных нарушений (Судаков, Юматов, 1991).

По современным представлениям, проявления стресс реакции и депрессивные расстройства являются коморбидными процессами со сходными патофизиологическими, нейрохимическими механизмами и медиаторами (Gold, Goodwin, Chrousos, 1988). Так, многие патофизиологические особенности депрессивных проявлений могут отражать дисрегуляцию сходную со стрессовой реакцией. Каждый из этих процессов связан с изменением уровня тревоги, потерей когнитивной и эмоциональной гибкости, активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системы, а также торможением вегетативных процессов, которые могут препятствовать выживанию во время ситуации, угрожающей жизни. Стресс ускоряет депрессивное расстройство и влияет на его распространенность, тяжесть и течение (Frank, Perel et al., 1990). Предполагается, что нарушения в системе стресса, являются главными факторами в патофизиологии депрессии и тревоги и осуществляются при непосредственном участии нейротрансмиттерных систем, которые формируют клинко-физиологические изменения. Многочисленные исследования показывают, что в основе депрессивного расстройства лежит продукция медиаторов стрессовой реакции, изменения системы кортикотропин релизинг гормона и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, проявляющей гиперактивность при депрессии. Вследствие этой активации, депрессия связана с тревогой, страхом будущего, бессонницей, потерей аппетита и многочисленными вегетативными изменениями (Pariante, Lightman, 2008; Pariante, Miller, 2001; Gold, Goodwin, Chrousos, 1988).

Непосредственное участие кортизола и кортикотропин релизинг гормона в патогенезе депрессий подтверждено многочисленными данными. Показано повышенное содержание кортизола в плазме, повышенный уровень КРГ в спинномозговой жидкости и увеличение содержания РНК и белка-транспортера КРГ в лимбических областях мозга (Merali, Du, Hrdina et al., 2004). Важную роль играют и патологические циркадные колебания содержания кортизола в крови, длительное повышение уровня кортизола в ночное время, в то время как у здоровых он практически отсутствует. Однако, возможно, что подъем кортизола в крови отражает лишь центральные нарушения в системе КРГ и патологическую реакцию на длительное стрессовое воздействие (Мосолов, 2012). Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что при депрессии существует сопутствующая активация систем КРГ и locus coeruleus-норадреналин. Кортикотропин релизинг гормон, норадреналин и кортизол участвуют во взаимоусиливающих положительных петлях обратной связи, которые могут генерировать пролонгированные ответные реакции с участием многих областей мозга. Активации КРГ и норадреналина усиливает интенсивность будущих реакций на стресс путем облегчения извлечения информации о неблагоприятных эмоциональных событиях и сенсibilизацией конкретных мозговых структур (Marijeaanhet et al., 2009).

Показано, что изменить реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси могут ранние психоэмоциональные нагрузки. Эти изменения реактивности, по крайней мере частично, опосредованы изменениями в генах, которые не связаны с какими-либо реальными изменениями в ДНК (эпигенетические изменения). В частности показаны эпигенетические модификации в гене, кодирующем глюкокортикоидные рецепторы, которые опосредуют эффекты кортизола надпочечников в ответ на стресс. В результате соответствующих изменений в экспрессии глюкокортикоидных рецепторов гиппокампа увеличивается реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Предполагают, что этот эпигенетический процесс может происходить внутриутробно и считают его чрезвычайно устойчивым (Kloet, Joels, Holsboer, 2005). Структурные изменения мозга у пациентов с депрессивным расстройством возникают и вследствие хронического гиперкортицизма при котором происходит постоянное подавление глюкокортикоидных рецепторов гиппокампа. Повышенное содержание глюкокортикоидов снижает нейропластичность мозга, включая его способность к нейрогенезу. Последующее снижение транскрипции мозгового нейротрофического



фактора и других генов-мишеней может способствовать гиппокампальной атрофии, что дополнительно приводит к нарушению функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (Duman, Monteggia, 2006).

Сходные кортизол - опосредованные эффекты могут быть причиной структурных изменений в миндалине, префронтальной коре и других областях мозга. Показано, что помимо уменьшения объема гиппокампа (MacQueen, Campbell, McEwen et al., 2003), в посмертных исследованиях у больных депрессией было обнаружено уменьшение количества клеток в поясной извилине префронтальной коры, атрофические изменения в дорсолатеральной и орбитофронтальной коре, а также увеличение числа нервных клеток в гипоталамусе и дорсальной части ядра шва (центральная часть серотонинергической системы мозга) (Rajkowska, 2003).

Психогенные депрессии возникают вследствие стресс реакций, вызванных острым или длительным психотравмирующим воздействием и поэтому в структуре депрессивного синдрома, наряду с «собственно депрессивными» проявлениями (снижение побуждений, психомоторная заторможенность и др.), присутствуют активные проявления, характерные для стрессовой реакции (Корнетов, 1993).

В свете этих теорий можно представить общую модель формирования психогенной депрессии - как «ответной реакции на отрицательный эмоциональный раздражитель, превышающий физиологический, и развитие вследствие этого, тормозных процессов в коре головного мозга (Павлов, 1951) с формированием охранительного доминантного очага торможения (Ухтомский, 1978) и дальнейшей передачей от коры головного мозга импульсов к «эмоциональному кругу» (Papez, 1937). В систему «эмоционального круга» входит и гипоталамус, который, вырабатывая рилизинг гормоны, воздействует на гипофиз и вызывает высвобождение тропных гормонов, преимущественно адренокортикотропного гормона, который вызывает увеличение секреции глюкокортикоидов корой надпочечников. Таким образом, формируется общий адаптационный синдром или стресс-реакция» (цитата, Корнетов, 1993, стр.18).

К настоящему времени биологические механизмы развития депрессивных расстройств точно не установлены, что отчасти связано с нечеткостью современных диагностических критериев, а отчасти — с многообразием предрасполагающих факторов и патогенетических механизмов. Норадренергическая и серотонинергическая системы являются одними из главных нейромедиаторных систем мозга. Они участвуют

в формировании эмоций, мышления и поведения. Эти факторы послужили толчком для создания так называемой теории моноаминового дефицита в развитии депрессии, которая является одной из основных. Современная моноаминовая гипотеза депрессии прежде всего постулирует недостаточность серотонинергической и адренергической нейротрансмиссии в ЦНС. Основным клиническим доказательством существования моноаминового дефицита при депрессиях является высокая эффективность большинства современных антидепрессантов. Вместе с тем около 30% пациентов остаются резистентными к тимоаналептической терапии, поэтому логично предположить, что моноаминовая недостаточность объясняет лишь часть случаев развития депрессивных расстройств (Мосолов, 2012). Обнаружено, что скорость синтеза серотонина у пациентов с депрессивными расстройствами снижена, однако существует несколько механизмов, которые могут объяснить этот факт. Снижение синтеза серотонина может привести к депрессии, и в свою очередь депрессивное расстройство, может привести к снижению синтеза серотонина. Предполагают, что может существовать и третий фактор способствующий снижению синтеза серотонина и запуску депрессии. Например, не смотря на то, что серотонин является производным триптофана, было экспериментально показано, что употребление триптофан - дефицитных смесей аминокислот, которые временно снижают уровень серотонина в мозге, не вызывает депрессию у всех испытуемых. Высказывается предположение, что депрессивный эпизод может изменять систему серотонина, способствуя большей уязвимости к воздействию в будущих изменениях его уровня. Отмечено также, что индивиды с семейной предрасположенностью к депрессиям, даже в отсутствии личной истории депрессивного расстройства, продемонстрировали снижение настроения вследствие триптофанового истощения (Ruhe, Mason, Schene, 2007). Была подтверждена сложная взаимосвязь между дисфункцией серотонина, гиперчувствительностью к стрессу, и уязвимостью к развитию депрессивного расстройства (Firk, Markus, 2007). Очевидно, что при развитии заболевания в молодом возрасте существенную роль играют генетические факторы и, возможно, перинатальные стрессовые воздействия. В зрелом и старшем возрасте большее значение приобретают хронический стресс, нарушения хронобиологических процессов и сопутствующие соматические заболевания.

В патогенезе депрессии определенную роль играет также центральная дофаминергическая недостаточность. Факторы внешней среды, вызывающие

психозмоциональное напряжение увеличивают активность миндалины, что способствует увеличению уровня дофамина в префронтальной коре и вентральном стриатуме. Местная ингибирующая обратная связь обеспечивает восстановление гомеостаза. Тем не менее, длительный или тяжелый стресс может нарушить эту систему обратной связи, изменяя стриарные уровни мозгового нейротрофического фактора. Аномалия обратной связи в стриарной дофаминэргической системе может объяснить, почему у пациентов с депрессией часто отмечают несоответствие и избыточность реакции даже на небольшие негативные стимулы. Кроме того, изменения в дофаминовой системе полосатого тела, как полагают, лежат в основе ангедонии (Nestler, Carlezon, 2006). Показано, что такие ядерные симптомы депрессии, как психомоторная заторможенность и ангедония, отчасти связаны со снижением дофаминэргической активности в чечевидном ядре и феноменологически напоминают акинезию при паркинсонизме, в том числе вызванную нейролептиками (Hasler, Fromm, Carlson, et al., 2008).

Существуют и другие гипотезы формирования депрессивных расстройств. Одна из наиболее распространенных - биопсихосоциальная модель депрессии, которая подразумевает взаимодействие множества генов с факторами окружающей среды. Стресс является общим и ведущим фактором для развития депрессивных состояний (Gold, Goodwin, Chrousos 1988; Chrousos, 1992). Однако не у всех кто подвержен стрессу развивается депрессивное расстройство. Скорее, стресс, взаимодействуя с генетическими особенностями человека, влияет на риск развития депрессивного расстройства. Семейные исследования показывают, что в патогенезе депрессий принимают участие различные гены, т.е. депрессия относится к заболеваниям полигенной природы. Какая-либо одна из хромосомных aberrаций, специфичная для депрессии, не была обнаружена. Наследственная предрасположенность и вклад различных генетических факторов в развитие заболевания в настоящее время не вызывают сомнений, однако их значение существенно более скромное, чем при ряде других психических расстройств. Частично предрасположенность к развитию депрессии связана с наследованием особых личностных невротических черт, однако, по-видимому, существуют и независимые наследуемые факторы, определяющие повышенный риск развития депрессии (Kendler, Gatz, Gardner, Pedersen, 2006). Как показали клинические генетические исследования, аффективные, тревожные и депрессивные расстройства

являются сложными генетическими нарушениями при которых в тесной взаимосвязи находятся генетические факторы и факторы окружающей среды, определяющие патологический процесс (Hsu et al, 2014; Minelli et al., 2013). Исследования близнецовым методом подтвердили, что семейный риск для депрессивных расстройств имеет большее влияние на нейropsychические процессы, чем индивидуальные факторы (Hsu et al, 2014; Hettema, 2009). Некоторые авторы приводят данные, указывающие на возможное перекрытие фенотипа между тревожными расстройствами и депрессией (Domschke, Reif, 2012). При этом имеются и определенные генетические доказательства тесной взаимосвязи генерализованного тревожного расстройства и депрессии, полученные с помощью близнецового и генеалогических методов. В частности, у больных с сочетанием депрессивного и тревожного синдромов в 2 раза чаще отмечалась наследственная отягощенность депрессией у ближайших родственников (Kendler, 1996). Генетические особенности могут влиять на предрасположенность к депрессивным расстройствам через различные механизмы. Например, гены контролируют метаболизм нейромедиаторов и их рецепторов, число конкретных типов нейронов и их синаптических связей, внутриклеточную передачу нейронных сигналов и скорость, с которой все эти процессы можно изменить в ответ на окружающие стрессоры (Wurtman, 2005).

Учитывая выраженное влияние психоэмоционального стресса на развитие аффективных и депрессивных расстройств, в ряде исследований акцентировано внимание на роль генетических изменений в системе кортикотропин - релизинг гормона, который объединяет реакцию при стрессе и связан со стресс обусловленной психопатологией. Показано, что генетические вариации в рецепторе 1 гена КРГ влияют на риск развития аффективных расстройств путем воздействия на функцию нервных цепей, лежащих в основе тревожного темперамента. Различия в экспрессии этих генов или белковой последовательности могут играть важную роль при тревожно-депрессивных состояниях (Rogers, Raveendran, Fawcett et al. 2013). Генетические изменения в FK 506-связывающем протеине 51, FKBP5, который модулирует функцию глюкокортикоидных рецепторов, связывают с повышенным риском развития, как посттравматического стрессового расстройства, так и тревожных и депрессивных расстройств (Minelli et al. 2013). Авторы считают, что полученные результаты подтверждают гипотезу, что аллельные варианты FKBP5 являются фактором риска для

тревожных расстройств и идентификация генетических вариантов, связанных с тревогой позволит оптимизировать терапевтические вмешательства. Также показано, что воздействие стрессоров в критический период развития мозга приводит к нарушению формирования системы глюкокортикоидов, изменению синаптической пластичности и активности нейронов медиальной префронтальной коры, что может являться существенным фактором предрасположенности к развитию тревожных и депрессивных состояний в дальнейшем (Chocyk, Majcher-Maslanka, Dudys et al., 2013).

Частое сочетание тревоги и депрессии поддерживают и генетические исследования серотонинэргической активности. Ген транспортера серотонина является наиболее изученным при депрессивных и тревожных расстройствах. Этот ген представляет интерес, потому что имеет полиморфизм, который порождает два различных аллеля (длинный и короткий). Так как люди, как правило, имеют 2 копии каждого гена в ДНК, человек может быть гомозиготой по длинной аллели, гомозиготой по короткой аллели или гетерозиготой (1 длинный и 1 короткий аллель). Короткий аллель замедляет синтез транспортера серотонина. Считается, что это может уменьшить скорость, с которой нейроны, продуцирующие серотонин, могут адаптироваться к изменениям при их стимуляции. Учитывая, что острый стрессор увеличивает высвобождение серотонина, полиморфизм может влиять на чувствительность человека к стрессу (Kendler, 1996). Действительно, здоровые люди, с коротким аллелем, демонстрируют преувеличенную активацию миндалины при воздействии стрессового стимула. Эти же индивиды могут иметь большую вероятность ухудшения настроения после триптофанового истощения. Полиморфизм был обнаружен и в гене рецептора дофамина 2 типа, который влияет на выраженность расстройства настроения при стрессовых ситуациях. Показано, что генетическая структура дофаминовой системы может способствовать предрасположенности к депрессивным расстройствам при взаимодействии с психотравмирующими факторами окружающей среды (Marije, Sanjay, Mathew et al. 2009)

Наряду с достаточно хорошо известными нейромедиаторной (моноаминовой), биопсихосоциальной (поведенческой) и стресс-диатезной (генетическая предрасположенность и стресс-уязвимость) моделями развития депрессии, в последние годы внимание ученых было привлечено к вопросам снижения при депрессии нейропластичности мозга (подавление нейрогенеза, преждевременный апоптоз) и

явлению десинхроноза циркадных ритмов - хронобиологическая модель. Стрессорные гормоны, моноамины и нейротрофические факторы могут влиять на циркадные ритмы, приводя к развитию депрессии (Ramirez-Rodriguez, Klempin, Babu et al. 2009), что привело к созданию хронобиологической гипотезы. Доказано, что при депрессии нарушаются многие биологические ритмы. В частности, происходит снижение амплитуды выброса кортизола, тиреостимулирующего гормона, серотонина, мелатонина, а также изменение числа сердечных сокращений, температуры тела и др. (Goetze, Tolle, 1987). Заинтересованность серотонинергических процессов в хронобиологическом механизме развития депрессии косвенно подтверждают высокая концентрация серотонина и высокая плотность 5-HT<sub>2c</sub>-рецепторов в супрахиазмальном ядре (СХЯ). На этом основании ряд исследователей выдвинули гипотезу о нарушении у больных депрессией центрального механизма, синхронизирующего циркадианные ритмические процессы, что проявляется своеобразной невосприимчивостью к имеющим важное регулирующее значение факторам, таким как смена дня и ночи (Emens et al. 2009). У больных аффективными расстройствами и их родственников были обнаружены специальные генные локусы, ответственные за недостаточность функции биологических часов в организме и повышающие риск развития депрессии (Desan, Oren, Malison et al. 2000). Первичные или вторичные нарушения биологических часов на молекулярном уровне могут быть причиной нарушений эндогенных циркадных ритмов, которые, в свою очередь, могут способствовать развитию депрессии. Это может нарушать способность организма сохранять стабильные биологические ритмы, особенно ритм сон — бодрствование и ритмы психомоторной активности, и аппетита. У большинства индивидов эти ритмы быстро стабилизируются после разрешения стрессовых событий, однако у предрасположенных субъектов они могут провоцировать развитие депрессии.

В современной литературе отмечена и роль мозгового нейротрофического фактора в развитии аффективных расстройств и стрессоустойчивости. Способность системы серотонина адаптироваться и изменяться в ответ на самые разные стимулы находится под влиянием мозгового нейротрофического фактора на протяжении всей жизни (Martinowich, Lu 2008). Общий полиморфизм в гене, который кодирует мозговой нейротрофический фактор индуцирует развитие аллелей, которые называются “Val” и “Met.” Этот полиморфизм влияет на внутриклеточный транспорт и секрецию мозгового нейротрофического фактора. Люди с аллелем Met, имеют относительно небольшой

гиппокамп при рождении и демонстрируют гиппокампальную гипофункцию в состоянии покоя, гиппокампальную гиперактивацию в процессе обучения, и относительно пониженные гиппокамп-зависимые функции памяти, что может способствовать гиппокампальной гиперсенситивности в течение стресс реакции. Это также может объяснить, почему наличие аллеля Met, в дополнение к коротким аллелям транспортера серотонина и психосоциальному стрессу, повышает уязвимость к депрессии больше, чем наличие только короткой аллели транспортера серотонина и психосоциального стресса. Эти 3 фактора в совокупности могут увеличить предрасположенность к депрессивному расстройству, даже если стресс произошел в детстве. Кроме того, недавний обзор исследований показал, что сывороточные уровни мозгового нейротрофического фактора у пациентов с депрессивным расстройством выражено снижены. У здоровых людей, сывороточные уровни мозгового нейротрофического фактора отрицательно коррелирует с чувствительностью к стрессу и положительно с уровнем N-ацетил-аспартата головного мозга, предполагаемого маркера целостности нейронов, который может быть измерен путем использования методов нейровизуализации (Sen, Duman, Sanacora, 2008).

Таким образом, нейрофизиологические механизмы формирования депрессивного расстройства отражают дисрегуляцию адаптивной системы реагирования при психоэмоциональном стрессе и включают генетические, конституциональные и средовые факторы, при взаимодействии которых образуется несколько взаимоусиливающих петель обратной связи, которые вносят свой вклад в биохимические и клинические особенности проявления депрессии. Эмоциональные (аффективные) реакции могут реализоваться при различной вовлеченности структур головного мозга для интеграции ранее приобретенного опыта, оценки настоящей ситуации, начала реализации плана действий и отражают физиологические и метаболические изменения. Выраженные изменения функции нейроэндокринной и вегетативной систем, связанные с депрессией и тревогой, потенциально влияют на огромное количество соматических клеток и нейронов. Концепции депрессии как конкретного расстройства, затрагивающего настроение, в настоящее время уступили пониманию этого заболевания как системного, включающего дисфункцию центральных регуляторных механизмов, и сомато-висцеральные нарушения.

## 2.2. Тревога.

Одной из наиболее часто наблюдаемых форм отрицательного эмоционального реагирования на стрессорные воздействия является тревога. По мнению Selye Н., к тревоге относятся общебиологические проявления широкого спектра неспецифических физиологических реакций организма, которые разворачиваются в начальную стадию действия практически любого раздражителя, являющегося потенциальным источником стресса (Selye, 1956). Состояние тревоги инициирует анализ ситуации организмом и способствует запуску целого ряда адаптивных функций, реализация которых направлена на устранение источников потенциальной угрозы. По результатам анализа осуществляется выбор активного преодоления ситуации или пассивного ее избегания. Преодоление часто осуществляется агрессией или бегством, а избегание может реализовываться посредством ступора (Lazarus, 1968).

Тревога, возникающая как ответ на неопределенную или угрожающую ситуацию, а также на дефицит информации является приспособительной реакцией, мобилизующей организм на случай возникновения реальной угрозы или трудной ситуации. Под тревогой понимается симптоматика внутреннего напряжения и беспокойства с предчувствием угрозы и пессимистическими опасениями. Главной особенностью тревоги является ее обращенность в будущее, а также диффузный и беспредметный характер. В этом состоит ее отличие от страха, который также направлен в будущее, но всегда наполнен конкретным содержанием и предметом, т.е. возникает по отношению к определенной угрозе. Страх обычно рассматривается как реакция на опасность, ситуацию угрозы извне, тогда как тревога понимается как эмоциональное состояние, менее связанное с конкретным стимулом. Наиболее широко принято понятие определяющее тревогу у человека как комплексный феномен, характеризующийся специфическими когнитивными, аффективными и поведенческими реакциями на уровне целостной личности, которые зависят от степени выраженности в индивидуальном эмоциональном пространстве объективных и субъективных источников угрозы (Астапов, 1992; Афтанас, 2000). В структуре психологической устойчивости личности тревожность, как индивидуальная психологическая особенность, занимает одно из ведущих мест. Однако понятие тревожности до настоящего времени не имеет четко



принятого определения, отвечающего требованиям специалистов различных областей исследующих эту проблему.

В структуре тревоги как синдрома можно выделить три основных компонента:

1) субъективные ощущения, обусловленные ситуацией, вызывающей тревогу, т.е. собственно тревожный аффект или симптом тревоги;

2) поведение избегания (ограничительное поведение), под которым понимают развитие разнообразной фобической симптоматики, направленной на устранение ситуации, вызывающей тревогу;

3) вегетативную и соматоформную симптоматику (Мосолов, 2005).

Если интенсивность тревоги чрезмерна по отношению к вызвавшей ее ситуации или она вообще не обусловлена внешними факторами, ее рассматривают как патологическую. Такого рода тревога не адекватна значимости ситуации и резко снижает продуктивность и адаптационные возможности (Raffety et al., 1997). Клинические проявления патологической тревоги разнообразны и могут носить приступообразный или постоянный характер, проявляясь как психическими, так и преимущественно соматическими симптомами. Патологическая тревога - это многомерное системное нарушение нервной регуляции, которое имеет выраженные когнитивные, аффективные, физиологические, поведенческие, личностные и ситуационные компоненты. Клинические и нейрофизиологические исследования показывают неоднородность синдрома тревоги. Гетерогенность проявления тревожного синдрома возможно обусловлена различиями реагирования на угрожающую ситуацию на физиологическом и когнитивном уровне (Вербицкий, 2006; Heller, 1993).

Как показывают наблюдения, уровень тревожности может широко варьировать от состояния лёгкого беспокойства, дискомфортного состояния до паники, сопровождающейся сопутствующим физическим страхом.

Ряд авторов выделяет различные виды тревожности. Причем одни исследователи подчеркивают необходимость разделения тревожности на личностный и ситуативный компоненты (Spielberger, 1972; Gray, 1982). По их мнению, личностный компонент в значительной степени генетически детерминирован, он определяет психофизиологическое состояние тревоги «state anxiety» и является неотъемлемым свойством личности «trait anxiety». Другие специалисты акцентируют внимание на интегральных оценках тревожности, обосновывая наличие единой основы для обоих

подходов в описании тревожности. Так W. Schonpflug (Schonpflug, 1983) считает, что имеют место эмоциональные и рациональные виды тревожности. Другие, связывая тревожность с экстраверсией - интроверсией, выделяют так называемую “психическую” и “соматическую” тревожность (Buss, 1973). Различия между типами тревоги в частности, тревожным возбуждением (сродни страху или панике) и тревожным опасением (сродни беспокойству или тревоге ожидания) было отмечено и W. Heller. Согласно ее мнению проявления тревожности качественно различны: она выделяет два типа тревожности arousal (тревожное возбуждение, связанное с правым полушарием и тревожные опасения, проявления которых связывают преимущественно с активацией левого полушария (Heller, 1993). Однако, наиболее распространенным и общепринятым является разделение тревоги на реактивную (реакция индивидуума на угрожающую ситуацию) и хроническую, которая связана с личностными характеристиками и более или менее устойчива.

С нейрофизиологических позиций все варианты высокой тревожности реализуются при тесном участии образований паралимбического комплекса. Лимбическая система состоит из филогенетически старых отделов переднего мозга, которые образуют корковую область этой системы и их производных, которые объединяются в группу подкорковых образований. К корковым областям относят: гиппокамп, парагиппокампальную извилину (предоснование гиппокампа), поясную извилину, а также обонятельные луковицы и бугорки, орбитофронтальную, островковую и частично височную кору. В число подкорковых структур включают: миндалину, септальные ядра, переднее ядро таламуса, а также преоптическую область, гипоталамус и мамиллярные тела (Kelly, Wrynn, Leonard, 1997; Ониани, 1983). Для лимбической системы очень характерны многочисленные замкнутые цепи, по которым может циркулировать возбуждение. Считается, что образования этой системы отвечают не только за дифференциацию новизны и за формирование эмоционального поведения, но и способны участвовать в формировании следов памяти (Sanford, et al, 1995). Пока до конца не ясно, какими путями информация от этой системы поступает в кору больших полушарий. Однако, предполагается, что сигналы от гипоталамуса, мамиллярных тел и лимбических областей среднего мозга поступают к поясной извилине через переднее ядро таламуса, а к лобным областям коры - через медиальное и медиодорзальные таламические ядра. На основании этого можно предположить, что информация внешней

среды, значимая биологически и социально (из височных областей коры) и о состоянии внутренней среды организма (из образований гипоталамуса) конвергирует на нейронах миндалины, изменяя характер их симпатических связей. Надо полагать, что это и есть тот нейрофизиологический субстрат, который необходим для формирования процессов образования прочных и долговременных связей в памяти, объединяя соответствующие сигналы внешней среды с направленностью мотивационных поведенческих реакций (Kelly et al., 1997). Поэтому, независимо от того, к какому конкретному исходу может привести появление опасности или возникновение противоречий во взаимодействии между внешней и внутренней средой, эти процессы неизбежно затрагивают деятельность образований нервной и эндокринной систем, отражаясь в возрастании проявлений тревожности (Вербицкий, 2006). Отмечено, что, у индивидов с высокой тревожностью активность нейронов миндалины и гиппокампа при участии передней коры, особенно в условиях действия новых раздражителей вызывает усиление активации коры больших полушарий в бодрствовании (Мержанова, Долбакян, 1999), а нейроны гипоталамуса в этом случае поддерживают высокий тонус симпатических влияний на уровне вегетативной регуляции деятельность сердечно-сосудистой и респираторной систем. По мнению П.В. Симонова, удовлетворении той или иной потребности головным мозгом всегда прогнозируется не только цель, но и вероятность ее достижения в конкретных условиях (Симонов, 1993). Головной мозг оценивает успешность реализации насущной потребности. Если вероятность достижения цели высока, то это ощущается организмом как успех, если низка - возникает тревога. Можно предположить, что основой тревожности может являться и расстройство гомеостатического механизма ретикулярной формации, которое способно приводить к нарушению активности ее тормозных влияний (Каменская и др., 1988). Это предположение могут подтвердить данные С.И. Сороко и С.С. Бекшаева, которые изучали доминирование отдельных уровней мозга при тревожности, используя психологические тесты и электрофизиологические приемы анализа ЭЭГ. На основании полученных данных были выделены три группы испытуемых: первая группа с преимущественным корковым, вторая - с корково-лимбическим, а третья - с лимбико-стволовым доминированием. В этих группах уровень тревожности нарастал от первой группы к третьей. То есть, лимбико-стволовое доминирование, по мнению авторов,

способно обуславливать выраженность высокой личностной тревожности (Сороко, Бекшаев, 1981)

В последние годы большое внимание в изучении аффективных стилей и способов реализации тревоги уделяется префронтальной коре и амигдале. Так, префронтальные области (дорсолатеральная, вентромедиальная, орбитальная) играют важную роль в обработке и регуляции эмоций. Миндалина, в свою очередь, имеет решающее значение в обучении новым угрожающим стимулам и играет важную роль в выражении специфического страха (Davidson, 2002).

Вследствие того, что страх имеет важное значение для выживания, при серьезных угрозах система стресса должна быть способна производить «опыт страха». Еще в начале прошлого века было установлено участие миндалевидного комплекса (МК) в широком спектре высших интегративных функций мозга - от видоспецифических форм пищевого питьевого и сексуального поведения до различных видов ассоциативного обучения. В настоящее время установлена связь МК с деятельностью подкрепляющих систем мозга, с механизмами краткосрочной и долговременной памяти, с процессами торможения целостных поведенческих актов, с регуляцией уровня мотивационного и эмоционального состояния организма, а также с процессами, обеспечивающими внимание и восприятие сенсорных сигналов. Большинство исследователей рассматривают МК как сложное интегративное образование, основными функциями которого являются определение значимости сигналов внешней среды с учетом видоспецифических особенностей поведения и прошлого опыта, и реализация адекватных этой значимости эндокринных вегетативных и поведенческих реакций (Любашина, Пантелеев, Ноздрачев, 2009). Миндалина является ключевой структурой, которая преобразует опыт в чувство. Для выполнения этой задачи, миндалина обеспечивает рабочую память информацией о том, является ли что-то положительным или отрицательным и, вместе с основой системы стресса, активизирует разрозненное возбуждение нервных центров с целью сохранения фокусировки на текущей ситуации опасности. Миндалина отвечает за приобретение и хранение страха и условного ответа, которые могут быть немедленно мобилизованы даже если они остаются в стороне от осознания (Cahill, McGaugh, 1998). Вследствие того, что миндалина не может хранить сложные, неприятно заряженные эмоциональные воспоминания, она передает

их в такие области, как гиппокамп и полосатое тело для извлечения во время последующих чрезвычайных ситуаций (Packard, Cahill, McGaugh, 1994).

Как и основа системы стресса, миндалина, как полагают, ингибирует ключевые функции префронтальной коры. Миндалина также стимулирует гипоталамический выброс КРФ и вегетативные центры ствола мозга, приводящие к увеличению деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и locus coeruleus. Эти основные медиаторы системы стресса не только дают адаптивные физиологические преимущества, но также, как полагают, кодируют висцеральные реакции, обеспечивающие телесную обратную связь, как часть общего аффективного опыта. Кроме того, норадреналин и кортизол значительно повышают трансляцию и кодировку неприятных эмоциональных воспоминаний из миндалины в другие отделы мозга. Взятые вместе, они создают множественные петли с участием миндалины, гипоталамуса и нейронов ствола мозга, для устойчивого и мощного ответа на стресс (Cahill, McGaugh, 1998).

С точки зрения нейрофизиологической базы, современные исследователи, как уже было отмечено, выделяют два вида тревожности. Состояние острой тревоги наиболее вероятно связано с такими структурами головного мозга как система перегородки, гиппокамп, дорсальный восходящий норадренергический пучок (DANB), locus coeruleus (голубое пятно) варолиева моста. Последнее образование имеет обширные связи с лимбической системой, гипоталамусом, мозжечком, продолговатым мозгом и корой больших полушарий (Gray, 1982). Показано, что locus coeruleus содержит норадреналин в наибольшей концентрации по сравнению со всеми остальными структурами головного мозга. Именно с этим нейромедиатором ряд исследователей связывает нейрохимические основы состояния тревожности. Согласно гипотезе J.A. Gray, состояние повышенной тревожности обусловлено гиперреактивностью норадренергической системы головного мозга (Gray, 1982). Участие норадреналина в патогенезе аффективных расстройств неоднократно подтверждено как отечественными, так и зарубежными исследователями (Mathew, 1982; Калинин, Максимова, 1993).

Важная роль в механизмах тревожности отводится и ГАМК-ергической системе головного мозга, являющейся основной нейротрансмиттерной системой, опосредующей пресинаптическое торможение в ЦНС (Iversen, Snyder et al., 1977). Считают, что рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), расположенные на нейронах в

основном во фронтальной коре, гипоталамусе и гиппокампе, составляют с бензодиазепиновыми рецепторами единый фосфолипидный комплекс. Полагают, что бензодиазепины через рецепторы увеличивают сродство пре- и постсинаптических рецепторов к ГАМК по механизму положительной обратной связи, что позволяет объяснить противотревожный эффект бензодиазепинов (Muller, 1981).

На сегодняшний день накоплено достаточно много доказательств участия дисфункции серотониновых нейронов в патофизиологии депрессивных и тревожных расстройств, а также в формировании суицидного поведения. Большинство авторов показана роль снижения концентрации серотонина и других нейромедиаторов в патофизиологии этих расстройств. Серотонинергические нейроны ядра шва в ростральном отделе ствола головного мозга дают проекции к мозговой коре, лимбической системе (особенно к миндалине), гиппокампу и гипоталамусу, оказывая тормозное воздействие на мозговые структуры, причастные к генерации тревоги (Каплан, Сэдок. и др., 1994) .

Было выяснено, что в нейрохимической мозаике тревоги присутствует звено, которое представляет собой нейрокинурины (НЕКИ). НЕКИ - метаболиты незаменимой аминокислоты триптофан, на основном кинуриновом пути его обмена, которые содержатся в тканях, и в том числе в ЦНС. Был выявлен повышенный уровень КИН (L-кинурин, относится к возбуждающим метаболитам) в крови у пациентов с разными формами тревожных расстройств и отмечена корреляция подъема уровня КИН с тяжестью и длительностью тревоги. У больных невротизмом с фобическим синдромом прослеживалась взаимосвязь между уровнем КИН и выраженностью невротической тревоги. Однако при снижении в крови концентрации КИН у больных с фобическим синдромом не происходило полного исчезновения или выраженной редукции симптомов. По мнению автора, это может свидетельствовать о более сложном патогенетическом механизме тревожных и фобических нарушений (Лапин, 2002).

Помимо выше рассмотренных медиаторных систем вовлеченных в формирование тревожности, возможно, участвуют и другие нейромедиаторные системы и нейроактивные вещества. Высказывается предположение о роли дофамина, гистамина, ацетилхолина, аденозина и других нейроактивных веществ в нейрофизиологических механизмах тревожности (Блум и др., 1982). Как полагает J.A. Gray, важным моментом в патогенезе хронической тревожности может являться повышенная активность

дофаминергической системы головного мозга, опосредующая своё влияние на префронтальную и цингулярную области коры через восходящие дофаминергические волокна, оканчивающиеся в этих образованиях. При изучении развития и поддержания ряда патологических психофизиологических состояний у человека, в исследованиях также отмечают роль нейrogормонов и нейропептидов. Наиболее вероятными нейропептидами, возможно играющими определённую роль в механизмах формирования повышенной тревожности, является вазопрессин и  $\beta$ -эндорфин (Bohus, 1982). Показано, что вазопрессин модулирует норадренергическую передачу в ЦНС (Kavaeset al., 1979) и, что особенно важно, что местом действия вазопрессина в головном мозге являются волокна DANB. С другой стороны, имеются данные (Gold, Goodwin, Reus, 1978), что центральный эффект вазопрессина связан с уменьшением депрессии и облегчением мании у больных с маниакально - депрессивным психозом. Эти предпосылки дают основание предполагать возможную роль вазопрессина в механизмах формирования тревожности (Захаржевский и др., 1989).

При изучении различных патогенетических вариантов проявления тревожного синдрома показано участие и взаимодействие большого числа мозговых структур и нейромедиаторных систем. По мнению П.В. Симонова нельзя однозначно связать ту или иную эмоцию с какими - то конкретными нейромедиаторами, которые в реальности действуют в виде сложной, взаимосвязанной системы. В качестве доказательства своей точки зрения он писал «о сложной внутренней организации эмоций и наличии потребностно-мотивационных, информационных и собственно подкрепляющих компонентов», в которых участвуют различные нейромедиаторы. И все же, по мнению П.В. Симонова, взаимодействие химических веществ, участвующих в эмоциональных реакциях, не является хаотичным, а наоборот образует внутреннюю иерархию. При этом информационные компоненты эмоций реализуются за счет холинергических структур, а для мотивационных компонентов наиболее важна норадренергическая система. В собственно эмоциональном подкрепляющем звене в случае положительного подкрепления «работают» дофамин и эндогенные опиаты, а при эмоционально негативном подкреплении важную роль играет серотонин. Таким образом, реализация тревожности сопровождается широким спектром нейрoхимических изменений головного мозга, при которых можно увидеть определённую их специфику в

зависимости от условий протекания или от степени выраженности этих реакций (Симонов, 1981).

### **Коморбидность**

Клиническая практика показывает, что тревожный синдром довольно часто встречается при депрессиях и сопровождает различные ее проявления. Если оба компонента имеют примерно равную выраженность, говорят о смешанном тревожно-депрессивном синдроме. Соотношение и интенсивность тревожного и депрессивного компонентов имеют значительные индивидуальные колебания. Выдвигается даже предположение, что генерализованное тревожное расстройство является лишь продромом депрессии. В частности, по данным эпидемиологического исследования Fava R. с соавторами, депрессия развивалась у 22% больных паническим расстройством, у 63% больных социальной фобией и у 65% больных генерализованным тревожным расстройством (Fava, 2000, цит. по Stein, Hollander, 2002). В другом исследовании 64,2% больных с генерализованным тревожным расстройством перенесли в течение жизни хотя бы один депрессивный эпизод и 17,2% больных с депрессией отвечали также критериям генерализованного тревожного расстройства (Kessler et al, 1994). Депрессия обычно развивается на фоне уже существующего генерализованного тревожного расстройства и может либо полностью перекрывать его симптоматику, либо выступать в виде смешанного тревожно-депрессивного синдрома, в рамках которого бывает крайне затруднительно выделить ведущий аффект. Таким образом, можно выделить несколько вариантов или уровней сочетания депрессивного и тревожного расстройств: коморбидность, преобладание тревожного расстройства в сочетании с депрессивной симптоматикой, преобладание депрессии в сочетании с тревожной симптоматикой, смешанное тревожно-депрессивное состояние и сочетание отдельных тревожных и депрессивных симптомов на субсиндромальном уровне (Мосолов, 2005).



### 2.3 Астения.

Астения (греч. «бессилие», «отсутствие сил»), или нервно-психическая слабость, это состояние которое входит в клиническую картину различных нервно-психических симптомокомплексов и нозологических форм. Термин «астения» ввел в 1735 году J. Brown, предположивший, что многие заболевания нервной системы можно связать с ее возбуждением или истощением. В виде отдельного синдрома астенические жалобы были выделены в 1765 году R. Whytt, который описал «нервность» напоминающую астению. В отечественной литературе астенический синдром был описан В.Н. Мясищевым и Б.Д. Карвасарским в 1967 году.

Астения - одно из наиболее часто встречающихся клинических проявлений как психогенных, так и соматических расстройств. В легкой степени выраженности она является постоянным симптомом почти любого заболевания. Нередко астения встречается и у здоровых людей в состоянии переутомления. В популяции частота хронической формы астении достигает 2,8%. (Дюкова, 2012)

В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) астения относится к классу «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F4). До настоящего времени не существует четких определений этого синдрома, общепринятых классификаций; противоречивы и концепции патогенеза астении (Дюкова, 2012). Отмечены десятки симптомов, составляющих невротическую астению. Среди них к ведущим относят собственно астению, вегетативные проявления и расстройства сна. Собственно астения включает в себя повышенную утомляемость, снижение трудоспособности, ухудшение памяти и внимания. Одним из наиболее постоянных проявлений собственно астении является повышенная чувствительность как к сенсорным воздействиям (звук, свет), так и высокая проприо- и интероцептивная чувствительность. Это приводит к разнообразным неопределенным и неприятным ощущениям со стороны кожных покровов, слизистых оболочек, мышц и внутренних органов. Выделяют три формы астенического синдрома: гиперстеническую, раздражительной слабости и гипостеническую, которые рассматривают либо как последовательные стадии астенического синдрома, либо в качестве самостоятельных форм. Гиперстеническая форма характеризуется повышенной раздражительностью, несдержанностью, повышенной беспорядочной активностью, отсутствием

целенаправленности действия. Противоположная форма астении – гипостеническая отличается выраженным компонентом астении, как психической, так и физической, проявляясь снижением работоспособности, чувством усталости, сонливостью. Форма раздражительной слабости занимает промежуточное положение и проявляется сочетанием повышенной возбудимости и истощаемости (Карвасарский, 1980).

Астения является полиморфным синдромом. Помимо слабости и утомляемости, как правило, отмечаются и другие расстройства, так называемые симптоматические - коморбидные или физические. Их спектр достаточно широк и включает: симптомы когнитивных нарушений (нарушение внимания, рассеянность, снижение памяти); болевые расстройства (кардиалгии, абдоминалгии, дорсалгии); вегетативную дисфункцию (тахикардия, гипервентиляционные расстройства, гипергидроз); эмоциональные расстройства (чувство внутреннего напряжения, тревожность, лабильность или снижение настроения, страхи); мотивационные и обменно-эндокринные расстройства (диссомнии, снижение либидо, изменения аппетита, похудание, отечность, дисменорея, предменструальный синдром); гиперестезии (повышенная чувствительность к свету и звуку). Астенический синдром может быть психогенным (функциональным, первичным, или «ядерным») или соматогенным (вторичным, или симптоматическим, органическим). Выделяют также реактивную и хроническую астению. Соматогенные (вторичные, симптоматические) астении являются одним из проявлений различных заболеваний или следствием воздействия определенных факторов. Астенические проявления, которые наблюдаются у большинства больных с соматическими заболеваниями, усиливаются при декомпенсации и неблагоприятном течении болезни (Карвасарский, 1980; Дюкова, 2012). В настоящее время помимо чувства постоянной усталости и снижения работоспособности, при отсутствии других заболеваний или причин, которые могут вызвать такое состояние, дополнительно рассматриваются следующие группы симптомов. Первая группа включает в себя симптомы, отражающие наличие хронического инфекционного процесса (субфебрильная температура, хронический фарингит, увеличение лимфатических узлов, мышечные и суставные боли). Вторая группа учитывает психические и психологические проблемы (нарушения сна, ухудшение памяти, депрессия, тревога и т.д.). Третья группа объединяет симптомы дисфункций вегетативно-эндокринного характера (быстрое изменение массы тела,

нарушение функции желудочно-кишечного тракта, снижение аппетита, аритмии, дизурия и др.). Четвертая группа включает симптомы аллергии или повышения чувствительности к лекарственным препаратам, инсоляции, алкоголю и некоторым другим факторам (Fukuda et al., 1994). Астенические симптомы, представляя собой менее специфичные из всех психологических нарушений, являются «базовыми» по отношению к другим психологическим расстройствам, время от времени предшествуя либо определяя и практически всегда завершая течение любого заболевания – соматического или психогенного. Наиболее типичным синдромом астения является при депрессивных расстройствах.

Депрессии, особенно на фоне соматической патологии, характеризуются значительной выраженностью астенической составляющей. Типичны явления повышенной психической и физической истощаемости, гиперестезия, раздражительная слабость, слабодушие, слезливость. Соматические симптомы в структуре депрессивного расстройства могут имитировать симптомы основного заболевания и, соответственно, существенно затруднять диагностику психического нарушения (Аведисова, 2004). При исследовании пациентов с жалобами на постоянную слабость и быструю утомляемость, было предложено скрининг психометрическое исследование в результате которого показано, что 80% обратившихся имеют депрессивное или тревожное расстройство или оба этих синдрома, в сравнении с группой контроля (12%) (Kroenke et al., 1988).

Этиология и патогенез астенического расстройства до настоящего времени остаются окончательно не установленными. Большинство исследователей и клиницистов отстаивают точку зрения, при которой считают первичными дисфункции центральной нервной системы, психогенные расстройства, а также страх, тревогу с последующим нарушением функции эндокринной, иммунной систем и развитием соответствующего симптомокомплекса (Hatcher, House, 2003; Theorell et al., 1999). Не вызывает сомнения вовлечение нейроэндокринной, в том числе гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной и иммунной систем в развитие этого процесса. Накопленные к настоящему времени факты и результаты клинических наблюдений позволяют предположить важную роль взаимодействий этих двух регуляторных систем и их нарушений в механизмах формирования астенических синдромов (Van Houdenhove et al., 2009; Wyller et al., 2009).

Традиционно в качестве этиологических факторов астении обсуждаются психосоциальные, инфекционно-иммунные, метаболические и нейрогормональные факторы, однако преобладают концепции, объединяющие все эти факторы в единую систему (Шабров, Соловьева, 2010; Tak, Cleare, Ormel et al, 2011). Ощущение утомления и усталости - это побуждение к прекращению активности, деятельности, любых усилий и т.д. Если анализировать этот феномен в контексте двух базовых биологических реакций: «нападение - бегство» (fight - flight) и «сохранение - отказ» (conservation - withdrawal), то астения может рассматриваться как активация системы сохранения энергии посредством отказа и прекращения как физической, так и умственной деятельности. Снижение активности - это универсальный психофизиологический механизм сохранения жизнедеятельности системы в случае любой угрожающей ситуации, который действует по принципу: меньше активности - меньше потребности в энергии. Астения является общей реакцией организма на любое состояние, угрожающее истощением энергетических ресурсов (Дюкова, 2012). Согласно учению И.П. Павлова, астеническое состояние соответствует запредельному торможению, которое является вариантом безусловного торможения. Физиологическую основу указанного торможения составляют иррадиация торможения по коре головного мозга и часть последовательной индукции (самоиндукции), при которой в большинстве нервных центров процесс возбуждения сменяется торможением, причем торможение охватывает обширные участки головного мозга. Само запредельное торможение является физиологической основой отвлечения и второй («тормозной») фазы утомления. Для возникновения этого торможения необходимы следующие условия: 1) действие обычного раздражителя в течение продолжительного времени; 2) действие раздражителя большой силы в течение короткого времени. Запредельное торможение развивается при длительном нервном возбуждении организма и при действии чрезвычайно сильного условного сигнала или нескольких несильных, сила которых суммируется. В этом случае нарушается «закон силы» (чем сильнее условный сигнал, тем сильнее условно-рефлекторная реакция) - с увеличением силы реакция начинает уменьшаться. Это происходит потому, что клетки имеют определенный предел работоспособности, и раздражение выше этого предела «выключает» нейроны, предохраняя их тем самым от истощения. Это торможение имеет охранительное значение, т. к. препятствует истощающему действию на нервные клетки чрезмерно сильных и продолжительных раздражителей и предохраняет клетки коры

головного мозга от истощения и разрушения. Это свойство свидетельствует о том, что клетки коры мозга обладают способностью «охранять» себя всегда и особенно, когда требования, предъявляемые раздражением, перестают соответствовать их работоспособности. При чрезмерном раздражении или при обычном, но длительном, в клетках мозга возникает запредельное торможение (Павлов, 1949).

Человек - саморегулирующаяся система, поэтому не только реальное истощение энергетических ресурсов, но и любая угроза уменьшения энергетического потенциала будет вызывать снижение общей активности, которое начинается задолго до реальной потери энергетических ресурсов. Ключевыми в процессе формирования астении у человека являются изменения в сфере мотиваций (Куликовский, 1994). Механизмы формирования мотиваций на церебральном уровне, прежде всего, связаны с деятельностью систем лимбико-ретикулярного комплекса, регулирующего адаптивное поведение в ответ на любые виды стресса. При астении, в первую очередь происходят изменения активности ретикулярной формации ствола мозга, обеспечивающей поддержание уровня внимания, восприятия, бодрствования и сна, общей и мышечной активности, вегетативной регуляции. Также происходят изменения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, являющейся ключевой нейрогормональной системой в реализации стресса (Tomas, Newton, Watson, 2013). Астению можно расценивать как универсальный защитный или компенсаторный механизм адаптации, работающий как в случае объективных нарушений (например, симптоматические астении), так и при предполагаемой или воображаемой угрозе (психогенные астении).

Хотя этиопатогенез астенического синдрома еще недостаточно изучен, показано, что в процессе его формирования развивается дисфункция практически всех гормональных систем. Но больше всего внимание исследователей привлечено к изучению изменения функций гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, т.к. одной из основных составляющих этого синдрома является снижение уровня циркулирующего кортизола в крови, слюне и моче пациентов (Cevik et al., 2004). Анализ накопленных к настоящему времени результатов наблюдений позволяет предположить, что выявленное у пациентов снижение уровня циркулирующего кортизола коррелирует с нарушениями центральной регуляции продукции кортикотропин релизинг фактора, которая осуществляется лимбическими структурами мозга, ответственными за ряд важнейших

функций, связанных с продукцией нейротрансмиттеров, в том числе, серотонина и норадреналина. Предполагается, что нейроэндокринные нарушения - гипофункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, представляемые в рамках системно-биологической точки зрения, в первую очередь отражают фундаментальные нарушения регуляции нейробиологической системы стресса (Van Houdenhove et al., 2009).

Базальный гипокортицизм описан в большом количестве публикаций посвященных астеническим состояниям. Эти данные также подтверждены и метаанализом с участием 85 исследований (Tak, Cleare, Ormelet al., 2011). Выявлено, что снижение уровня кортизола, как правило, происходит на более поздних стадиях заболевания. Степень изменения концентрации кортизола может отражать различия в выраженности проявлений стрессовой реакции организма или может быть следствием различной величины и природы стрессора. Исследования базального уровня кортизола также показали изменения суточных колебаний его содержания в крови, особенно потерю утреннего пика (АКТГ или кортизола). В это же время исследования со стимуляцией показывают уменьшенную чувствительность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (Papadopoulos, Cleare, 2012). Кортизол, как известно, выделяется парциально, что обеспечивает строгое регулирование как прямой, так и обратной связи с участием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Циркулирующий кортизол активирует минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы (MR и GR) и таким образом уменьшается секреция релизинг гормона, аргинин вазопрессина и АКТГ. Некоторые авторы считают, что функциональная способность глюкокортикоидных рецепторов может быть определяющим фактором в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (Pariante, Lightman, 2008).

Показаны положительные корреляции между выраженностью дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и тяжестью симптомов, что подчеркивает взаимосвязь между эндокринологическими расстройствами и степенью выраженности астении (Roberts, Wessely et al., 2004). Отмечено, что стрессоустойчивость зависит от генетической предрасположенности и фенотипических особенностей, при этом у лиц с высокой устойчивостью к стрессу дисфункция возникает в более поздних стадиях заболеваний, чем у лиц с низкой стрессоустойчивостью. Среди факторов, предрасполагающих к быстрому развитию астенических состояний и гипокортицизма отмечают детскую травму, стресс в подростковом возрасте, болезни

центральной нервной системы. Предполагают, что измененный адаптивный ответ в виде избыточной реакции на стрессор (так называемый аллостатический ответ) и постоянное повышение уровня кортизола может быть причиной «переключения» в состояние гипокортицизма, которое характеризуется относительно повышенной устойчивостью к аргинин-вазопрессину, а не нарушением высвобождения кортикотропин релизинг фактора или изменением минерало- и глюко- кортикоидных рецепторов (Heim et al. 2009).

Эффекты кортизола мощные и обширные. Он влияет на многочисленные физиологические функции, участвует в регуляции нейроэндокринной и симпатической нервной системы, участвует в модуляции воспалительной реакции, ингибировании и секреции нескольких гормонов, индукции апоптоза лимфоцитов (Ben-Zvi, Vernon, Broderick, 2009). Показано, что в результате относительно небольшие физические и психологические факторы стресса могут приводить к воспалительной реакции, вызывая высвобождение inflammasomes, отвечающих за активацию воспалительных процессов, и затем провоспалительных цитокинов (Martinon, Mayor, Tschopp, 2009). Предполагается, что этот процесс может лежать в основе таких проявлений астении как фибромиалгия, субфебрилитет, а также, объяснять распространенные болевые синдромы и гиперчувствительность, которые характерны для пациентов с астеническим синдромом. К другим наиболее частым проявлениям гипокортизолемии относят вегетативные дисфункции. Показана связь гипокортизолемии с гипотонией и связанной с ней усталостью, которую испытывают пациенты; ортостатической гипотензией и, следовательно, снижением перфузии головного мозга; синдромом постуральной ортостатической тахикардии (Thayer, Sternberg, 2006).

Помимо психосоциальной концепции астении обсуждаются и инфекционно-иммунные (поствирусный синдром утомляемости, синдром хронической усталости и иммунной дисфункции). В результате многочисленных и детальных исследований, проведенных за полвека, были установлены различные иммунологические нарушения при астении, преимущественно в виде снижения функциональной активности естественных и натуральных киллерных клеток. При этом было отмечено, что ни один из известных вирусов напрямую не связан с возникновением астении, а характерный иммунологический профиль астении пока не составлен. Установлено, что не только фармакологические, но и, что наиболее важно, колебания физиологических

концентраций глюкокортикоидных гормонов при стрессе могут вызывать реактивацию латентных вирусов (Аведисова, 2004).

Стресс вызывает неспецифическую реакцию возбуждения, с участием соматической и вегетативной нервной системы, а также нескольких эндокринных осей. Общей целью ответного возбуждения является восстановление гомеостаза, противодействие первоначальному несоответствию между ожиданиями и реальной ситуацией. Реакция возбуждения постепенно выключается, когда удается успешно "справиться" с задачей, если нет, то возбуждение может быть длительным и устойчивым. Возбуждение интенсивно возрастает, если стимул имеет высокую эмоциональную ценность или длительную продолжительность. В результате ответ может быть неадекватным. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что реакция возбуждения может быть изменена сенсibilизацией, то есть повышенной реакцией на повторную стимуляцию. Этот феномен был подробно описан на клеточном уровне, и также считается важным для развития заболевания. Устанавливается замкнутый круг - выраженность ответного возбуждения зависит от ожидания; негативная тревога ожидания усиливает реакцию возбуждения. Этот несоответствующий осознанию процесс может быть усилен повышенным вниманием к телесным ощущениям, что неоднократно описано в литературе. Высокая степень беспокойства о способности к преодолению ситуации и особенности личностных черт также могут являться фактором риска для измененного ответа. Поэтому, при определенных предпосылках возбуждение в ответ на стрессор может быть парадоксально усиленным. Это, в свою очередь, может противодействовать нормализации гомеостаза, а не восстанавливать его. Реакция возбуждения в первую очередь носит адаптивный характер. Тем не менее, изменение динамики ответа, в частности состояние сохраняющегося устойчивого возбуждения, может способствовать развитию болезни (Wyller, Hege, Malterud, Malterud, 2009). Длительное возбуждение оказывает негативное влияние на память и на процессы обработки информации. Подобные когнитивные дисфункции часто встречаются среди пациентов с астенией, давая дополнительную поддержку гипотезы устойчивого возбуждения (Luoto, Taimela, Hurri, Alaranta, 1999). В работе V.B. Wyller (2009), посвященной изучению астенического состояния в результате длительной тревоги, предложена модель этиопатогенеза астенического состояния, которая включает несколько важных черт. Во-первых, устойчивое возбуждение дает возможность объяснить неоднородность



причинных факторов среди индивидов, что соответствует последним представленным в литературе когнитивными поведенческим моделям и моделям саморегулирования, при этом устойчивое возбуждение рассматривается как принцип «общего пути» для возникновения группы симптомов, в то время как сочетание предрасполагающих и триггерных факторов, способствующих хронизации могут отличаться от пациента к пациенту. Во-вторых, показано, что тяжесть симптомов соотноситься со степенью психоэмоциональных расстройств, и астенический синдром рассматривается как своего рода дезадаптация между стимулами и реакциями. В-третьих, рассматриваемая модель предполагает биопсихосоциальную конструкцию, в противовес фундаментальной дихотомии между телесными и психическими процессами, признавая влияние когнитивных процессов на физиологические реакции (Wyller, 2009).

## 2.4. Вегетативные дисфункции.

Психологические факторы оказывают влияние на вегетативные, нейроэндокринные и иммунные функции различными путями, которые в настоящее время еще недостаточно исследованы. При этом они усугубляют клинические состояния при большинстве распространенных заболеваний и зачастую являются одной из причин развития процесса. Даже у здоровых людей, эмоции вызывают висцеральные ответы, что предполагает, что существует общий набор корково-лимбических схем, которые влияют на вегетативные функции (Schwartz, Weinberger, Singer, 1981) Историю изучения этого вопроса можно проследить с 19-го века, когда Bochefontaine показал, что электрическая стимуляция коры головного мозга вызывает висцеральные изменения, однако полная карта областей коры, которые оказывают влияние на вегетативные функции, не получена до настоящего времени (Schwartz, Weinberger, Singer, 1981).

С момента этого первоначального наблюдения, по-прежнему сохраняется заинтересованность в выявлении областей коры головного мозга, которые модулируют вегетативные ответы, и необходимость понять, как мозговые механизмы более высокого уровня влияют на висцеральные функции, особенно при психосоматических заболеваниях. Однако технологический подход, который используется в экспериментальных исследованиях остался прежний, это картографические исследования электрической стимуляции. Этот метод имеет один существенный недостаток, а именно неспецифичность (Westerhaus, Loewy, 2001). Помимо топического определения коркового представительства внутренних органов и систем, важным является вопрос взаимодействия мозговых образований на разных уровнях регуляторного процесса. В работах В.Н. Черниговского и его школы, на базе огромного экспериментального материала, сформулированы основные положения о корковом представительстве внутренних органов и вегетативных центров коры, а также об их функциональных взаимосвязях. Согласно мнению В.Н. Черниговского, “наиболее существенным является понимание, каким образом и по каким путям осуществляется связь и взаимодействие представительства афферентных висцеральных структур с эфферентными на уровне коры больших полушарий (Черниговский, 1985).

В настоящее время не вызывает сомнения, что выраженное проявление аффективно-эмоциональных расстройств у человека сопровождается, одновременно, и широким

спектром соматовегетативных нарушений. В частности при депрессивном синдроме, наиболее характерными соматовегетативными расстройствами являются: бессонница (чаще с ранними пробуждениями), головные боли, нарушения периферического кровообращения (цианоз, холодные конечности), явления артериальной гипертензии, потеря аппетита со снижением веса тела, пониженное слюноотделение, сухость языка (симптом В.П. Осипова) и других слизистых оболочек, а также сухость кожных покровов, повышенная ломкость ногтей и волос, задержка месячных у женщин. Очень часто встречается триада В.П. Протопопова: расширение зрачков (мидриаз), тахикардия и спастические запоры (диарея) (Мосолов, 2012).

В течение хронического психоэмоционального стресса и различных форм проявления депрессивного синдрома, каждому этапу сопутствуют базисные расстройства вегетативной регуляции, витальных побуждений и настроения. Так, например, выраженный тревожный синдром при депрессии сопровождается характерными соматовегетативными симптомами, связанными с повышением тонуса симпатической нервной системы (повышение артериального давления, тахикардия, мидриаз, увеличение мышечного тонуса, тремор, мышечные спазмы, запоры, одышка, чувство нехватки воздуха, разнообразные алгические и другие неприятные ощущения, особенно в области сердца и др.). Рассматривая наиболее распространенный синдром нейроциркуляторную дистонию, как аномальную сердечно-сосудистую реактивность на стресс, многие исследователи и клиницисты подчеркивали ассоциацию нейроциркуляторной дистонии с тревогой (Вейн, 1996; Свядощ, 1997). Современные данные связывают симптомы тревоги и сердечно-сосудистые заболевания с акцентом на гипертензии и ишемической болезни сердца. В основе патофизиологического механизма этих расстройств рассматривается состояние пониженной вегетативной изменчивости, которое является результатом снижения тонуса блуждающего нерва. Первой реакцией на стресс является мышечная слабость и чувство «остановки» сердца из-за парасимпатической активации. Некоторое время спустя, активируется симпатическая система - появляется потливость, сердцебиение, тремор и быстрое, глубокое дыхание. При возбуждающей деятельности или обеспокоенности происходит изменение сердечно-сосудистой реакции со стадийным снижением парасимпатического тонуса. Исследования на эту тему подчеркивают возникновение сердечной сенсibilизации, вызванной активностью симпатической нервной системы. В соответствии с этим, при

стимуляции центральных и периферических адренергических структур и выделения катехоламинов, психоэмоциональный стресс может привести к кардиальной гиперчувствительности. Хронические стрессовые условия способствуют активации гипоталамо-гипофизарной оси и повышению уровня катехоламинов, в то же время, чувство беспокойства, вызванное снижением тонуса блуждающего нерва, увеличивает восприимчивость к сердечно-сосудистым расстройствам (Davies, Allgulander , 2013; Vajko et al., 2012).

Функциональные желудочно-кишечные расстройства представляют собой гетерогенную группу хронических состояний, среди которых наиболее распространенным является синдром раздраженного кишечника (СРК). Наиболее принятой в настоящее время для СРК является биопсихосоциальная модель. Комплекс симптомов расценивается как результат взаимодействия между психологическими, поведенческими, психосоциальными и экологическими факторами. Ассоциация между СРК и психологическими факторами, особенно с тревогой и стрессом, многократно описана в литературе. Показано, что психологические факторы могут оказывать влияние на экспрессию СРК и его устойчивость (Hausteiner-Wiehle, Henningsen, 2014). Исследования подтверждают, что активация рецепторов кортикотропин релизинг гормона первого типа (КРГ1) играет ключевую роль в стимуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и анксиогенном ответе на различные стрессоры. Так активация КРГ1 рецепторов у пациентов предрасположенных к СРК- диарее кортикотропин релизинг гормоном повторяет ключевые симптомы этой патологии проявляющиеся стимуляцией моторики толстого кишечника, диареей, секрецией слизи, активацией тучных клеток, висцеральной гипералгезией и повышенной тревожностью. Добиться регрессии симптомокомплекса можно с помощью различных селективных антагонистов рецепторов КРГ1. Клинические исследования подтверждают роль системы КРГ в индукции СРК- подобных симптомов как у здоровых людей, так и у пациентов с повышенной чувствительностью (с синдромом раздраженной кишки), при этом симптомы облегчались антагонистами КРГ (Tache, Brunnhuber, 2008). Также есть убедительные доказательства о решающем участии Brain Gut Axis (BGA) в развитии синдрома раздраженной кишки. У пациентов с дисрегуляцией BGA, являющейся двунаправленной и интегрированной системой, под воздействием психосоциальных процессов и окружающей среды, могут возникать нарушения моторики или изменение

висцеральной чувствительности. Отмечено, что увеличение секреции кортикостерона приводит к воспалению кишечника с последующей дисфункцией барьера слизистой. Отношения между стрессом и микрофлорой кишечника, играющей важную роль в развитии синдрома СРК, показаны много десятилетий назад, когда Tannack и Savage сообщили, что у мышей в состоянии стресса происходит резкое сокращение популяции лактобацилл (Soares, 2014).

В последние годы много работ посвящено взаимодействию между психологическими факторами и развитием висцеральной гиперчувствительности. Показано, что преимущественная активация префронтальной коры больших полушарий, без активации АСС у пациентов с синдромом раздраженной кишки, представляет собой форму мозговой дисфункции, ассоциированную с повышенной чувствительностью к висцеральной боли. Интегративное биопсихологическое понимание изменений в чувствительности и моторной деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обеспечивается концептуальной моделью для функциональных расстройств. В этой модели высшие невральные центры модулируются периферической чувствительностью ЖКТ, моторной деятельностью и входной чувствительной информацией спинного мозга, в то время как на процесс обработки этой информации головным мозгом может влиять психоэмоциональное напряжение, что способствует формированию симптомов. Некоторые авторы, отводя важную роль психосоциальным факторам при функциональных расстройствах ЖКТ, в особенности подчеркивают значение висцеральной чувствительности. Это мнение поддерживают современные биосоциальные модели функциональных расстройств ЖКТ, в которых необходимо принять во внимание сложные реципрокные взаимоотношения между психологическими факторами (включая гипервозбудимость, стресс, психологически отягощенный анамнез) и чувствительностью ЖКТ и моторной функцией (через их соответствующие биологические субстраты). По мнению авторов, это необходимо, для наиболее полного понимания и объяснения патофизиологии функциональных расстройств ЖКТ. Висцеральная болевая гиперчувствительность признается характерной чертой у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ. Ее патофизиологической основой является комбинация сенситизированных висцеральных афферентных проводящих путей, повреждений в кортикальном процессе обработки информации афферентных висцеральных входов и изменений в нисходящей

модулирующей входной информации из мозгового ствола к спинному мозгу и нейронам ЖКТ через нерв вагус. Авторами подчеркивается, что, механизмы способствующие формированию общей чувствительности и висцеральной болевой гиперсенситивности и, следовательно, формирование симптомов у пациентов все еще остаются не ясными (Bielefeldt, Christianson, Davis, 2005; Sanchoy et al., 2000).

Респираторные нарушения при тревожно-депрессивных состояниях чаще всего проявляются в виде синдрома гипервентиляции. Показано, что внутривенное введение катехоламинов здоровым людям сопровождается возникновением гипервентиляции, которая может более чем в два раза повышать содержание лактата в венозной крови. Экспериментальные работы по введению лактата натрия подтверждают его способность провоцировать панический приступ. Гипервентиляция сопровождается падением артериального  $\text{CO}_2$ , которая превышает метаболические потребности в  $\text{O}_2$ . Чрезмерная потеря  $\text{CO}_2$ , при гипервентиляции приводит к повышению pH крови т.е., к респираторному алкалозу. Предполагается, что эффект связан с гиперстимуляцией подкорковых ядер моста. Тревога, вызванная пусковыми стимулами, за счет активации симпатической системы, приводит к нарушению дыхательной функции в виде задержки дыхания либо, в виде гипервентиляции с гипокапнией. И то и другое нарушение усиливает тревогу по физиологическим механизмам за счет респираторного алкалоза, возрастание концентрации лактата натрия в крови или гиперстимуляции ядер моста углекислым газом. Гипервентиляция сопровождается нарушением соотношения вдоха и выдоха, заключающегося в удлинении вдоха и укорочении выдоха. На вдохе частота сердечных сокращений увеличивается, а на выдохе уменьшается. За счет относительного удлинения вдоха, увеличивается частота сердечных сокращений, что субъективно воспринимается как сердцебиение. Возникающие в связи с нарушением дыхания телесные ощущения - недостаток воздуха, чувство удушья, сердцебиение интерпретируются больными как угрожающие жизни, что приводит к усилению тревоги и замыкает порочный круг (Аверьянов, Курпатов, 2002). Нарушение кислотно-щелочного равновесия запускает цепочку системных физиологических реакций, которые имеют негативные последствия для центральной регуляции соматовегетативных функций, включая опорно-двигательный аппарат. Возникает повышение мышечного тонуса скелетной мускулатуры. Спазм мышц, усиливается и в ответ на выброс катехоламинов и мышечную ишемию и гипоксию. Гипервентиляция

часто характеризуется переходом от диафрагмального к грудному дыханию, что из-за вовлечения в дыхательный процесс вспомогательных мышц (грудинно-ключично-сосцевидной, косой, и трапецевидной) накладывает повышенную биомеханическую нагрузку на область шеи/плеча для поддержания торакального дыхания. Смещение кислотно-щелочного равновесия в крови и увеличение частоты дыхания в свою очередь поддерживает высокий уровень возбуждения мозговых структур, участвующих в адаптивном психоэмоциональном ответе (Schleifer, Ley, Spalding, 2002).

В литературе рассматриваются доказательства причастности тревоги и депрессии к развитию синдрома гиперактивного мочевого пузыря и интерстициального цистита. Авторы подчеркивают важность участия кортикотропин релизинг гормона в качестве потенциального посредника этих состояний. КРГ повышается во время тревоги, депрессии и боли, а также при функциональных нарушениях тазовых органов. Эпидемиологические исследования подтверждают связь между тревогой и расстройствами мочеиспускания. Экспериментальные данные показали, что КРГ стимулирует активность мочевого пузыря, в то время как антагонисты КРГ ингибируют синдром гиперактивного мочевого пузыря (Klausner, Steers, 2004.)

Состояние хронического психоэмоционального стресса и нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси являются пусковым механизмом многочисленных вегетативных расстройств при тревожно-депрессивных состояниях. Наряду с исследованиями, демонстрирующими физиологические эффекты, связанные с изменениями уровня кортизола, большое количество работ посвящено изменению процессов обработки информации от висцеральных афферентов и развитию центральной и периферической гиперсенситизации. Как показано рядом авторов степень и широта вовлечения различных органов и систем зависит от длительности состояния, выраженности эмоционального расстройства и индивидуальных особенностей (Tache, Brunnhuber, 2008; Bielefeldt, Christianson, Davis, 2005; Sanchoy et al., 2000).

Согласно представлениям в современной литературе, координация деятельности вегетативных центров мозга при формировании адекватных текущему эмоциональному состоянию висцеральных и эндокринных ответов реализуется благодаря взаимодействию миндалевидного комплекса с образованиями, так называемой центральной вегетативной нервной сети. Эта сеть включает в себя области лимбической и инсулярной коры, ядра ложа конечной полоски, таламуса, гипоталамуса,

околопроводное серое вещество, парабрахиальный комплекс моста, ядра ваго-солитарного комплекса и вентролатеральную ретикулярную область продолговатого мозга, так или иначе участвующие в регуляции внутренних органов. Существует предположение, что функциональные влияния миндалевидного комплекса на эти структуры в условиях хронического стресса могут способствовать развитию ряда психосоматических заболеваний. Показано, что в условиях раздражения ядер базалатеральной группы МК увеличивается выработка ряда гормонов системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, в частности адренокортикотропного гормона, соматотропина, тиреотропина. Разрушения ядер МК показали, что они участвуют не столько в формировании вегетативных реакций, сколько в адаптации этих реакций к эмоциональному состоянию организма. В реальной поведенческой ситуации реализации влияний базального и центрального ядер МК будет находиться под модулирующим контролем со стороны других нервных структур и зависеть от интеграции целого комплекса внешних и внутренних факторов, определяемых окружающей обстановкой, мотивационным и эмоциональным состоянием организма, а также данными предыдущего опыта (Любашина, Пантелеев, Ноздрачев, 2009).

В настоящее время не вызывает сомнения, что кора больших полушарий головного мозга получает непрерывную информацию о состоянии внутренних органов и висцеральных систем и, являясь центральным координирующим органом, во взаимодействии с подкорковыми образованиями обеспечивает нормальное функционирование психоэмоциональной и вегетативной сферы. Показано, что медиальная префронтальная кора, островок, вентромедиальная височная кора и вентральный гиппокамп активируются во время эмоциональных событий (Fontaine, Breton, 1990). Как показали исследования на животных (Westerhaus, Loewy, 2001), все эти области участвуют в регуляции симпатической нервной системы. Автор предполагает, что существуют гомологичные схемы для всех видов млекопитающих и вероятно, эти зоны коры являются ключевыми в процессе регуляции эмоционально-вегетативной реакции. Отмечено, что зоны коркового представительства органов и систем неравномерно представлены в коре головного мозга и количественно могли быть ранжированы следующим образом: адреносимпатический, кардиосимпатический, энтеросимпатический отделы. Хотя энтеросимпатический отдел представлен меньше, что связано с тем, что система регуляция кишечника осуществляется достаточно



независимо вегетативной нервной системой и требует минимальной центральной модуляции, даже незначительные центральные изменения могут приводить к желудочно-кишечным дисфункциям (Westerhaus, Loewy, 2001).

Данные, представленные в литературе, подтверждают, что в процессе обработки эмоциональной реакции, вегетативная нервная система модулируется корой головного мозга и изменения функционального состояния центральных структур могут существенно сказываться на организации деятельности органов и систем.

## **2.5 Электроэнцефалографические исследования при тревожно-депрессивных расстройствах.**

Существует достаточно большое число исследований, проведенных к настоящему времени на здоровых испытуемых и в условиях патологии, посвященных анализу изменений ЭЭГ при различных эмоциональных состояниях и реакциях. В последние два десятилетия для изучения эмоциональных реакций все большее число исследователей обращаются к использованию новых неинвазивных методов изучения мозга - таких, как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) (Engels, Heller, Spielberg et al., 2010). Однако, анализ электроэнцефалограммы (ЭЭГ) имеет перед ними существенное преимущество благодаря возможности оценки динамических процессов деятельности мозга как в норме, так и при патологии. В результате ЭЭГ- исследований последних нескольких лет начинают формироваться представления о специфичности региональных и межрегиональных внутрикорковых взаимоотношений при переработке эмоциональной информации с выделением не только традиционного "лево-правого" (Davidson, 1998b), но и "передне-заднего" направления в коре больших полушарий головного мозга человека (Heller, 1993; Heller, Nitsche, 1997; Papousek, Schuler, 1998). При этом появляется всё больше данных в пользу относительной независимости и различной топографической локализации нейрональных систем, опосредующих процессы различения знака эмоции и регуляции неспецифической эмоциональной активации (Davidson, Tomarken, 1989; Sobotka et al., 1992; Harmon-Jones, Allen, 1997).

В многочисленных исследованиях показаны различия в картине ЭЭГ при эмоциональных состояниях, выявлены изменения практически во всех основных частотных диапазонах. Обнаружено, что эмоциональная реакция, оцениваемая по вегетативным показателям, может сопровождаться как десинхронизацией альфа активности, так и гиперсинхронной альфа активностью. Блокада альфа активности на фоне эмоциональных состояний может быть обусловлена информационным компонентом эмоции, а именно направленностью внимания на восприятие внешних раздражителей или на подготовку к такому восприятию (Русалова, 1979). Показателем эмоционального возбуждения может являться усиление бета и тета активности (Русалова, 1979; Симонов, 1981; Стрелец, Данилова, Корнилова, 1997; Афтанас, 2004). Была также установлена тесная связь тета ритма с функциональным состоянием

эмоциогенных структур (Давыдов, Михайлова, 2002). Тета ритм был зарегистрирован как при положительных, так и отрицательных эмоциях, обнаружена его корреляция с широким спектром эмоциональных проявлений личности, таких как невыдержанность, агрессивность, тревожность, снижение самоконтроля (Вербицкий, 2006).

Современный взгляд на организацию церебрального субстрата эмоций подразумевает наличие широко разветвленной констелляции нервных образований, представленных на различных уровнях головного мозга. В то же время при исследовании нейрофизиологии эмоций большинство работ направлено на выявления функциональной полушарной асимметрии больших полушарий головного мозга (Davidson, 1998b; Heller, 1993).

В исследованиях альфа асимметрий R..J. Davidson с соавторами подробно изучили влияние эмоций на функциональную полушарную асимметрию у здоровых испытуемых и сформулировали представление об избирательной ассоциации лобных альфа асимметрий с процессами генерации эмоций: относительно большей активации правой лобной области – с отрицательными, левой с положительными эмоциональными реакциями (Davidson, Sutton, 1995). Показаны индивидуальные различия в фоновых уровнях асимметричной активации передних корковых областей и возможность предсказывать выраженность аффективных реакций в ответ на положительную и отрицательную эмоциональную стимуляцию (Tomarken, Davidson, Henriques, 1990), связь лобных асимметрий покоя с особенностями темперамента и индивидуальной эмоциональной реактивностью. Результаты исследования процессов эмоционального реагирования продемонстрировали вовлеченность биоэлектрической активности головного мозга и в других диапазонах. Правополушарную латерализацию при положительной и отрицательной эмоциональной индукции в тета диапазоне в правой лобной и теменной области (Stenberg, 1992), преимущественную ассоциацию правополушарной бета активности с положительными и отрицательными эмоциями продемонстрировали работы Schelberg (Schelberg et al. 1993). По данным других исследователей изменения в бета-1 и бета-2 диапазонах в теменно-височных областях с акцентом слева ассоциировались с индивидуальным типом переживания эмоций (Свидерская и др., 2001). Положительные корреляции мощности бета-2 ритма с личностными особенностями переживания эмоций отмечены В.Б.Стрелец. (Стрелец и др., 1997). Высказывались мнения о том, что лобные асимметрии покоя реализуются в

качестве фактора риска возникновения аффективных психопатологических состояний в условиях достаточно интенсивных и продолжительных во времени эмоциогенных воздействий (Davidson, 1998b; Heller, 1993).

В представленных в литературе обзорах фронтальных асимметрий большинство авторов заключают, что возникающие в условиях переживания положительных и отрицательных эмоций активационные асимметрии участвуют в дискриминации знака эмоций, а асимметрии покоя могут выступать в качестве независимых от состояния электрофизиологических маркеров, характеризующих особенности индивидуальной аффективной реактивности (Davidson 1998b, Heller, 1993, Афтанас и др. 2002).

Однако не только фронтальные, но и парието-темпоральные и окципитальные асимметрии в различных диапазонах стали предметом дискуссий. W. Heller предположила, что размерности эмоционального пространства имеют в своей основе различную невральную организацию: система, связанная с правой теменно-височной областью вовлекается в модуляцию вегетативной и поведенческой активации, в то время как система, ассоциированная с левой и правой лобной корой в контроль знака эмоции. Каждая дискретная эмоция гипотетически определяется соотношением активности этих двух систем. Степень и интенсивность эмоционального напряжения безотносительно к его знаку W. Heller связывает с активностью теменно-височных отделов правого полушария – в отличие от ретикулярно-стволовых анатомических связей левого полушария, эта область имеет более развитые связи со структурами промежуточного мозга, а именно от нее может зависеть выход эмоционального напряжения на вегетативные функции, проявляясь сдвигами кожно-гальванического рефлекса, кровяного давления, изменением секреции кортизола (Heller, 1993; Heller, Nitschke, 1997). В настоящее время фронтальные и парието-темпоральные, окципитальные асимметрии многими авторами рассматриваются как независимые.

В исследовании различных функциональных кортикальных асимметрий существует ряд работ, которые выявляют не только взаимосвязь с вариантом эмоционального реагирования, но и с состоянием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Показано, что активация правой фронтальной области коррелирует с повышенным уровнем кортизола и кортикотропин релизинг гормона в спинномозговой жидкости у человека и приматов при высоком уровне тревожности и страха. Сделан вывод о взаимосвязи изменения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

и правосторонней фронтальной асимметрией (Kalin, Shelton, Davidson 2000; Buss et al., 2003).

Аффективная патология проявляется полиморфизмом клинических проявлений, таких как тревога, фобии, депрессии, астеническая и сомато-вегетативная симптоматика. В спектре аффективных нарушений депрессивный и тревожный синдромы встречаются наиболее часто. Депрессия и тревога включают широкий спектр психобиологических дисфункций, варьирующих по частоте, тяжести и длительности. Это многообразие проявлений подчеркивается исследователями при описании вариантов электроэнцефалографических изменений при депрессии и сопутствующих синдромов (Matousek, 1991). В клинических исследованиях, посвященных выявлению характерных электроэнцефалографических паттернов при депрессии, при оценке спектральной мощности ритмов ЭЭГ показано, что депрессия затрагивает мозговую деятельность практически во всей коре и проявляется в значительной перестройке состава мозговых колебаний в широком частотном диапазоне с преобладанием асимметрии по правой лобно-височной области (Стрелец, 1993; Стрелец, Иваницкий 1996). Существование функциональных мозговых асимметрий при различных вариантах депрессивных расстройств многократно отмечены исследователями, как в отечественной литературе, так и в исследованиях зарубежных авторов. В.Б Стрелец с соавторами при изучении пространственного распределения спектральной мощности биопотенциалов при реактивной депрессии выявила общее снижение мощности всех ритмов, за исключением тета ритма, а также наличие устойчивого очага бета 2 активности в правой лобной области (Стрелец, Данилова, Корнилова, 1997). Высокие значения спектральной плотности бета активности, особенно в правом полушарии и увеличение спектральной мощности альфа диапазона с локализацией преимущественно в затылочных зонах слева отмечены А.Ф. Изнак (Изнак, 2007). В ряде работ исследования проводились методом вызванных потенциалов. Так, С.В. Панюшкиной (Панюшкина, 1975) было показано, что выраженность корреляционных связей вызванной активности и их пространственное распределение отличаются у больных с депрессивным синдромом и у здоровых людей, и обусловлены характером патологического процесса (снижение части внутриволновых связей у больных с депрессией). Среди зарубежных авторов, которые проводили клинические исследования посвященные выявлению электроэнцефалографических паттернов депрессии, большой

вклад внесли работы R..J. Davidson., также продемонстрировавшие межполушарную асимметрию с максимальными изменениями биоэлектрической активности в правой лобно-височной области (Davidson, 1995, 2002). Связь между относительно большей правосторонней лобной активностью и депрессией показана J.B. Henriques и С.Е. Schaffer (Henriques, Davidson 1991; Schaffer, Davidson, Saron, 1983), в том числе и при сезонных депрессивных расстройствах (Allen, Iacono, Depue, Arbisi, 1993). С.Е. Schaffer соавторами (1983) обнаружили, что наблюдается зависимость между показателями тестов оценивающих уровень депрессивного расстройства и степенью выраженности правосторонней фронтальной активации: чем выше балл на Beck Depression Inventory (BDI), тем более выражена относительно большая правосторонняя лобная активация. (Schaffer, Davidson, Saron, 1983).

Несмотря на то, что большинство исследователей отмечают правостороннюю лобно-височную латерализацию при депрессивных расстройствах, существует немало работ, отмечающих изменения и в левой лобной области, а также в парието-окципитальных и парието-темпоральных областях с акцентом справа (Bruder et al., 1997; Mathersul, Williams, Hopkinson, Kemp, 2008). В исследованиях D. Mathersul выявлено повышение спектральной мощности в альфа диапазоне в правой фронтальной и парietальной областях коры больших полушарий у пациентов с депрессией и тревогой. У пациентов с депрессией выявлены большие изменения в правой дорсолатеральной коре при предъявлении неприятных для исследуемого слов, по сравнению с контрольной группой. Авторы отмечают различный характер изменений ЭЭГ при депрессивном синдроме и различных формах проявления тревоги: правосторонняя фронтальная латерализация при «arousal» и левосторонняя фронтальная и правая парието-темпоральная при тревожных опасениях (Mathersul, Williams, Hopkinson, Kemp, 2008).

По мнению ряда авторов одной из причин неоднозначности результатов представленных в литературе данных может являться неоднородность депрессивного расстройства и влияние сопутствующих синдромов. Депрессивные и тревожные расстройства, как известно, проявляют значительную взаимную тропность (Maser, Cloninger, 1990). Однако тревога и депрессия проявляются различными изменениями полушарной асимметрии. Исследования ЭЭГ покоя при депрессии с сопутствующей высокой тревогой показывают, что депрессия и тревога находят отражение в особенностях латерализации ЭЭГ паттернов (Coan, Allen 2004; Bruder, Fong, Tenke,

1997, Nitschke, Heller, 1999). W. Heller с соавторами предположила, что несостоятельность некоторых ЭЭГ исследований в обнаружении доказательств правосторонней редуцированной париетальной активности при депрессии могла происходить из-за противоположных эффектов тревоги на парието-темпоральную активность. По ее мнению, паническое или тревожное возбуждение ассоциировано с правосторонней гиперактивацией, в то время как депрессия связана с правосторонней парието-темпоральной гипоактивацией (Heller, Nitschke, 1998).

При попытке понять различные изменения полушарной асимметрии, ассоциированные с депрессией и тревогой, исследователи приходят к выводу о необходимости соотнести их со специфическими симптомами соответствующих расстройств. L. Clark и D. Watson предложили трехстороннюю модель, в которой симптомы депрессии и тревоги сгруппированы в три подтипа. Первый подтип включает симптомы общего недомогания и негативного аффекта, которые являются общими для обоих состояний - депрессии и тревоги. Второй подтип в этой модели включает симптомы соматической перевозбудимости и напряжения, которые специфичны для тревоги. Третий подтип - симптомы ангедонии и отсутствия позитивного аффекта, которые специфичны для депрессии. Испытуемые первого подтипа продемонстрировали фронтальные альфа асимметрии. Соматическая манифестация тревожного возбуждения ассоциировалась с активацией правой париетальной области. Пациенты, имеющие депрессивное расстройство с меланхолией, включающей в себя кардинальный симптом ангедонии, продемонстрировали гипоактивацию правой темпоро-париетальной области. Три подтипа симптомов депрессии и тревоги в модели L. Clark и D. Watson - негативный аффект, соматическое перевозбуждение и ангедония, демонстрируют специфические паттерны региональной полушарной активности (Clark, Watson, 1991).

G. E. Bruder (Bruder, Fong, Tenke, 1997), изучавший изменение мощности альфа ритма в различных отделах коры при депрессивных расстройствах ассоциированных с тревогой, полагает, что в основе вариаций полушарной асимметрии мощности альфа ритма, могут лежать специфические симптомы характерные для этих расстройств. На основании этих данных автор пришел к выводу, что пациенты с депрессией с сопутствующим тревожным расстройством отличаются по мощности альфа ритма от пациентов без сопутствующей тревоги и демонстрируют более высокую мощность альфа ритма в правой фронтальной области (Bruder, Fong, Tenke, 1997).

Таким образом, к настоящему времени исследователи приходят к выводу, что коморбидность депрессивного и тревожного расстройств может повышать отличное от нормы направление фронтальной альфа асимметрии, что в целом было показано для депрессии и тревоги, а также при отсутствии существенных симптомов тревоги, депрессивное расстройство ассоциируется с правосторонней парието-темпоральной гипоактивацией. Кроме этого, пациенты с депрессией и тревожным расстройством демонстрируют доказательства более высокой активации над правой парието-темпоральной областью, по сравнению с левой. Измененная альфа асимметрия у тревожно-депрессивных пациентов может быть связана с правосторонней парието-темпоральной гиперактивацией из-за тревожного возбуждения (Heller, Nitschke, Etienne, Miller, 1997) и с левополушарной гипофункцией, как показано при исследовании тревожных индивидов или комбинацией обеих составляющих (Tucker, Liotti 1989; Liotti et al., 1991).

Не только сочетания депрессивного и тревожного расстройств находят отражение в латерализации ЭЭГ паттернов, но и проявления тревожного синдрома при анализе ЭЭГ вызывают дискуссии. Проведенные исследования, посвященные изучению тревожности, отражают некоторую противоречивость взглядов на взаимосвязь межполушарной асимметрии и ее проявлений, данные разных авторов в значительной степени зависят от условий проведения экспериментов. Так, в исследованиях В.Б. Стрелец и др. было показано, что у студентов в условиях предэкзаменационного стресса при высокой ситуативной тревоге наблюдалось повышение активации передних отделов правого полушария по показателям спектров мощности (за счет бета и тета ритмов) и внутрикорковым взаимосвязям (Стрелец, Данилова, Корнилова, 1997; Стрелец, Голикова, 2001). В работах других исследователей также было показано, что высокий уровень тревоги связан с усилением кровотока в правой лобной и передней височной областях или с возникновением правополушарного доминирования (Coan, Allen, 2004). Однако, ряд авторов отмечает изменения спектральной мощности в тета и альфа диапазонах и в левой лобно-височной области у пациентов с высоким уровнем личностной тревоги (Афтанас 2002, Heller, 1998). D.M. Tucker (Tucker et al., 1977) показал, что в условиях умеренного психоэмоционального напряжения лица с высокой тревожностью отличаются повышением функциональной нагрузки на левое полушарие при выполнении деятельности по распознаванию вербальных и пространственных



сигналов. Позднее было показано, что нагрузка на левое полушарие у тревожных людей характеризуется усилением корреляционных связей ЭЭГ в левом полушарии, что проявляется усилением межполушарной асимметрии в сторону большего вовлечения функций левого полушария (Wexler et al., 1986). По мнению Л.И. Афтанас можно предположить существование трех основных причин расхождения экспериментальных данных: «во-первых, отсутствие стандартизации протоколов измерений и процедур эмоциональной стимуляции, необходимость которых все более интенсивно дискутируется в литературе, во-вторых, вероятно различная нейробиологическая основа феноменологических проявлений тревожности как психического состояния и свойства личности, в-третьих коморбидность проявлений симптомов тревоги и депрессии, особенно с учетом того, что депрессивность как состояние и как личностная черта, в отличие от тревожности, характеризуется другими профилями внутри- и межполушарной активности» (цитата, Афтанас, 2000, стр. 70). Установлено, что не только наличие тревожного синдрома при депрессивном расстройстве может находить отражение в ЭЭГ, а также выраженность и тип сопутствующей тревоги может по-разному влиять на характер изменений биопотенциалов коры головного мозга при депрессии (Engels, Heller, Spielberg, et al., 2010; Heller, Nitschke, 1998; Mathersul, Williams, Hopkinson, Kemp, 2008). Разъяснить противоречивость данных позволило предположение о том, что, касаясь механизмов функциональной асимметрии при тревожности, следует выделять два ее типа: первый, из которых характеризуется тревожной активацией – *anxious arousal*, второй же определяется возникновением тревожных опасений – *anxious apprehensions*. Тревожная активация реализуется в условиях сильного психоэмоционального стресса, в состоянии паники, и сопровождается физиологической гиперактивностью и соматическим напряжением. Тревожные опасения больше соответствуют проявлениям личностной тревожности и определяются вербально опосредованными размышлениями по поводу предстоящих эмоционально значимых событий в будущем (Heller et al., 1995). W. Heller в результате обзора ряда исследований изменения альфа мощности при депрессивных расстройствах предположила, что ЭЭГ изменения альфа ритма при депрессивном синдроме, сопряжены не только с наличием тревоги, но и связаны с различными вариантами ее проявления. Согласно мнению W. Heller, «тревожное возбуждение» связано с правым полушарием, а проявления «тревожных опасений», связывают с левым полушарием

(Heller et al., 1995). По данным Л.И. Афтанас тревожная активация реализуется правополушарной активностью и характеризует проявления сильного эмоционального стресса и панических состояний у лиц с высоким уровнем тревожности. Тревожные опасения, в свою очередь, ассоциируются с увеличением активности передних отделов левого полушария и могут реализовываться в условиях повышения когнитивной напряженности (Афтанас, 2000, 2002).

Различия между двумя типами тревоги в частности, между тревожным возбуждением (сродни страху или панике) и тревожным опасением (сродни беспокойству или тревоге ожидания) были получены и при использовании функционального МРТ. Изменения локального кровотока рассматривается авторами как проявления повышения нейрональной активности в лобных отделах левого полушария при «тревожных опасениях» и в лобных и затылочных областях правого полушария при «тревожном возбуждении». Так, по данным A.S. Engels с соавторами асимметрии нейрональной активности в состоянии покоя наблюдаемые при депрессивном расстройстве, зависят от уровня сопутствующей тревоги и характера ее проявления (Engels, Heller, Spielberg et al., 2010).

Проявления другого сопутствующего синдрома, такого как астенический, характерного для депрессивного расстройства в литературе представлены значительно меньше. Показано снижение суммарной мощности ЭЭГ, выравнивание снижения мощности альфа активности, возрастание индекса медленно-волновой активности, а также увеличение бета активности. Эти изменения описаны, преимущественно, в лобно-центральных областях коры, в динамике усиливаются и распространяются на задние отделы, охватывая всю конвекситальную поверхность мозга. Отмечено, что изменения биоэлектрической активности головного мозга коррелировали с результатами психологического тестирования, обнаружившими стойкое снижение умственной работоспособности, устойчивости внимания и психической активности (Алишев, Цыган, 2008). В исследованиях В.Б. Стрелец было выявлено, что при депрессии происходит рассогласование функций передних и задних областей полушарий, создающее «поперечную функциональную блокаду, которая препятствует обмену импульсами между этими отделами, необходимыми для формирования адекватных эмоций и осуществления нормальной когнитивной функции» (Стрелец, 1989).

Кроме объективной оценки текущего психоэмоционального состояния одним из наиболее клинически важных направлений в ЭЭГ исследованиях является возможность определения предрасположенности индивидов к развитию тревожно-депрессивных состояний, а также осуществление объективной оценки динамики состояния при назначении терапии.

G.C. Blackhart с соавторами показал, что относительно более высокая правосторонняя фронтальная активность фактически может являться независимым от состояния маркером для психоэмоционального расстройства, обозначаемого как тревога. Автор высказывает предположение, что относительно более высокая правосторонняя фронтальная ЭЭГ активность является не только маркером для психопатологии, но и может действовать как модератор в развитии определенных психологических расстройств или предрасполагать определенных индивидов к развитию психологических расстройств в будущем. Так как существует высокая коморбидность между тревожными расстройствами и депрессией, и симптомы тревоги обычно предшествуют началу развития депрессивного расстройства, автор предполагает, что индивиды с большей относительной правосторонней фронтальной ЭЭГ активностью при многократной оценке в течение длительного периода времени после начальных исходных измерений, с высокой вероятностью имели бы выраженные симптомы депрессии (Blackhart, Minnix, Kline, 2006).

В обзорной работе А. М. Hunter обсуждается не только возможность использования данных ЭЭГ для предсказания предрасположенности индивидов к депрессивным эпизодам или повторению их в ближайшее время, но и возможность использования динамики ЭЭГ для определения эффективности назначенной терапии. Выявленная фронтальная асимметрия в правой лобной области (спектральная мощность бета ритма), уменьшалась по мере лечения пациентов антидепрессантами, что, по мнению автора, может являться маркером, предшествующим улучшению клинического состояния (Hunter et al., 2007; Iosifescu et al., 2009).

Данные о региональных изменениях в различных частотных диапазонах и функциональных асимметриях позволяют объективно оценить и изучить особенности нейрофизиологии различных психоэмоциональных состояний. Однако мозг представляет собой сложно организованную многоуровневую систему, которая осуществляет свою деятельность за счет взаимодействия большого числа как распределенных по

пространству элементарных единиц, так и разнообразных и многочисленных ядерных и сетевых образований. Широкое использование спектрально-частотного, корреляционного, когерентного, факторного, фазового и кластерного методов анализа существенно расширило возможности для системных исследований интегративной деятельности мозга, поскольку позволили изучать закономерности организации системного взаимодействия корковых полей на различных этапах реализации нервно-психических функций.

Представления об, интеграции в нервной системе, координации рефлекторных актов, путях и способах межцентрального взаимодействия были сформулированы в XIX - XX веке в исследованиях И.М.Сеченова, Н.Е. Введенского, И.П. Павлова и В.М. Бехтерева. Учение о принципах обеспечения целостной деятельности мозга разработано выдающимся советским психологом Л.С.Выгодским. Согласно его представлениям, любая специфическая функция мозга не связана с деятельностью только одного какого-нибудь центра, а всегда представляет собой продукт интегральной деятельности строго дифференцированных и иерархически соподчиненных нервных структур. К. Лешли постулировал необходимость существования в коре мозга динамической системы мозговой организации, деятельность которой хотя и опирается на всю совокупность межкортикальных связей, однако обеспечивается прежде всего за счет градуальных колебаний электрохимической активности нервных элементов коры. Одним из важных этапов развития представлений о системной деятельности мозга следует считать развитие принципов вероятностно - статистической организации активности нервной системы. В нашей стране большой вклад в развитие в концепции вероятностно-статистической организации нейронных механизмов мозга внесли работы школы А.Б. Когана. Подход к изучению динамики церебральных процессов с позиции теории вероятности в значительной степени предопределил интенсивное развитие современных статистических методов исследования ЭЭГ и нейрональной активности. Изучению принципов системной организации мозговых структур были посвящены исследования различных научных школ и направлений. Одна из важнейших предложенная П.К. Анохиным теория функциональной системы, дающая представление о последовательных стадиях системной организации целенаправленного поведения (Цицерошин, Шеповальников, 2009). Большой вклад в изучение проблемы нейрофизиологического обеспечения психических функций человека внесли работы школы М.Н.Ливанова.

Разработанные методологические подходы и математический аппарат позволили представить системную организацию активности мозга в качестве интегративного механизма, связанного с поведением и психикой (Ливанов, 1972). Показано, что в условиях психопатологии изменяются как сами функциональные в связи, тестируемые электроэнцефалографически, так и их пространственное распределение по областям мозга. Развитию представлений об организации интегративной деятельности мозга значительное внимание уделялось также нейроморфологами, О.С. Адриановым (1976) были сформулированы основные принципы структурно-функциональной организации системной деятельности мозга. Вопросам основных механизмов и принципов объединения биоэлектрической активности различных отделов неокортекса в целостную динамическую систему посвящены исследования М.Н. Цицерошина и А.Н. Шеповальникова. Согласно представлениям авторов «интегративную деятельность мозга следует трактовать прежде всего, как направленную на непрерывное объединение в единую систему пространственно разнесенных церебральных структур, на сохранение ее динамической целостности, устойчивого воспроизводства и относительной независимости ее структурной организации от изменяющихся условий внутренней и внешней среды» (Шеповальников, Цицерошин, Погосян, 1995).

При исследовании системной организации ЭЭГ высказывается мнение, что даже при легкой степени депрессии происходит разрушение пространственного ЭЭГ - паттерна, присущего здоровым людям и по мере утяжеления депрессии формируется новый паттерн пространственной организации ЭЭГ ритмики, в котором наиболее информативна система ЭЭГ связей правого полушария (Александровский, 1993). Так по данным С.И. Сороко (1993) при развитии депрессивной фазы при ММД, наряду с нарастанием клинической симптоматики, происходят перестройки структур взаимодействия компонентов ЭЭГ, которые в большей мере захватывают корковые образования правой височной доли (Сороко, Сидоренко, 1993). Как было отмечено, в настоящее время большое внимание уделяется особенностям пространственной организации биоэлектрической активности, а также показателям межполушарной асимметрии. При изучении отражения проявлений тревожности по данным Н.Н. Даниловой индивиды отличаются по расположению областей максимальной синхронизации потенциалов в коре и обладают различными физиологическими и психологическими характеристиками. Так, индивиды с фокусом максимальной

синхронизацией в затылочных областях обладают низким уровнем тревожности, пространственная синхронизация осуществляется за счет альфа ритма. Индивидам с «фронтальным типом» локализации присуща повышенная тревожность и нейротизм, высокая реактивность и низкая стрессоустойчивость (Данилова, 2000). Следует отметить, что индивиды с высоким уровнем тревожности также могут иметь различную пространственную организацию поля биопотенциалов. В работе Ю. В. Украинцевой, М.Н. Русаловой была произведена оценка спектрально-когерентных отношений электрических процессов головного мозга и личностных свойств испытуемых. В результате было показано, что в двух группах испытуемых с высоким уровнем тревожности были выявлены различия в пространственной организации ЭЭГ. Так, у «тревожных конформистов» наблюдался повышенный уровень суммарной когерентности (Ког) и снижение градиента от затылка ко лбу. Наиболее высокий уровень Ког и суммарной мощности (СМ) в этой группе наблюдался в диапазоне тета и бета ритма. Тревожные индивидуалисты, наоборот, отличались повышенной Ког и СМ в передних отделах коры в альфа и бета диапазонах и падением градиента Ког от лба к затылку, что свидетельствует о выраженной активации лобных долей. По разным данным повышенная Ког в передних отделах коры может свидетельствовать о более высоком уровне когнитивной активности, но наряду с этим, и о высоком уровне тревожности. Авторы полагают, что у первой группы испытуемых состояние тревоги проявлялось сильной эмоциональной реакцией и торможением поведенческой и когнитивной активности, а у второй группы - эмоциональная активация компенсировалась не выраженным проявлением эмоций, либо не оказывала подавляющего влияния на поведение (Украинцева, Русалова, 2004).

Приведенные данные с достаточной определенностью указывают на то, что особенности системной пространственной организации спонтанной электрической активности мозга тесно связаны с особенностями психопатологических состояний. Однако вопрос отражения структуры депрессивного расстройства в пространственной организации ЭЭГ остается мало изученным.

## **Методика.**

В исследовании участвовало 88 пациентов с депрессивными расстройствами, поступивших на лечение в клинику неврозов им. И.П.Павлова. Из них с реактивными депрессивными состояниями (по МКБ -10 – F.32 депрессивный эпизод) - 38 человек и с повторяющимися депрессивными эпизодами (F.33 рекуррентное депрессивное расстройство) – 50 человек. Возраст испытуемых пациентов от 20 до 45 лет, 69 женщин и 18 мужчин. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев того же возрастного диапазона. Все испытуемые были правшами. Психологическое тестирование и электрофизиологическое исследование проводилось в день поступления в клинику у пациентов, не получавших ранее медикаментозной терапии, без признаков органического поражения ЦНС.

### **1. Психологическое тестирование.**

Перед началом исследования всем испытуемым было проведено тестирование для определения уровня депрессивного расстройства и выявления сопутствующих синдромов и степени их выраженности. Уровень депрессивного расстройства оценивался по шкале Бека (Beck, Beck-Depressions-Inventar, 1961). Кроме выраженности синдрома депрессии оценивались уровень сопутствующей тревоги и астении по интегративному тесту тревожности (ИТТ) (Бизюк, Вассерман, Иовлев, 1997).

### **2. Регистрация ЭЭГ.**

ЭЭГ регистрировали на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе «Диана» с полосой пропускания - 0.5-30 Гц, с частотой квантования 185 в секунду по каждому из каналов. Применяли 16 монополярных отведений. В качестве референтного использовали объединенные электроды на мочках ушей. Электроды располагали по международной схеме 10-20 симметрично в передне-лобных (Fp1, Fp2), задне-лобных (F3, F4), ниже-лобных (F7, F8), центральных (C3, C4), средне-височных (T3, T4), задне-височных (T5, T6), теменных (P3, P4), и затылочных областях (O1, O2) (рис.1). Для закрепления электродов на голове использовали специально разработанные удобные для испытуемых шлемы, выполненные из набора тонких шляпных резинок, крепящихся к мягким заушникам. ЭЭГ регистрировали в звукоизолированной и затемненной камере в положении испытуемых сидя. Запись проводили в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Средняя продолжительность наблюдения составляла 20 минут.

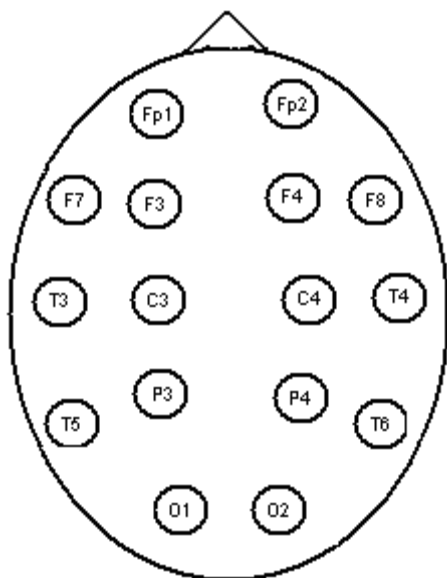


Рис. 1. Схема расположения электродов при ЭЭГ- исследовании.

После регистрации и удаления артефактов энцефалограмма подвергалась математическому анализу.

### **3. Кластерный анализ.**

Для каждого испытуемого пациента с помощью кластерного анализа (Жамбю, 1988) было проведено сопоставление матриц корреляции ЭЭГ, соответствующих 4-х секундным эпохам анализа в тестируемом состоянии (бодрствование с закрытыми глазами). С этой целью производили оценку близости в “кластерном пространстве” матриц кросскорреляции ЭЭГ, соответствующих фоновому состоянию испытуемых. Алгоритм и программа кластерного анализа разработаны ст.н.с. ИЭФБРАН к.б.н. А.А. Погосяном (Погосян, 1995) При графическом отображении результатов проведенного анализа матрицы взаимокорреляции ЭЭГ, относящиеся к каждому из состояний, располагались в “кластерном пространстве” согласно степени их статистического сходства. Из дальнейшего статистического анализа исключались те отрезки ЭЭГ, которые достоверно различались по результатам кластерного анализа. Такой метод позволяет исключить влияние кратковременных изменений функционального состояния при обследовании пациентов и дает возможность оценивать у каждого из испытуемых максимально возможный при данном состоянии уровень сходства в последовательных эпохах анализа структуры пространственного взаимодействия биоэлектрической активности (БЭА) различных кортикальных отделов на протяжении конкретного функционального состояния (рис.2).



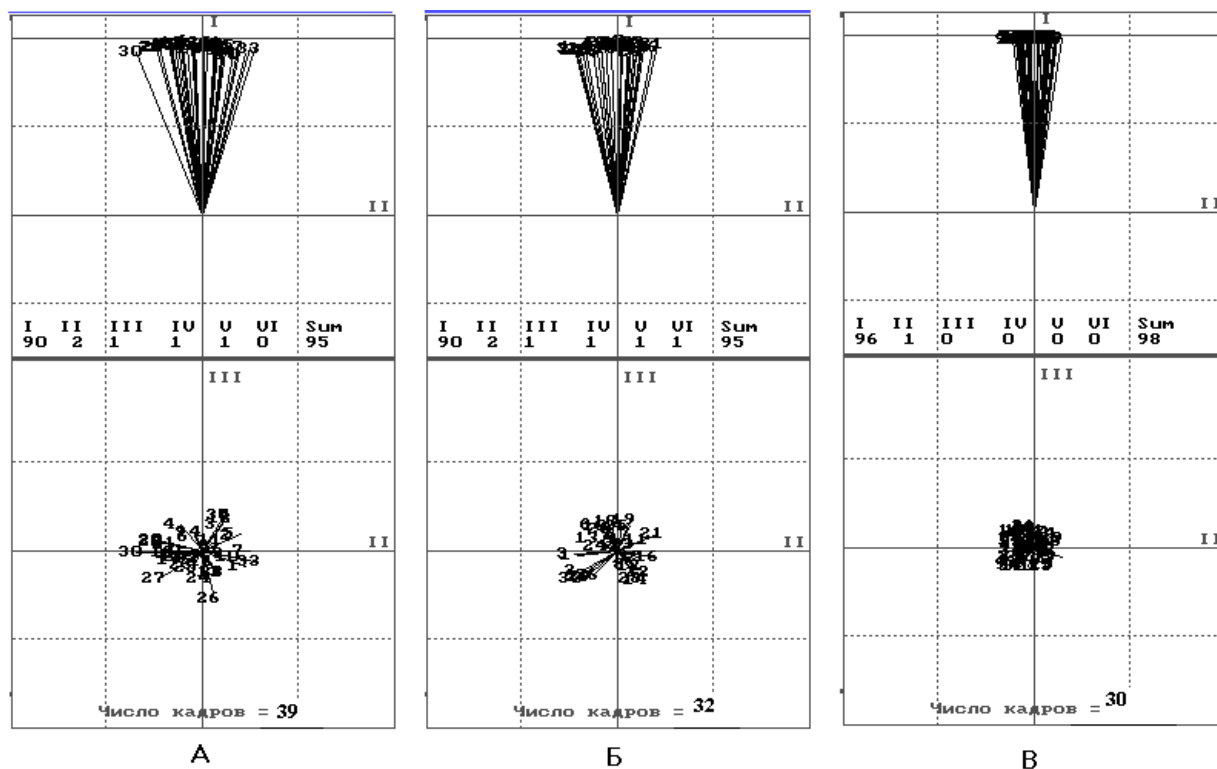


Рис. 2. Графическое представление в виде векторов матриц коэффициентов корреляции. А, Б, В – матрицы образуют совокупности по статистическому сходству.

#### 4. Кросскорреляционный и когерентный анализ.

В проведенном исследовании анализ производился каждые 4 секунды ("эпоха анализа"), вычисляли матрицы (размерностью 16x16) коэффициентов кросскорреляции (КК) между ЭЭГ от всех отведений попарно, а также матрицы (16x16) когерентности (Ког) в каждом из основных частотных диапазонов колебаний ЭЭГ:  $\Delta$  – 0.5-3.5 Гц,  $\theta$  – 4.0-7.5 Гц,  $\alpha$  – 8.0-12.5 Гц,  $\beta$  - 13.0-30.0 Гц. Выбор эпохи анализа ЭЭГ имеет принципиальное значение. Размер анализируемых участков ЭЭГ должен соответствовать статистически однородному состоянию испытуемого. При слишком короткой эпохе анализа ЭЭГ велика вероятность случайных изменений ЭЭГ, при слишком большой эпохе анализа – увеличивается вероятность включения в один период анализа ЭЭГ разнородных состояний (Труш и др., 1973).

Для каждой из последовательных эпох анализа ЭЭГ вычисляли 5 матриц, одну матрицу кросскорреляции и 4 матрицы когерентности (Ког) ЭЭГ. По этим алгоритмам у отдельных испытуемых для обеспечения статистической достоверности результатов производили обработку от 30 до 60 эпох анализа ЭЭГ. Длительность анализируемых периодов ЭЭГ, не содержащих артефактов, колебалась от 7 до 10 минут.

Поэлементные значения зарегистрированных корреляционных и когерентных матриц многоканальной ЭЭГ усредняли в пределах изучаемого функционального состояния у каждого из испытуемых, и в пределах выделенных групп испытуемых, с вычислением средних значений и дисперсии КК и Ког ЭЭГ. Определяли интервалы достоверности средних значений КК и Ког ЭЭГ по критерию Стьюдента при  $p \leq 0.05$ . При всех операциях с коэффициентами корреляции применяли z-преобразование Фишера.

Для оценки изменений в пространственной организации структуры биопотенциального поля мозга у испытуемых с депрессивными расстройствами по отношению к контрольной группе проводили вначале усреднение матриц (по состояниям), а затем производили операцию поэлементного вычитания между матрицами исследуемого состояния и матрицей полученной в группе контроля. Далее производились процедуры построения карт биопотенциального поля мозга - “мэппингов”, при этом использовались разработанные в Лаборатории физиологии ребенка института физиологии им. А.М. Сеченова РАН новые методы анализа многоканальной ЭЭГ и программные продукты (патент на изобретение устройства для оценки патологических изменений системной деятельности головного мозга № 2177715 приоритет от 10.01.2002, авторы А.Н. Шеповальников, М.Н. Цицерошин).

#### **Построение потенциальных карт - мэппингов.**

Усредненные по столбцам результаты анализа разностных матриц КК ЭЭГ представляли в виде “эквипотенциальных” карт - “мэппингов”, отдельно для абсолютных величин изменений статистической взаимосвязи ЭЭГ и для относительных, т.е. с учетом знака изменений. Таким образом, можно сказать, что данные, представленные на первых картах, как бы отвечают на вопрос “где?” наблюдаются максимальные абсолютные изменения исходной, фоновой структуры статистических связей биопотенциалов, а на вторых - на вопрос “каковы они?”, т.е., происходят ли наблюдаемые изменения взаимокорреляции ЭЭГ, оцениваемые по отношению к данной зоне коры, в сторону их увеличения или в сторону их уменьшения, по сравнению с контрольными значениями соответствующих КК ЭЭГ.

#### **Вычисление разностных матриц ЭЭГ.**

Изменения в структуре пространственного взаимодействия биоэлектрической активности мозга от контрольного состояния оценивали по разностной матрице КК

ЭЭГ, получаемой путем поэлементного вычитания матриц средних значений коэффициентов взаимокорреляций многоканальной ЭЭГ, соответствующих контрольному и исследуемому состояниям. Таким образом, путем поэлементного вычитания усредненных матриц КК ЭЭГ, соответствующих контрольному и исследуемому состояниям, формировали разностные матрицы КК ЭЭГ, элементы которых отражали перестройки пространственной организации ЭЭГ, происходящие при выполнении функциональных нагрузок. В каждой ячейке разностных матриц оценивали достоверность изменений КК ЭЭГ, происходящих при тестировании, по критерию  $\chi^2$  (при  $p=0.05$ ) по отношению к фоновым значениям КК ЭЭГ. Производили усреднение по отдельным столбцам матриц (соответствующим отдельным отведениям ЭЭГ) полученных разностных значений изменений КК ЭЭГ по абсолютной величине (т.е., без учета знака изменений КК ЭЭГ), а также подсчитывали среднюю величину изменений КК ЭЭГ с учетом их знака (т.е., положительных и отрицательных значений), определяли преимущественное направление изменений статистического взаимодействия ЭЭГ в данной зоне по отношению к остальным. Таким образом, определяли, увеличивается ли степень статистической взаимосвязи биоэлектрических процессов в данной зоне коры при исследуемом состоянии или уменьшается по отношению к группе контроля. Существенно, что при таком способе анализа полученных данных для каждого из отведений ЭЭГ можно получить информацию как об абсолютной величине изменений статистического взаимодействия ЭЭГ при исследуемом состоянии в отличие от контрольного, так и о направлении происходящих изменений в сторону увеличения межкортикального взаимодействия либо уменьшения.

### **5. Факторный анализ.**

Факторный анализ позволяет представить многоканальную ЭЭГ в виде совокупности радиус-векторов, при этом косинус угла между двумя векторами пропорционален коэффициенту корреляции между соответствующими ЭЭГ-процессами. Для выявления изменений в пространственной структуре межрегиональных взаимодействий биопотенциалов неокортекса, а также дисфункции системных процессов межкорковой и корково-подкорковой интеграции, приводящих к нарушениям в деятельности мозга как целостного образования, нами были предприняты исследования с использованием оригинального метода представления системных взаимодействий биопотенциалов мозга в виде совокупности радиус-векторов ЭЭГ в

многомерном факторном пространстве (рис.3). При таком отображении всей совокупности системных взаимодействий биопотенциалов мозга, степень статистической связи между соответствующими ЭЭГ пропорциональна косинусу углов между векторами. На основе отображения радиус-векторов ЭЭГ в многомерном факторном пространстве строили картины проекций радиус-векторов (соответствующих 16 отведениям ЭЭГ) на плоскость I – II, а также II - III факторов. Такое отображение позволяло эффективно визуализировать всю совокупность системных взаимодействий активности различных отделов коры мозга (на основе результатов кросскорреляционного анализа многоканальной ЭЭГ) и оценивать степень вклада основных интегративных систем мозга в пространственно-временную организацию кортикальной активности (Харман 1972, Цицерошин, 1986).

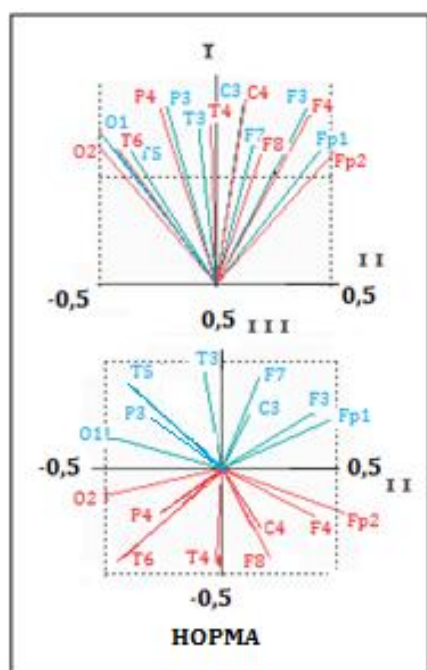


Рис. 3. Распределение радиус-векторов ЭЭГ в многомерном факторном пространстве.

## 6. Оценка вегетативного статуса.

Оценка вегетативного статуса проводилась при помощи аурикулярной криорефлексодиагностики (АКРД) по методике Н.Н. Богданова (1991 - аурикулярный криорефлексотест). Проведение инструментальной части АКРД осуществлялось устройством для диагностики состояния физиологических систем организма, разработанного совместно кафедрой рефлексотерапии СПб МАПО и НИИ мозга человека АМН РФ СССР в 1988 г. (Богданов, Макаров 2003.) В основе устройства для

диагностики состояния физиологических систем организма лежит локальное дозированное охлаждение рефлексогенных зон ушных раковин, с регистрацией порога холодовой чувствительности. Вопрос иннервации ушной раковины и ее связь с центральной нервной системой описан Дуриняном Р.А. (Дуринян,1983). Иннервация осуществляется пятью нервами: тройничным (V), лицевым (VII), ветвями шейного сплетения, языкоглоточным (IX) и блуждающим (X). Благодаря исключительным связям аурикулярных афферентов с ретикулярными, гипоталамическими, таламо-кортикальными, лимбическими системами мозга поступление сигналов от внутренних органов и наружного уха на одни и те же нейроны формирует в них процесс возбуждения, в ответных рефлекторных реакциях содержится информация, как о данном органе, так и о данной зоне ушной раковины. Подобные перекрытия богато представлены в ядрах солитарной и тригеминальной систем, в ядрах таламуса и в коре больших полушарий, поэтому ушная раковина, благодаря своим афферентам, является уникальной областью для проекций отраженной висцеро-соматической чувствительности различных органов и областей тела.

Индексация и название рефлексогенных зон ушной раковины даны по международной номенклатуре (методические рекомендации Минздрава РФ – 1983г) (рис.4). Для каждой точки, ассоциированной с центрами регуляции органа или системы, ранее был определен коридор значений нормы (Богданов, Макаров, 2003). После окончания обследования проводилось вычисление общего среднего значения порога для 16 точек правой и левой ушных раковин.

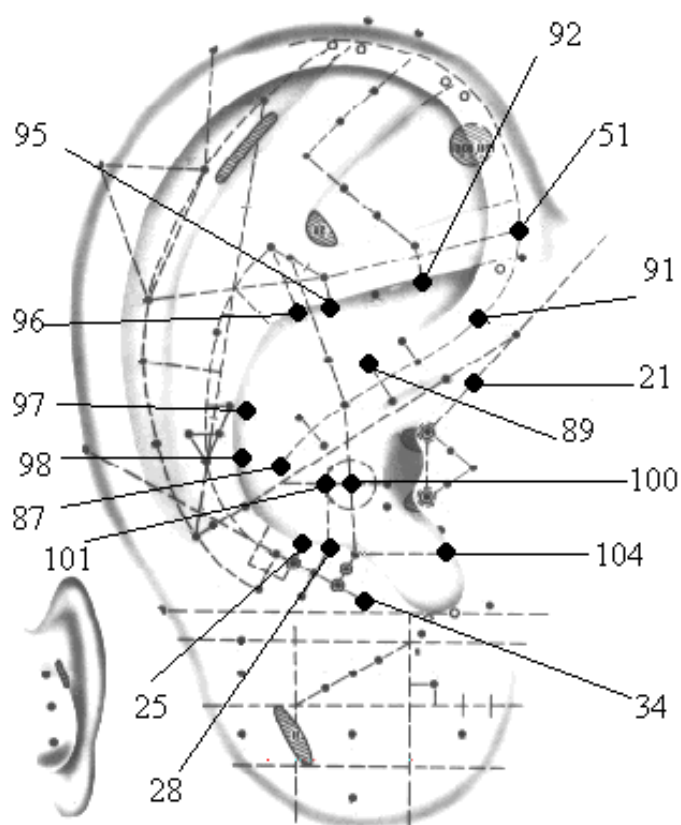


Рис.4. Рефлексогенные зоны ушной раковины для оценки вегетативного статуса. Схема индексация рефлексогенных зон ушной раковины даны по международной номенклатуре (методические рекомендации Минздрава РФ – 1983г.). Аурикулярные точки: 101 «Легкое», 91 «Толстая кишка», 95 «Почка», 92 «Мочевой пузырь», 97 «Печень», 96 «Желчный пузырь», 100 «Сердце», 21 «Сосуды сердца», 104 «Три части тела», 98 «Селезенка», 87 «Желудок», 51 «Вегетативная нервная система», 25 «Ствол мозга», 34 «Кора головного мозга».

## Результаты исследования

### 1. Психологическое тестирование.

В группе из 88 пациентов, с реактивными депрессивными состояниями (38 человек) и повторяющимися депрессивными эпизодами (50 человек) по шкале Бека была выявлена депрессия с колебаниями уровня выраженности в пределах от 16 до 29 баллов, что соответствует умеренному и среднему уровню депрессивного расстройства. Степень выраженности тревоги у пациентов определена по шкале ИТТ в пределах от 6 до 9 стенов, а уровень астении - от 5 до 9 стенов.

На основании результатов тестирования были выделены три основные группы пациентов. В первую группу испытуемых пациентов вошли 28 человек (среди них 11 человек с реактивными депрессивными состояниями и 17 с повторяющимися депрессивными эпизодами) с умеренно-выраженными депрессивными проявлениями (среднее значение 23.0 балла по шкале Бека) и с невысокими показателями тревоги и астении (менее 6 и 5 стенов по шкалам ИТТ соответственно). Вторую основную группу, составили 38 пациентов со средним уровнем депрессии (среднее значение 20.5 по шкале Бека), но с высоким уровнем тревожности (8-9 стенов по шкалам ИТТ, среднее 8.8) из них 16 человек с реактивными депрессивными состояниями и 22 человека с повторяющимися эпизодами депрессии. В третью группу вошли 22 пациента со средним уровнем депрессивного расстройства (21.2) и с умеренным уровнем тревоги (6-7 стенов), но с максимальной выраженностью астенического синдрома (8-9 стенов, среднее 8.7), эту группу также составляли пациенты с реактивными состояниями - 10 человек и повторяющимися эпизодами депрессии 12 человек.

Анализ интегративного теста тревожности показал, что в группе пациентов с депрессивным синдромом и равновысокими показателями общей тревожности, одни пациенты (10 человек) имели высокий уровень по показателю «эмоционального дискомфорта» (8-9 стенов), в то время как другие продемонстрировали высокий уровень «тревожной оценки перспективы» (8-9 стенов), часть пациентов показали высокие значения как по одним, так и по другим показателям. В результате группа пациентов с высоким уровнем тревоги была разделена на подгруппы. Первую подгруппу составили пациенты с проявлением тревоги в виде «тревожного возбуждения». Вторую подгруппу (11 человек) составили испытуемые пациенты с

«тревожными опасениями». В третью подгруппу (17 человек) вошли обследованные пациенты, с обоими вариантами проявления тревожного расстройства.

## **2. Факторный анализ.**

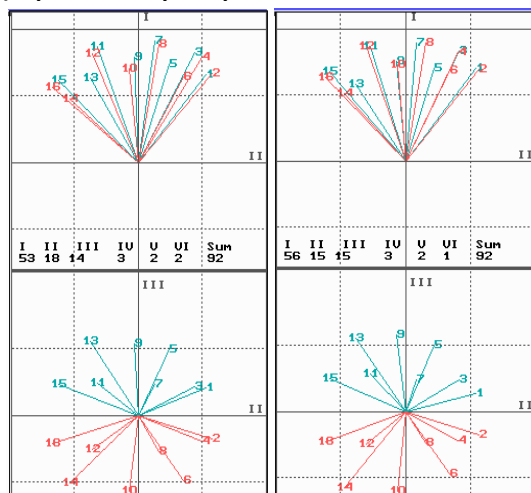
В норме при векторном представлении многоканальной ЭЭГ в трехмерном пространстве общих факторов, ЭЭГ, отводимые от левого полушария (вектора голубого цвета на рис.4), объединяются по одну сторону от оси II фактора, демонстрируя почти зеркальную симметрию с ЭЭГ, отводимыми от правого полушария (вектора красного цвета), с сохранением топического соответствия своего расположения в пределах каждого из полушарий. Результаты проведенных исследований показали, что у испытуемых из группы контроля выявляется типичная, описанная ранее, для клинически здоровых лиц, находящихся в состоянии спокойного бодрствования, строго упорядоченная по пространству структура межрегиональных связей биопотенциалов коры больших полушарий (Рис. 4 Норма). Как видно из рисунка, каждый из радиус-векторов, соответствующих отдельным ЭЭГ - процессам, располагается не хаотично, а занимает в факторном пространстве свое место, обусловленное взаимодействиями колебаний биопотенциалов данной зоны с динамикой электрической активности в других областях коры. (Шеповальников А.Н., Цицерошин М.Н., 1987,1997,1999, 2005)

У пациентов с депрессивным расстройством во всех исследуемых группах выявлены искажения пространственной структуры межрегиональных связей поля биопотенциалов мозга, наиболее выраженные у испытуемых пациентов с депрессией в сочетании с тревогой и астенией (Рис. 4).

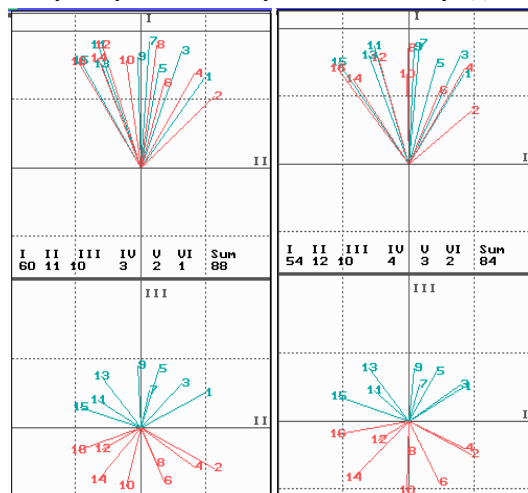
У пациентов с депрессивным синдромом без выраженных сопутствующих проявлений тревоги и астении выявлено понижение системного взаимодействия потенциалов задне-височных и средне-височных отделов коры обоих полушарий (Т3,Т4 и Т5,Т6), что проявляется в виде укорочения проекций векторов ЭЭГ от этих отведений на плоскости I и II факторов, при одновременном удлинении их проекций на плоскости II и III факторов. Отмечается также увеличение угла между центральными отведениями (С3, С4) на плоскость II фактора, что отражает уменьшение межцентральных взаимодействий. Для передне-лобных (Fp1, Fp2) и задне-лобных (F3, F4) областей, напротив, отмечается схождение радиус векторов на плоскость II фактора



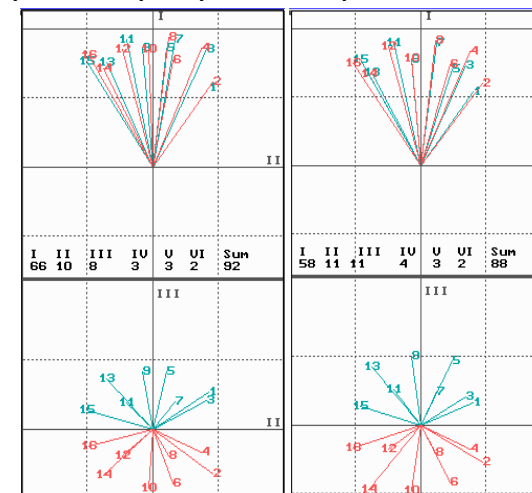
Депрессивное расстройство



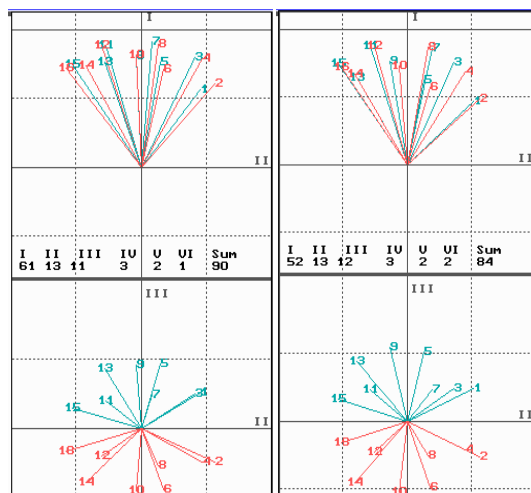
Депрессивное расстройство + «тревожное возбуждение»



Депрессивное расстройство + «тревожные опасения»



Депрессивное расстройство с обоими вариантами тревоги.



Депрессивное расстройство + тревога + астеня.

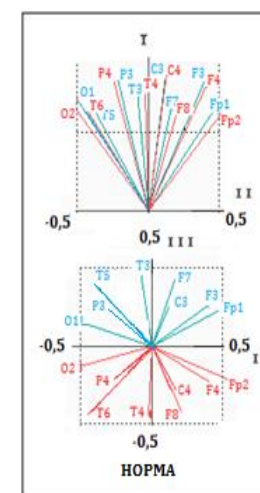
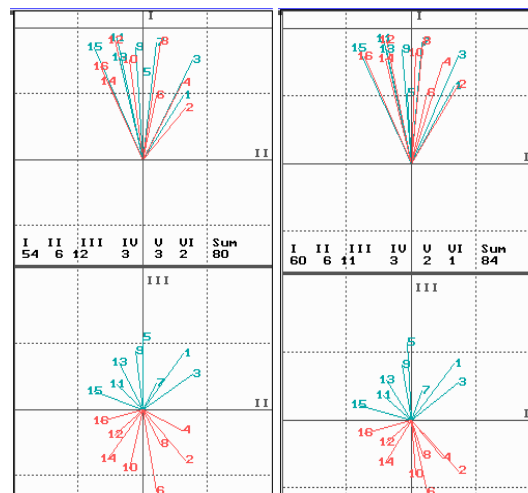


Рис. 4. Схемы векторного представления многоканальной ЭЭГ в трехмерном пространстве общих факторов.

Нарушения пространственной упорядоченности структуры межрегиональных связей ЭЭГ у пациентов с различными клиническими вариантами невротической депрессии. Приведены данные геометрической интерпретации результатов факторного анализа многоканальной ЭЭГ в группе клинически здоровых испытуемых (НОРМА) и в группах пациентов (ДЕПРЕССИЯ). Слева реактивное состояние, справа - рекуррентное.

и увеличение системного взаимодействия для этих отделов, отчетливее проявляющееся при реактивном состоянии.

У пациентов с сопутствующим выраженным проявлением тревоги выявлено значительно более выраженное изменение пространственной организации биопотенциалов коры БП. Во всех трех подгруппах отмечается увеличение угла между передне-лобными (Fp1, Fp2) и задне-лобными (F3, F4) отведениями на плоскость II фактора, что отражает уменьшение системного взаимодействия этих отделов коры головного мозга. Отмеченная особенность наиболее выражено проявляется при сопутствующем тревожном возбуждении. Также у пациентов с выраженным проявлением тревоги заметна и асимметрия в величине векторов ЭЭГ билатерально-симметричных передних и височных отделов обоих полушарий (рис. 4, проекции на плоскость I и II факторов), свидетельствующая о существенном снижении системного взаимодействия лобных отделов правого полушария (отведения Fp2, F4, F8) и средне-височных (T4), наряду с некоторым повышением степени дистантной синхронизации биопотенциалов симметричных им зон левого полушария (Fp1, F3, F7 и T3). У пациентов с тревожным возбуждением и обоими вариантами проявления тревоги также отмечается усиление статистических связей активности задних отделов обоих полушарий, отражающееся на рисунке в «притягивании» векторов ЭЭГ этих отделов к оси первого фактора. Это может свидетельствовать о повышении, при депрессивном синдроме в сочетании с тревожным возбуждением, синхронизирующих влияний на задние отделы коры больших полушарий со стороны неспецифических структур каудальных отделов ствола мозга.

У пациентов 3 группы (с высокими показателями астении) наблюдалось значительно более выраженное нарушение пространственной упорядоченности структуры межрегиональных связей ЭЭГ по сравнению с предыдущими группами. На рисунке 4 наглядно проявляется выраженное изменение положения проекций векторов ЭЭГ для билатерально-симметричных отделов обоих полушарий передне- и задне-лобных отделов коры (Fp1 и Fp2, F3 и F4) на плоскости II и III факторов в виде их значительного расхождения (по сравнению с нормативными данными), что отражает выраженное снижение внутри- и межполушарного системного взаимодействия. У пациентов этой группы также присутствует значительно более выраженное понижение системного взаимодействия потенциалов ниже-лобных отделов коры обоих полушарий

(F7, F8), что проявляется в виде существенного укорочения проекций векторов ЭЭГ от этих отведений на плоскости I и II факторов, при одновременном удлинении их проекций на плоскости II и III факторов. Последнее может свидетельствовать о наличии у пациентов с этой формой депрессии нарушений межполушарного взаимодействия нижне-лобных отделов коры обоих полушарий в сторону снижения по сравнению с нормой, уменьшение их активности и системного взаимодействия контрлатеральными отделами коры. Также как и в предыдущей группе, у пациентов с депрессивным синдромом в сочетании с тревогой и астенией, выявлено усиление статистических связей активности задних отделов обоих полушарий, отражающееся на рисунке в «притягивании» векторов ЭЭГ этих отделов к оси первого фактора. Как и в предыдущей группе это указывает на повышение синхронизирующих влияний на задние отделы коры больших полушарий со стороны неспецифических структур каудальных отделов ствола мозга.

У клинически здоровых испытуемых упорядоченная по пространству структура биопотенциального поля мозга, выявляемая при векторном представлении многоканальной ЭЭГ в трехмерном пространстве общих факторов (I, II и III), в значительной мере отражает способность мозга устойчиво поддерживать топологически упорядоченную систему дистантных межрегиональных отношений, на фоне которых реализуются быстротекущие функционально-специфичные процессы и реакции. Анализ оценок первых трех системных факторов позволяет судить о влиянии основных интегративных систем мозга на организацию дистантного взаимодействия биоэлектрической активности кортикальных полей. По весу факторных нагрузок можно количественно оценить степень вовлечения в целостную деятельность мозга той или иной интегративной системы в норме и при разных проявлениях депрессивного синдрома (табл. 1).

Вес факторов (в %)						
Группы испытуемых	I	II	III	IV	V	VI
<b>Группа 1 (депрессия)</b>						
<b>Реактивные состояния</b>	56	15	15	3	2	1
<b>Реккурентные состояния</b>	53	18	14	3	2	2
<b>Группа 2 (депрессия + тревожное возбуждение)</b>						
<b>Реактивные состояния</b>	60	11	10	3	2	1
<b>Реккурентные состояния</b>	54	12	10	4	3	2
<b>Группа 2 (депрессия + тревожное опасение)</b>						
<b>Реактивные состояния</b>	58	11	11	3	3	2
<b>Реккурентные состояния</b>	58	11	13	4	3	2
<b>Группа 2 (депрессия + тревожное возбуждение и опасение)</b>						
<b>Реактивные состояния</b>	61	13	11	3	2	1
<b>Реккурентные состояния</b>	52	13	12	3	2	2
<b>Группа 3 (депрессия + астения)</b>						
<b>Реактивные состояния</b>	60	6	11	3	2	1
<b>Реккурентные состояния</b>	52	6	12	3	2	2
<b>Контрольная группа (норма)</b>	57	12	10	5	2	1

Таблица 1. Изменения вклада системных факторов (I, II, III, IV, V, VI) в пространственную организацию поля биопотенциалов мозга у пациентов с различными клиническими проявлениями депрессивного расстройства.

В таблице представлен вес факторов для каждой из исследуемых групп. Как видно из полученных при факторном анализе значений, увеличение значений I фактора практически во всех группах пациентов с депрессией при реактивных состояниях за исключением депрессивного синдрома без сопутствующих проявлений тревоги и астении. Максимальные значения I фактора отмечены для группы пациентов с проявлением тревоги в виде «тревожного возбуждения» и в группе с обоими вариантами проявления тревоги. Для рекуррентных состояний вес I фактора значительно ниже, чем в контрольной группе. Учитывая, что I фактор отражает генерализованные синхронные влияния на активность коры обоих полушарий, которые осуществляются преимущественно со стороны неспецифических структур мезо- и диэнцефальных отделов ствола мозга, отмечается выраженное усиление синхронизирующего влияния неспецифических срединных структур при реактивных состояниях, особенно при сочетании с тревогой в виде «тревожного возбуждения» и уменьшение синхронизирующих воздействий при рекуррентных депрессивных эпизодах.

Показатели II-го фактора позволяют судить о степени участия длинных ассоциативных путей неокортекса, а также таламо-фронтальной и таламо-париетальной ассоциативных систем в согласовании биоэлектрической активности корковых полей во фронто-окципитальном направлении каждого из полушарий. Существенное уменьшение веса II-го фактора при депрессивном расстройстве в сочетании с астеническим синдромом (табл.1), может указывать на значительную дисфункцию в деятельности ассоциативных таламо-кортикальных систем внутримозговой интеграции, ответственных за организацию упорядоченных системных взаимодействий биоэлектрической активности коры во фронто-окципитальном направлении обоих полушарий.

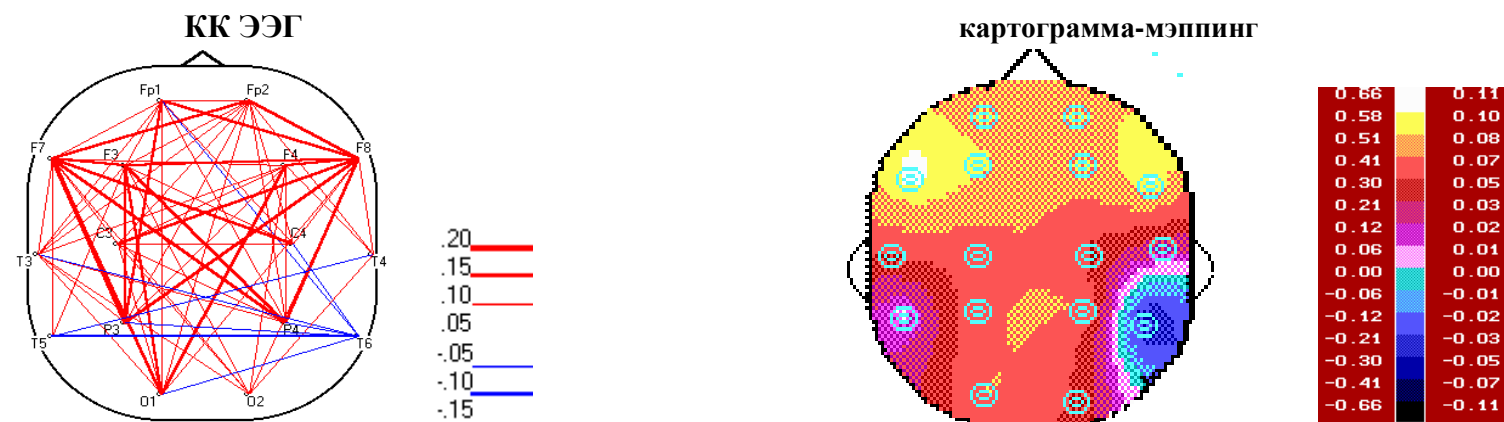
Вес III-го фактора несет информацию о вкладе комиссуральных путей и других субкортикальных структур в организацию парной деятельности больших полушарий. Для III фактора, отражающего процессы межполушарной интеграции, наибольшие изменения значений выявлены для выраженного рекуррентного депрессивного синдрома без сопутствующей тревоги и астении. Увеличение веса III-го фактора может указывать на наличие частичного нарушения процессов межполушарной интеграции

активности мозга, осуществляемых через комиссуральные пути и через билатеральные связи таламуса и других глубоких структур.

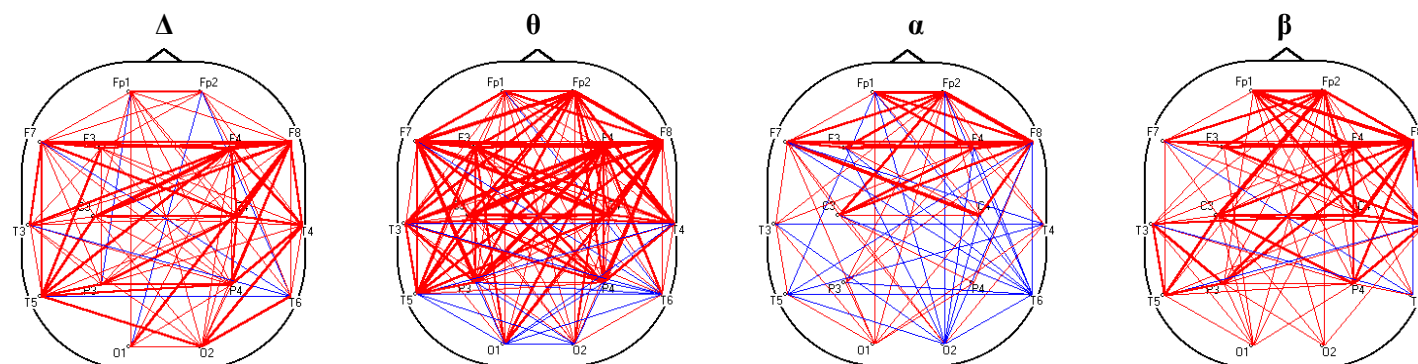
### **3. Кросскорреляционный и когерентный анализ.**

**Депрессивный синдром без выраженного проявления сопутствующей тревоги и астении.** При анализе структуры пространственной организации поля биопотенциалов коры головного мозга (по данным кросскорреляционного анализа ЭЭГ) у испытуемых пациентов из первой группы без выраженного проявления тревожного синдрома и астении с реактивными депрессивными состояниями обнаружено снижение корреляционных связей ЭЭГ в правой задне-височной области Т6 с билатерально симметричным левым задне-височным отведением Т5, левым средне-височным Т3 и левым париетальным Р3. Снижение кросскорреляций отмечено для левого лобного Fp1 и центрального С4 на своей стороне. В то время как для большинства исследованных зон коры было выявлено повышение КК ЭЭГ, с наибольшей выраженностью для связей ЭЭГ ниже-лобных отделов: это связи ЭЭГ между отведениями F7 с О1, Р3, Р4, С4 и F8 с Р3, Р4, Fp1, Fp2. Высокие значения кросс корреляций выявлены также для париетальных отделов Р3 и Р4 (Р3 с F7, Fp1, F8 и Р4 с F7, F3, F8), по сравнению с группой контроля. К этим связям следует добавить выраженное повышение кросскорреляций ниже-лобной межполушарной связи F7- F8 (рис. 5).

При сопоставлении различий и топической организации когерентных связей ЭЭГ во всех основных частотных диапазонах отмечено усиление когерентных взаимодействий ниже-лобных отделов с наибольшей выраженностью для когерентных связей в тета диапазоне. Снижение когерентных взаимодействий значительно выражено для связей в альфа диапазоне с преобладанием в правой задне-височной и окципитальной области. Следует отметить, что особенностью когерентных связей альфа диапазона является снижение взаимодействия задне-височных и окципитальных отделов с фронтальными отделами Fp1, Fp2 левого и особенно правого полушария



### Основные частотные диапазоны.



**Рис. 5. Особенности изменений пространственной структуры системного взаимодействия биопотенциалов коры больших полушарий при депрессивном расстройстве без сопутствующей тревоги и астении. Реактивное состояние (группа 1).**

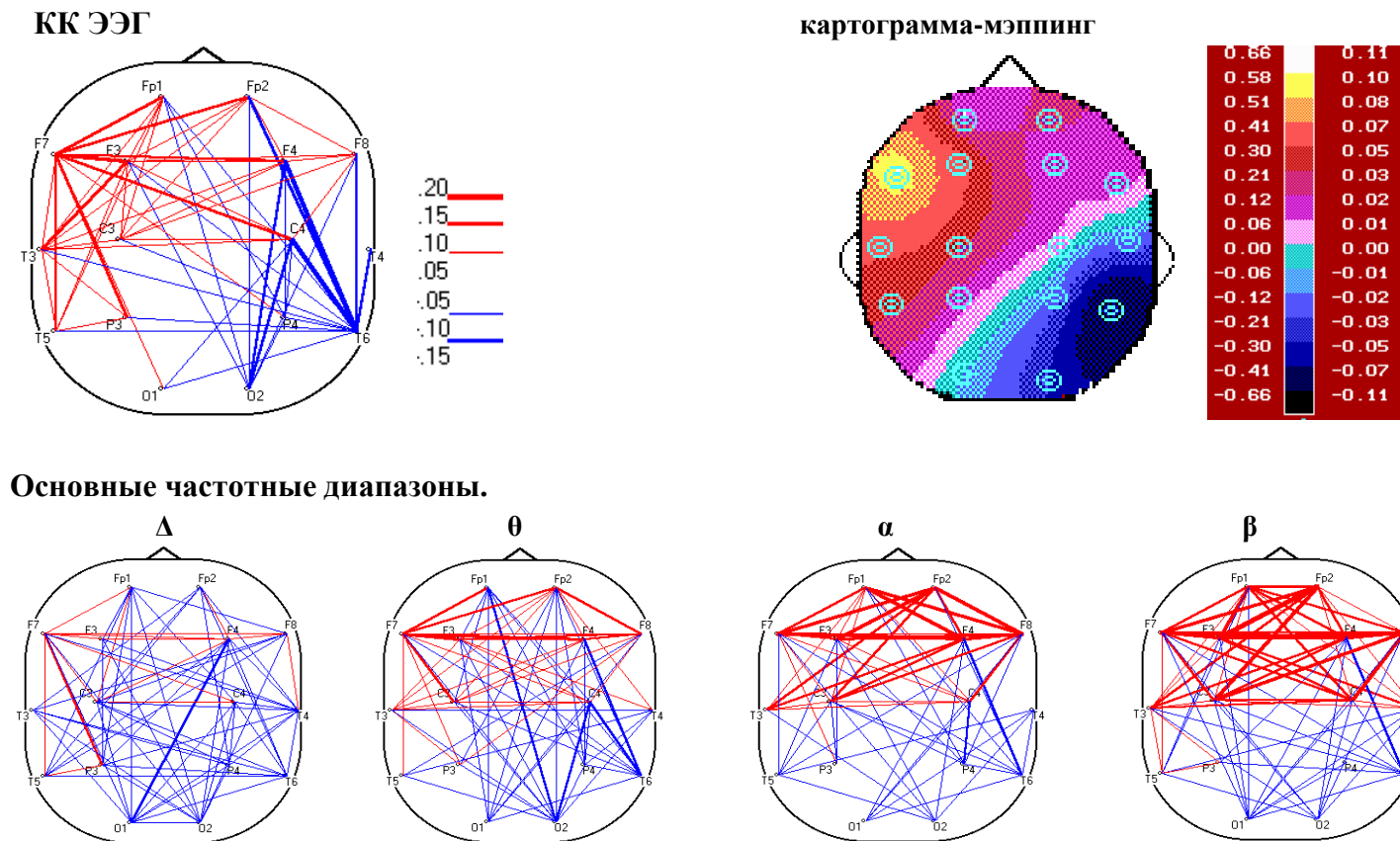
**Верхняя часть рисунка:** КК ЭЭГ – схема изменений пространственной структуры кросскорреляционных связей ЭЭГ (слева). Картограмма-мэппинг различий уровня дистантных связей ЭЭГ (по данным корреляционного анализа). На мэппингах отображены средние изменения уровней кросскорреляции ЭЭГ в 1 группе по сравнению с нормой, согласно шкале градаций (справа). **Нижняя часть рисунка:** схемы изменений когерентных связей колебаний биопотенциалов в основных частотных диапазонах ( $\Delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ). На схемах представлены достоверные изменения кросскорреляционных и когерентных связей ЭЭГ по сравнению с данными в контрольной группе, при  $p=0.05$ . Увеличению уровня этих связей соответствуют красные линии, уменьшению - синие линии, согласно шкале (в обозначениях градаций ноль целых опущен).

У испытуемых с повторяющимися депрессивными эпизодами без выраженных сопутствующих синдромов тревоги и астении, также как и в предыдущей группе, основные изменения кросскорреляционных отношений касались преимущественно правой задне-височной, окципитальной и левой ниже-лобной области. Однако, у испытуемых с повторяющимися депрессивными эпизодами снижение системного взаимодействия наблюдалось в значительно большем числе отведений и максимально проявлялось в задне-височном отведении Т6 с F4, Fr2, C4, T4 на своей стороне (наиболее высокие значения отмечены для пар Т6 - F4, Т6 - C4) и с Т3, Р3, Т5. Важно отметить, что для этой группы характерным является отчетливое снижение кросскорреляционных связей правых задне-височных и окципитальных отделов с лобными зонами коры Fr1-Fr2. Повышение КК, как и в предыдущем случае, было выявлено в левой ниже-лобной области F7 с Р3, С3, Fr1, Fr2 (наиболее высокие значения в паре F7- Р3). Высокие значения дистантных связей ЭЭГ выявлены для левого лобного отведения F3 с Т3 и Т5. По сравнению с реактивными депрессивными состояниями, у обследованных пациентов из группы с повторяющимися депрессивными расстройствами отмечается преобладание повышения левополушарных дистантных взаимодействий (рис 6).

При анализе когерентных взаимодействий, во всех частотных диапазонах, как и в предыдущей группе, отмечается повышение когерентных взаимосвязей для ниже-лобных отведений F7- F8 с наибольшей выраженностью в альфа, и особенно в бета диапазоне. По сравнению с предыдущей группой, выявлено выраженное снижение когерентных взаимодействий практически во всех частотных диапазонах ЭЭГ, максимально проявившееся в дельта диапазоне. Наиболее отчетливое снижение когерентных связей отмечено в правой задне-височной и окципитальной области в тета диапазоне. Следует отметить снижение длинных дистантных взаимодействий передне-лобных отделов коры Fr1- Fr2, особенно выраженные в дельта и тета диапазонах.

Таким образом, у испытуемых пациентов с низким уровнем тревоги и астении при депрессивном расстройстве характерным является снижение кросскорреляционных связей задне-височных, окципитальных областей правого полушария и взаимодействий передне-лобных отделов коры при повторяющихся депрессивных эпизодах. Повышение дистантных связей ЭЭГ выявлено для ниже-лобных отведений с максимальной выраженностью в левой ниже-лобной области.





**Рис. 6. Особенности изменений пространственной структуры системного взаимодействия биопотенциалов коры больших полушарий при депрессивном расстройстве без сопутствующей тревоги и астении. Реккурентное состояние (группа1).**

**Верхняя часть рисунка:** КК ЭЭГ – схема изменений пространственной структуры кросскорреляционных связей ЭЭГ (слева). Картограмма-мэппинг различий уровня дистантных связей ЭЭГ (по данным корреляционного анализа). На мэппингах отображены средние изменения уровней кросскорреляции ЭЭГ в 1 группе по сравнению с нормой, согласно шкале градаций (справа).

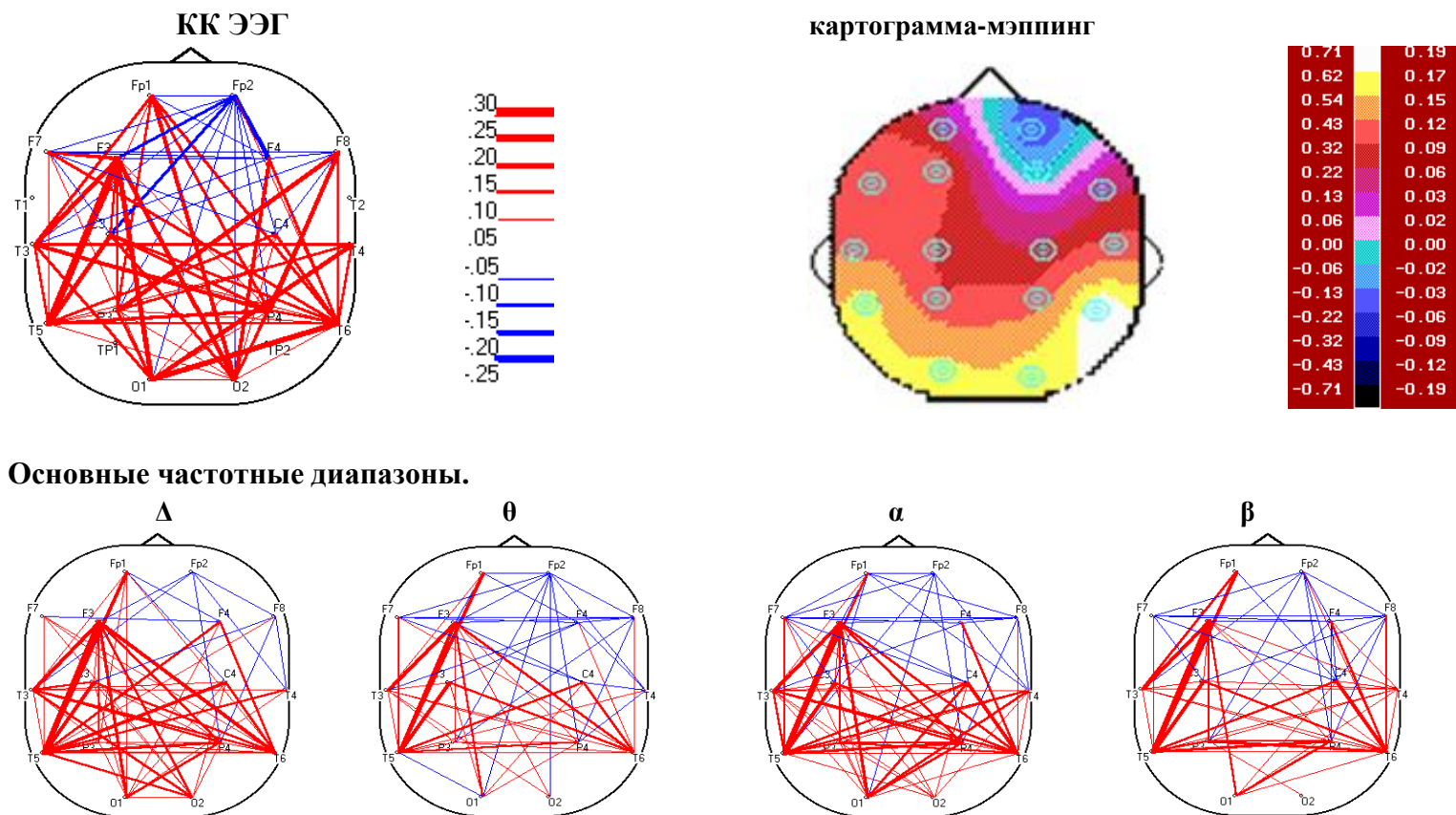
**Нижняя часть рисунка:** схемы изменений когерентных связей колебаний биопотенциалов в основных частотных диапазонах ( $\Delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ).

На схемах представлены достоверные изменения кросскорреляционных и когерентных связей ЭЭГ по сравнению с данными в контрольной группе, при  $p=0.05$ . Увеличению уровня этих связей соответствуют красные линии, уменьшению - синие линии, согласно шкале (в обозначениях градаций ноль целых опущен).

### **Депрессивный синдром с выраженным проявлением тревоги.**

Анализ пространственной организации биоэлектрической активности мозга показал, что наиболее выраженные изменения кросскорреляционных отношений ЭЭГ имели место в лобных и ниже-лобных зонах коры больших полушарий как у пациентов с реактивными депрессивными состояниями, так и с повторяющимися депрессивными эпизодами. Однако, в зависимости от характера проявления тревожного синдрома пространственная организация биоэлектрической активности коры больших полушарий имела свои особенности.

При анализе структуры пространственной организации поля биопотенциалов коры головного мозга у испытуемых пациентов из второй группы с проявлением тревоги в виде «тревожного возбуждения» с реактивными депрессивными состояниями обнаружено снижение межполушарных связей ЭЭГ преимущественно в правой лобной области (отведение Fp2 с задне-лобными F3, F4, центральными C3, C4, окципитальными O1, O2 и контрлатеральным передне-лобным отведением левого полушария Fp1), а также снижение кросскорреляций отмечено для межполушарных связей задне-лобных и ниже-лобных отведений (F3- F4 , F7- F8). Повышение КК ЭЭГ было выявлено для большинства исследованных зон коры, с наибольшей выраженностью для связей ЭЭГ задне-височных отделов обоих полушарий головного мозга (T5, T6) . Высокие КК связи также следует отметить для дистантных задне - и ниже-лобных отведений с окципитальными и задне-височными отделами обоих полушарий с наибольшей выраженностью для левого полушария (рис.7). При когерентном анализе структуры поля биопотенциалов обращает внимание выраженное нарастание когерентных связей ЭЭГ во всех частотных диапазонах в левой задне- и средне-височной области, с максимальными значениями в дельта диапазоне и в паре T5 - F3. Следует отметить нарастание межполушарных когерентных взаимодействий в бета диапазоне в задне-височных отделах обоих полушарий и внутриполушарных взаимодействий этих отделов с задне-лобными отведениями (рис.7).



**Рис. 7. Особенности изменений пространственной структуры системного взаимодействия биопотенциалов коры больших полушарий при депрессивном расстройстве в сочетании с «тревожным возбуждением». Реактивное состояние (группа 2).**

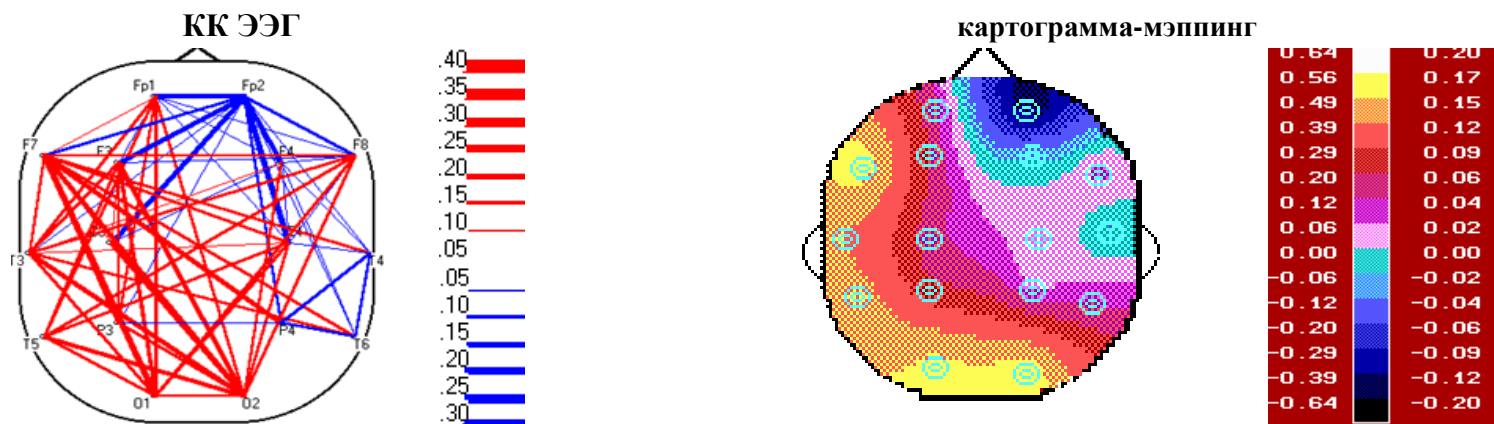
**Верхняя часть рисунка:** КК ЭЭГ – схема изменений пространственной структуры кросскорреляционных связей ЭЭГ (слева). Картограмма-мэппинг различий уровня дистантных связей ЭЭГ (по данным корреляционного анализа). На мэппингах отображены средние изменения уровней кросскорреляции ЭЭГ в 1 группе по сравнению с нормой, согласно шкале градаций (справа).

**Нижняя часть рисунка:** схемы изменений когерентных связей колебаний биопотенциалов в основных частотных диапазонах ( $\Delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ).

На схемах представлены достоверные изменения кросскорреляционных и когерентных связей ЭЭГ по сравнению с данными в контрольной группе, при  $p=0.05$ . Увеличению уровня этих связей соответствуют красные линии, уменьшению - синие линии, согласно шкале (в обозначениях градаций ноль целых опущен).

У испытуемых пациентов с повторяющимися депрессивными эпизодами выраженное снижение системного взаимодействия наблюдалось в правом лобном отведении Fp2 с Fp1, F3, C3, F7 контрлатерального полушария и с F4, F8, C4, P4 на своей стороне. Что касается левой передне-лобной области, отмечено невыраженное по численным значениям снижение взаимодействия с контрлатеральными отведениями F8, F4, C4. Также отмечалось снижение корреляционного взаимодействия правого задневисочного T6 с P4, T4. Повышение КК ЭЭГ наблюдалось для большинства отведений левого полушария с максимальными проявлениями в левой ниже-лобной области F7 с O1, O2, P4, T6, T4 и для связей правой ниже-лобной области (F8 с O1, O2, T5) (Рис.8). При когерентном анализе максимальные изменения структуры поля биоэлектрических потенциалов выявлены в дельта диапазоне: выраженное снижение когерентного взаимодействия практически для всех отведений правого полушария и повышение когерентного взаимодействия левой задне-височной области с лобными отведениями на своей стороне. По остальным частотным диапазонам отмечается снижение когерентного взаимодействия правой лобно-височной области и аналогичное нарастание когерентных взаимосвязей левой задне-височной области T5 с максимальной выраженностью значений в бета диапазоне.

Таким образом, у обследованных пациентов с проявлением тревоги в виде «тревожного возбуждения» было выявлено понижение дистантных связей ЭЭГ правой лобной области и нарастание взаимодействия левой задне-височной и ниже-лобной области со значительно большей выраженностью изменений КК ЭЭГ у испытуемых пациентов с рекуррентными депрессивными состояниями в сравнении с реактивными (Рис.8).



**Рис. 8. Особенности изменений пространственной структуры системного взаимодействия биопотенциалов коры больших полушарий при депрессивном расстройстве в сочетании с «тревожным возбуждением». Реккурентное состояние (группа 2).**

**Верхняя часть рисунка:** КК ЭЭГ – схема изменений пространственной структуры кросскорреляционных связей ЭЭГ (слева). Картограмма-мэппинг различий уровня дистантных связей ЭЭГ (по данным корреляционного анализа). На мэппингах отображены средние изменения уровней кросскорреляции ЭЭГ в 1 группе по сравнению с нормой, согласно шкале градаций (справа).

**Нижняя часть рисунка:** схемы изменений когерентных связей колебаний биопотенциалов в основных частотных диапазонах ( $\Delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ). На схемах представлены достоверные изменения кросскорреляционных и когерентных связей ЭЭГ по сравнению с данными в контрольной группе, при  $p=0.05$ .

Увеличению уровня этих связей соответствуют красные линии, уменьшению - синие линии, согласно шкале (в обозначениях градаций ноль целых опущен).

Во второй группе, где синдром тревоги проявлялся «тревожными опасениями», у обследованных пациентов с реактивными депрессивными состояниями выявлено снижение взаимосвязей левой передне-лобной области Fp1 с контрлатеральной передне-лобной областью Fp2, а также снижение дистантных взаимодействий между левой лобной областью и задними отделами левого полушария (отведения T5, T3, O1). Повышение КК отношений ЭЭГ отмечалось для ниже-лобных отведений правого и левого полушария, как для межполушарного взаимодействия (F7- F8), так и для дистантных взаимодействий с парието-окципитальными отделами обоих полушарий (рис. 9).

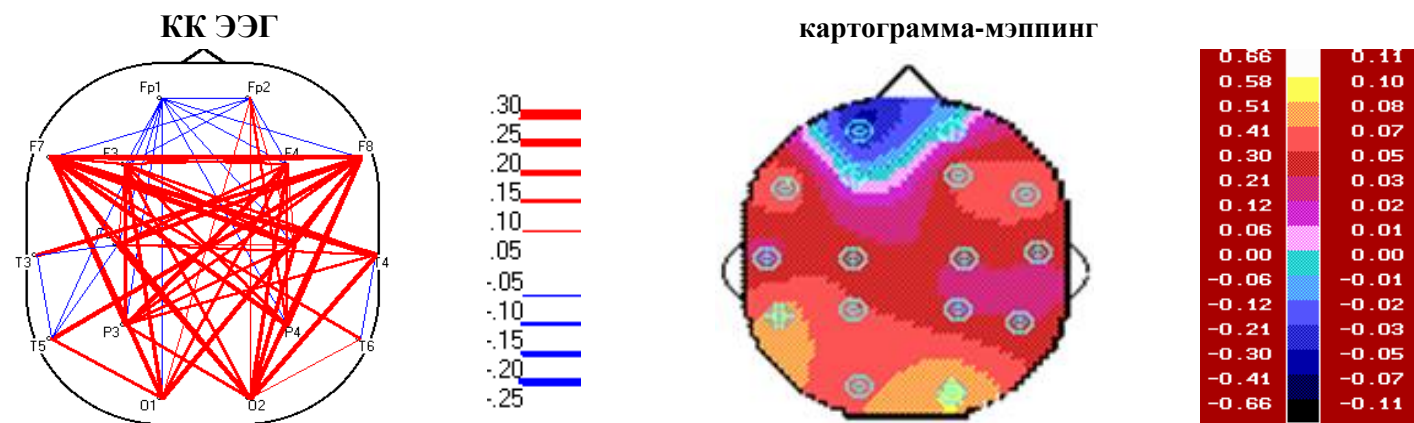
Для структуры когерентных взаимодействий характерным являлось усиление когерентных связей практически во всех частотных диапазонах для межполушарных взаимодействий ниже-лобных отделов коры с максимальной выраженностью значений в бета диапазоне. Следует отметить снижение дистантных когерентных связей в альфа диапазоне между передне-лобными отделами левого полушария и парието-окципитальными отделами обоих полушарий (рис. 9).

У испытуемых пациентов с повторяющимися депрессивными эпизодами и преобладанием «тревожных опасений» снижение биоэлектрической активности КК ЭЭГ наблюдалось в левом лобном отведении Fp1 с F3, Fp2, F4, F7. Повышение КК взаимосвязей ЭЭГ отмечены для ниже-лобных отведений F7, F8 с затылочными O1, O2 с максимальными проявлениями повышения дистантных связей справа F7 - O2. Повышение КК ЭЭГ правого ниже-лобного отведения F8 отмечено преимущественно для дистантных связей с окципитальными и парietальными отделами коры, как ипсилатерально и контрлатерально (рис.10).

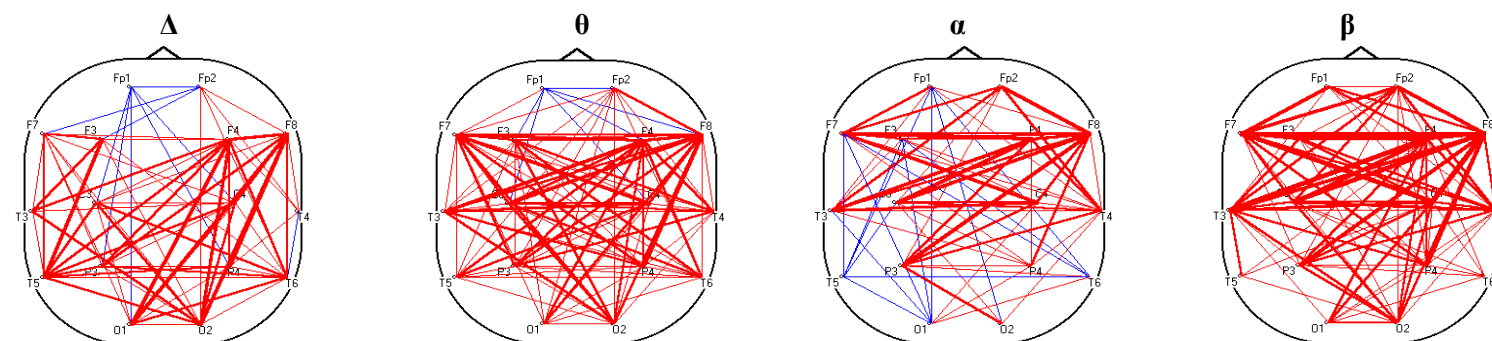
В структуре поля биопотенциалов при когерентном анализе ЭЭГ отмечается выраженное преобладание положительных когерентных связей правой нижней лобной области с большинством зон коры с преобладанием в парието-окципитальных отделах (O1, O2, P3, P4). Наибольшее снижение когерентных связей выявлено в альфа диапазоне с максимальной выраженностью для передних фронтальных отделов (Fp1, Fp2, F3, F4). Также следует отметить и снижение когерентных связей в альфа диапазоне для правой задне-височной области (рис.10).

Таким образом, у обследованных пациентов с проявлением тревоги в виде «тревожного опасения», особенностью пространственной организации биопотенциалов

кору головного мозга является снижение системного взаимодействия левой лобной области и нарастание значений КК ЭЭГ ниже-лобной области справа и со значительно большей выраженностью для рекуррентных депрессивных состояний. Наибольшие изменения при когерентном анализе отмечены для положительных когерентных связей в бета и тета диапазонах при реактивных состояниях и в дельта диапазоне при повторяющихся эпизодах депрессии. В то время как снижение когерентных взаимодействий отчетливо выявлялись в альфа диапазоне при рекуррентных состояниях.



### Основные частотные диапазоны.



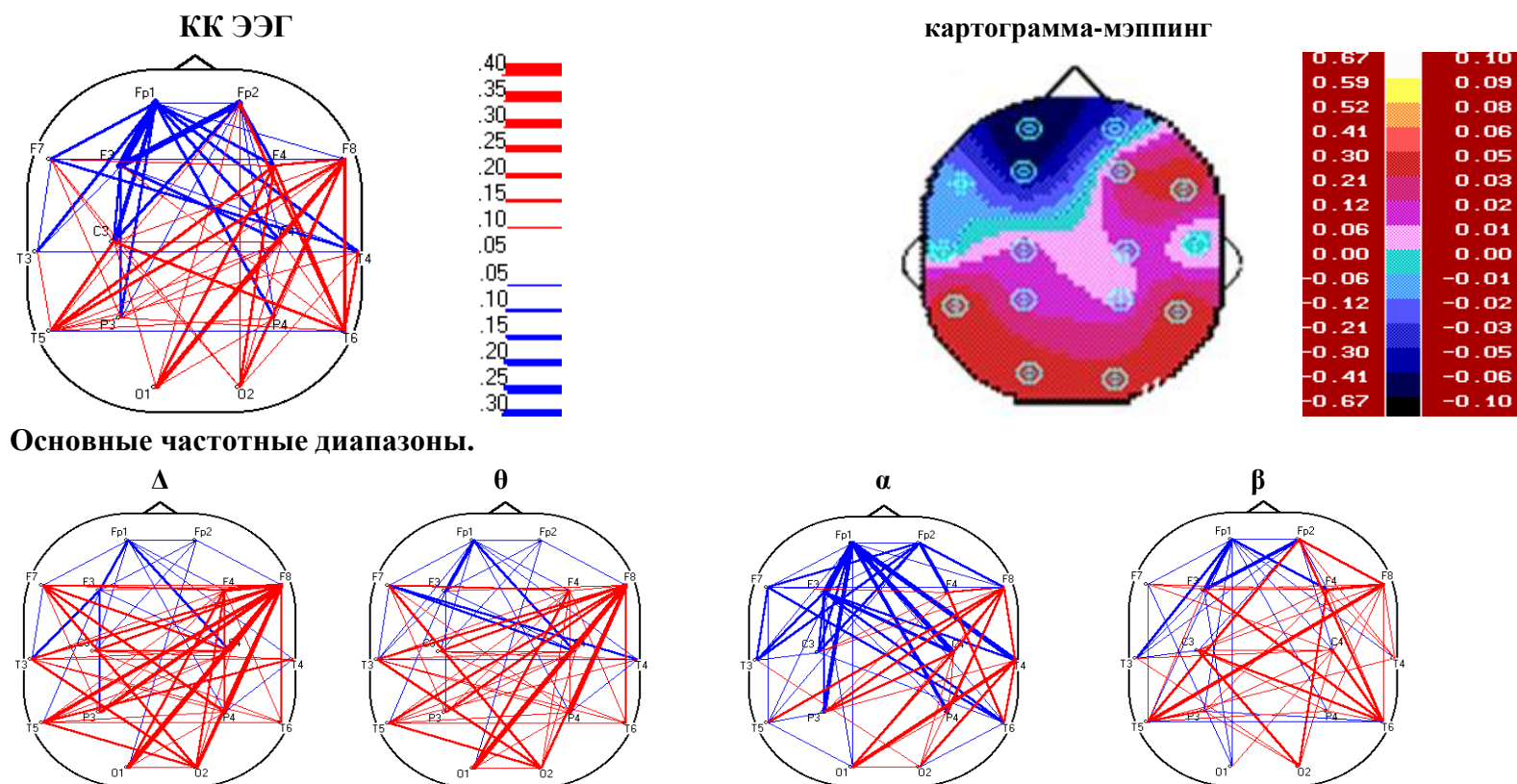
**Рис. 9. Особенности изменений пространственной структуры системного взаимодействия биопотенциалов коры больших полушарий при депрессивном расстройстве в сочетании с «тревожными опасением». Реактивное состояние (группа 2).**

**Верхняя часть рисунка:** КК ЭЭГ – схема изменений пространственной структуры кросскорреляционных связей ЭЭГ (слева). Картограмма-мэппинг различий уровня дистантных связей ЭЭГ (по данным корреляционного анализа). На мэппингах отображены средние изменения уровней кросскорреляции ЭЭГ в 1 группе по сравнению с нормой, согласно шкале градаций (справа).

**Нижняя часть рисунка:** схемы изменений когерентных связей колебаний биопотенциалов в основных частотных диапазонах ( $\Delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ).

На схемах представлены достоверные изменения кросскорреляционных и когерентных связей ЭЭГ по сравнению с данными в контрольной группе, при  $p=0.05$ . Увеличению уровня этих связей соответствуют красные линии, уменьшению – синие линии, согласно шкале (в обозначениях градаций ноль целых опущен).





**Рис. 10. Особенности изменений пространственной структуры системного взаимодействия биопотенциалов коры больших полушарий при депрессивном расстройстве в сочетании с «тревожным опасением». Реккурентное состояние (группа 2).**

**Верхняя часть рисунка:** КК ЭЭГ – схема изменений пространственной структуры кросскорреляционных связей ЭЭГ (слева). Картограмма-мэппинг различий уровня дистантных связей ЭЭГ (по данным корреляционного анализа). На мэппингах отображены средние изменения уровней кросскорреляции ЭЭГ в 1 группе по сравнению с нормой, согласно шкале градаций (справа).

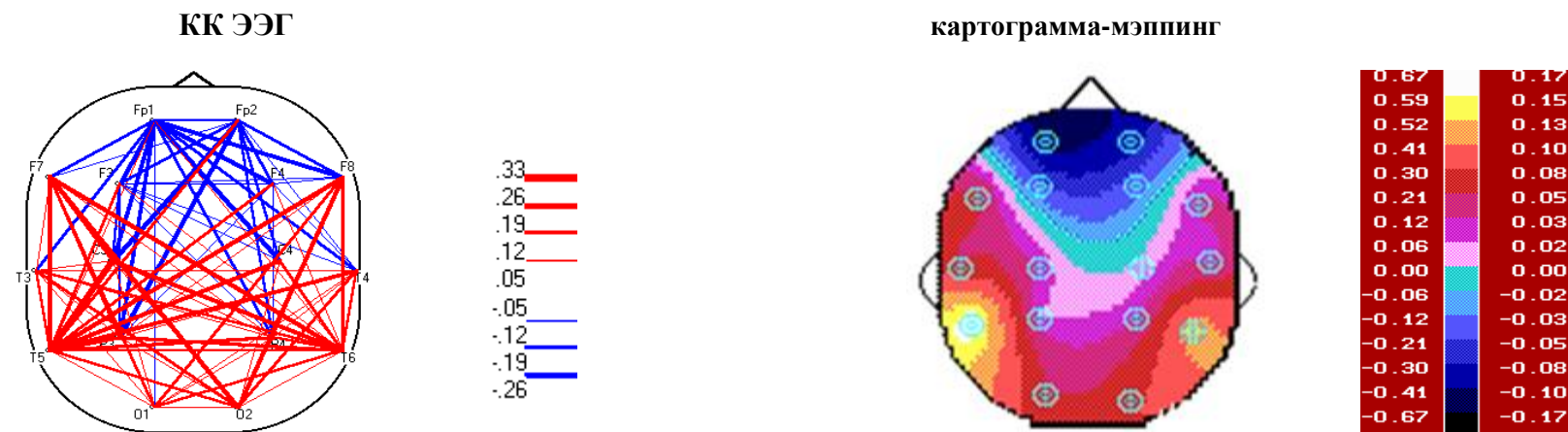
**Нижняя часть рисунка:** схемы изменений когерентных связей колебаний биопотенциалов в основных частотных диапазонах ( $\Delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ).

На схемах представлены достоверные изменения кросскорреляционных и когерентных связей ЭЭГ по сравнению с данными в контрольной группе, при  $p=0.05$ . Увеличению уровня этих связей соответствуют красные линии, уменьшению - синие линии, согласно шкале (в обозначениях градаций ноль целых опущен).

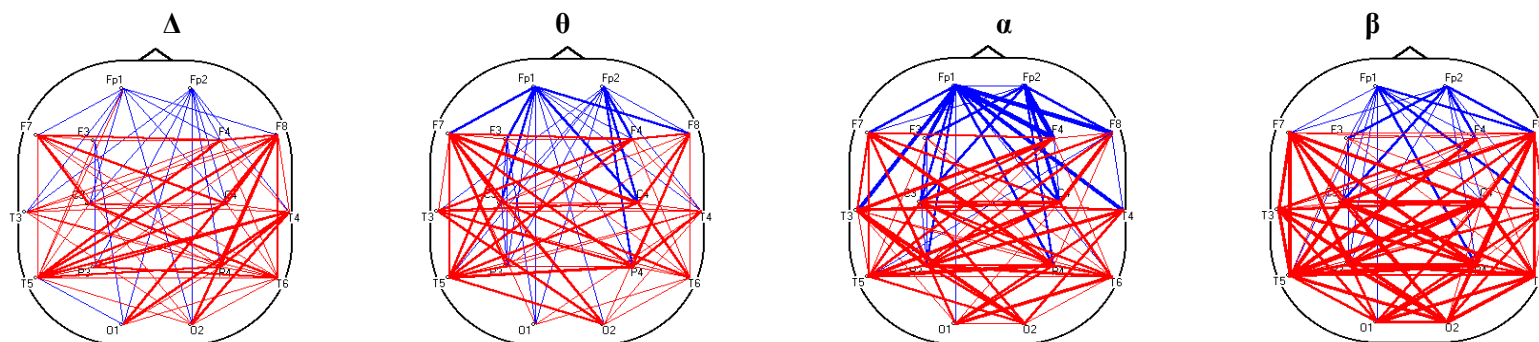
Как видно на представленном рисунке, у испытуемых пациентов в группе, где были выявлены равновысокие показатели по всем шкалам теста тревожности, изменения КК связей ЭЭГ по сравнению со здоровыми лицами отмечались как в правом, так и в левом полушарии (рис.11, 12). Особенностью группы пациентов с депрессивным синдромом и обоими вариантами проявления тревоги являлось выраженное сходство в изменении структуры поля биопотенциалов при реактивных и рекуррентных состояниях, которое также отмечалось в выраженном сходстве клинических проявлений. Для обоих состояний снижение КК взаимодействия выявлено для передне-лобных отведений Fp1-Fp2 с ниже-лобными, задне-лобными, центральными и парietальными отведениями (F7, F8, F3, F4, C3, C4, P3, P4) как контрлатерально, так и на своей стороне. Повышение кросскорреляционных взаимоотношений наблюдалось билатерально симметрично в задне-височных и окципитальных отделах T6- F3, F7, F4 и T5- F4, F8, F3, F4 (рис.11,12).

При сравнении реактивного и рекуррентного состояний, отмечается появление выраженной отрицательной КК связи между ниже-лобными отделами. Что касается взаимосвязей в основных частотных диапазонах при реактивных состояниях наиболее низкие когерентные отношения выявлены в альфа диапазоне в передне-лобных отведениях, как для внутриполушарных, так и межполушарных связей. Высокий уровень когерентного взаимодействия преобладал в бета диапазоне и максимально проявлялся для связей задне-височных и окципитальных отделов. Следует отметить и высокий уровень когерентного взаимодействия в бета диапазоне и для ниже-лобных отделов обоих полушарий. При рекуррентных депрессивных состояниях в этой группе пациентов наибольший вклад в структуру поля биопотенциалов внесли когерентные связи в тета и альфа диапазоне. Низкий уровень когерентного взаимодействия отмечался для связей передне-лобных, ниже-лобных и задне-лобных отведений как внутри, так и межполушарно. Повышение когерентных взаимодействий обнаружено также в задне-височных областях, однако в этой группе пациентов максимально проявлялись в дельта диапазоне с акцентом справа (отведении T6) (Рис.12).

Таким образом, при равновысоких проявлениях обоих типов тревоги изменения характеризовались снижением системного взаимодействия передне-лобных (Fp1, Fp2) и ниже-лобных (F7- F8) областей в обоих полушариях и повышение КК взаимоотношений билатерально симметрично в задне-височных отделах (T6, T5).



**Основные частотные диапазоны.**



**Рис. 11. Особенности изменений пространственной структуры системного взаимодействия биопотенциалов коры больших полушарий при депрессивном расстройстве в сочетании с «тревожным возбуждением» и «опасением». Реактивное состояние (группа 2).**

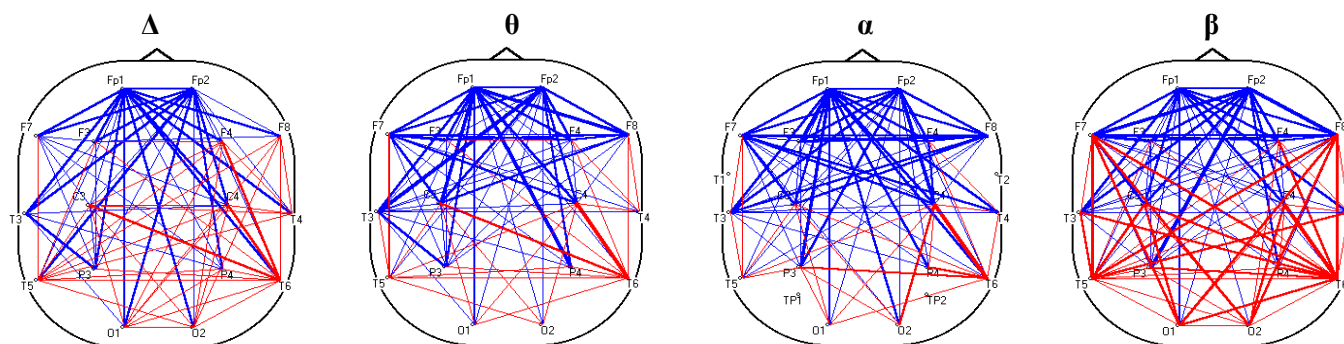
**Верхняя часть рисунка:** КК ЭЭГ – схема изменений пространственной структуры кросскорреляционных связей ЭЭГ (слева). Картограмма-мэппинг различий уровня дистантных связей ЭЭГ (по данным корреляционного анализа). На мэппингах отображены средние изменения уровней кросскорреляции ЭЭГ в 1 группе по сравнению с нормой, согласно шкале градаций (справа).

**Нижняя часть рисунка:** схемы изменений когерентных связей колебаний биопотенциалов в основных частотных диапазонах ( $\Delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ).

На схемах представлены достоверные изменения кросскорреляционных и когерентных связей ЭЭГ по сравнению с данными в контрольной группе, при  $p=0.05$ . Увеличению уровня этих связей соответствуют красные линии, уменьшению – синие линии, согласно шкале (в обозначениях градаций ноль целых опущен).



**Основные частотные диапазоны.**



**Рис. 12. Особенности изменений пространственной структуры системного взаимодействия биопотенциалов коры больших полушарий при депрессивном расстройстве с «тревожным возбуждением» и «опасением». Реккурентное состояние (группа 2).**

**Верхняя часть рисунка:** КК ЭЭГ – схема изменений пространственной структуры кросскорреляционных связей ЭЭГ (слева). Картограмма-мэппинг различий уровня дистантных связей ЭЭГ (по данным корреляционного анализа). На мэппингах отображены средние изменения уровней кросскорреляции ЭЭГ в 1 группе по сравнению с нормой, согласно шкале градаций (справа).

**Нижняя часть рисунка:** схемы изменений когерентных связей колебаний биопотенциалов в основных частотных диапазонах ( $\Delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ).

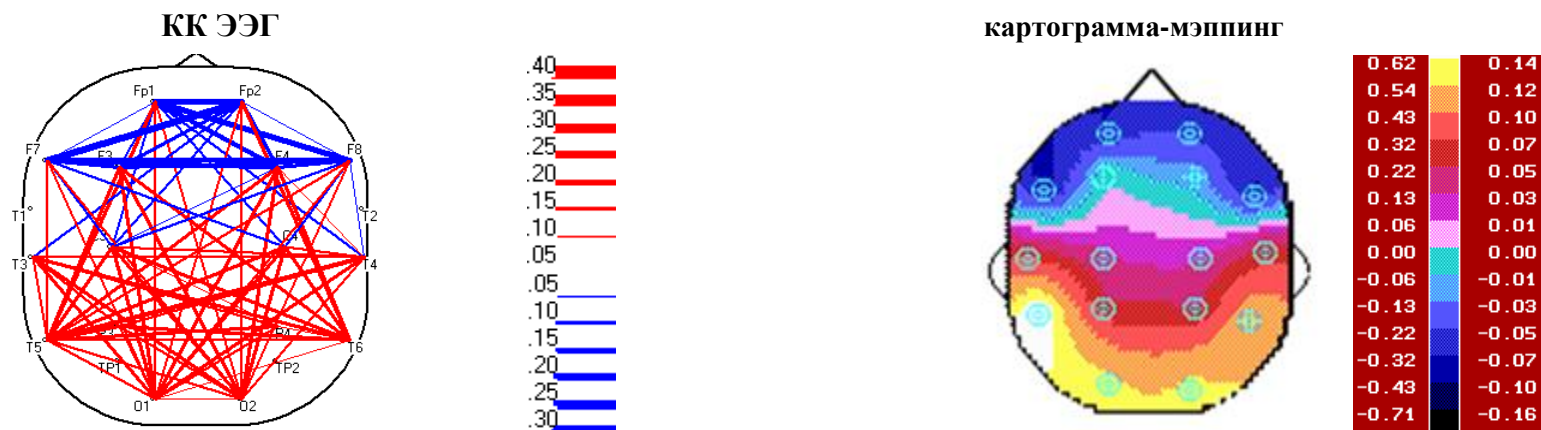
На схемах представлены достоверные изменения кросскорреляционных и когерентных связей ЭЭГ по сравнению с данными в контрольной группе, при  $p=0.05$ . Увеличению уровня этих связей соответствуют красные линии, уменьшению - синие линии, согласно шкале (в обозначениях градаций ноль целых опущен).

### **Депрессивный синдром с выраженными проявлениями астении.**

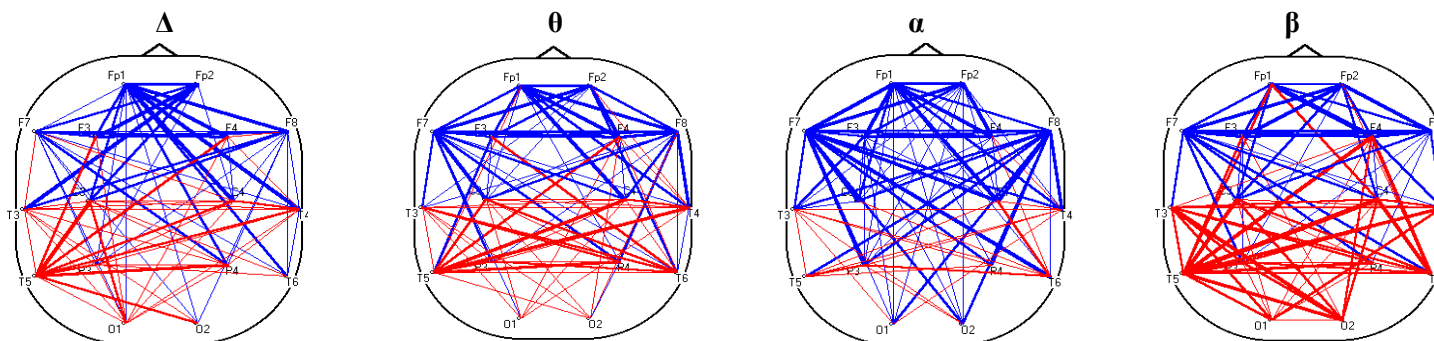
Анализ структуры пространственной организации поля биопотенциалов коры головного мозга у испытуемых пациентов третьей группы с выраженным проявлением астении показал, что выявленные изменения сопоставимы с предыдущей группой (депрессивный синдром в сочетании с обоими вариантами проявления тревожности). При реактивных состояниях снижение КК взаимодействия выявлено для межполушарных связей передне-лобных отведений Fp1-Fp2. Также снижение системного взаимодействия передне-лобных отведений Fp1-Fp2 отмечено с ниже-лобными и задне-лобными отведениями (F7, F8, F3, F4) как контрлатерально, так и на своей стороне. По сравнению с предыдущими группами, при депрессивном синдроме в сочетании с астенией наблюдалось выраженное снижение кросскорреляционных межполушарных взаимодействий ниже-лобных отведений (F7-F8). При когерентном анализе максимальные изменения структуры поля биопотенциалов выявлены в альфа диапазоне: выраженное снижение когерентного взаимодействия практически для всех отведений. Отличительной особенностью являлось снижение когерентных взаимодействий для длинных лобно-затылочных и лобно-задневисочных связей: Fp1-T5, T6 - O1, O2 и Fp2 - T5, T6, O1, O2. Снижение когерентного взаимодействия в ниже-лобных (F7-F8) с задне-височными T5, T6 отмечено для всех частотных диапазонов. Повышение кросскорреляционных и когерентных связей наблюдалось в основном для межполушарных билатерально симметричных – задне-височных (T5-T6) и средне-височных областей (T3-T4), с максимальной выраженностью в бета диапазоне (Рис.13).

При повторяющихся депрессивных эпизодах также отмечалось снижение КК взаимодействия для межполушарных связей передне-лобных отведений Fp1-Fp2, снижение системного взаимодействия передне-лобных отведений Fp1-Fp2 с ниже-лобными и задне-лобными отведениями (F7, F8, F3, F4) контрлатерально, и на своей стороне, межполушарных взаимодействий ниже-лобных отведений (F7-F8). Снижение КК взаимодействия для длинных дистантных связей передне-лобных отделов Fp1-T5, T6 O1,O2 и Fp2 - T5, T6 O1,O2 было значительно более выражено и отмечалось для когерентных взаимодействий во всех основных частотных диапазонах. Повышение кросскорреляционных и когерентных связей наблюдалось в основном также для межполушарных билатерально симметричных – задне-височных (T5-T6) и средне-височных областей (T3-T4), с максимальной выраженностью в бета диапазоне (Рис.14).

Таким образом, в группе, где депрессивный синдром сочетался с выраженными астеническими проявлениями, особенностью пространственного изменения кросскорреляционного и когерентного взаимодействия являлось снижение связей для передне-лобных (Fp1-Fp2), ниже-лобных (F7-F8) и повышение кросскорреляционных и когерентных связей в основном для межполушарных билатерально симметричных – задне-височных и средне-височных областей.



### Основные частотные диапазоны.

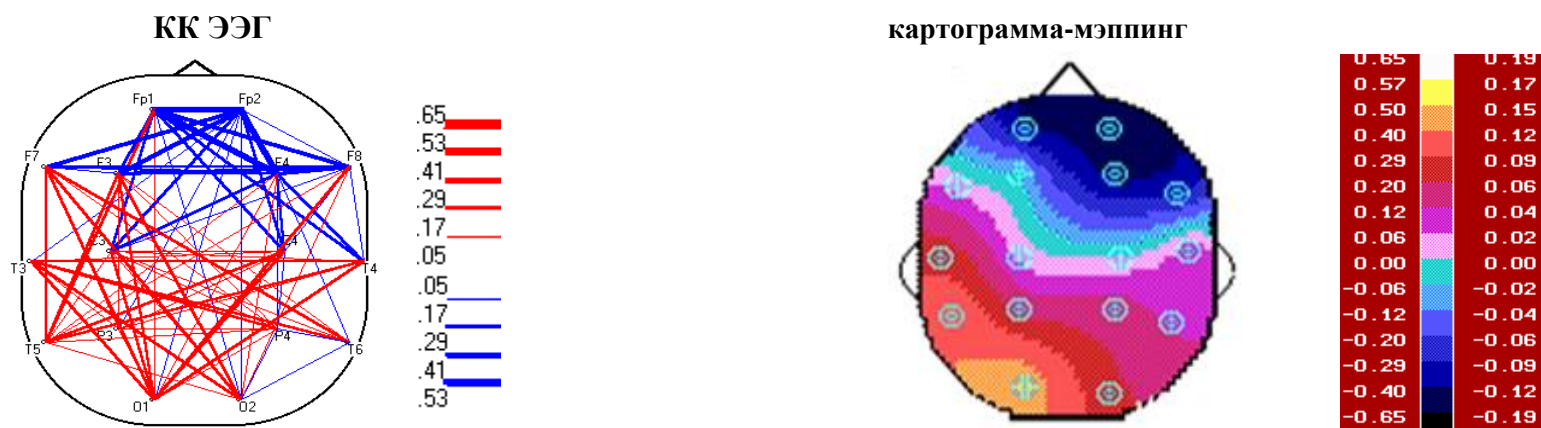


**Рис. 13. Особенности изменений пространственной структуры системного взаимодействия биопотенциалов коры больших полушарий при депрессивном расстройстве в сочетании с выраженной тревогой и астенией. Реактивное состояние (группа 3).**

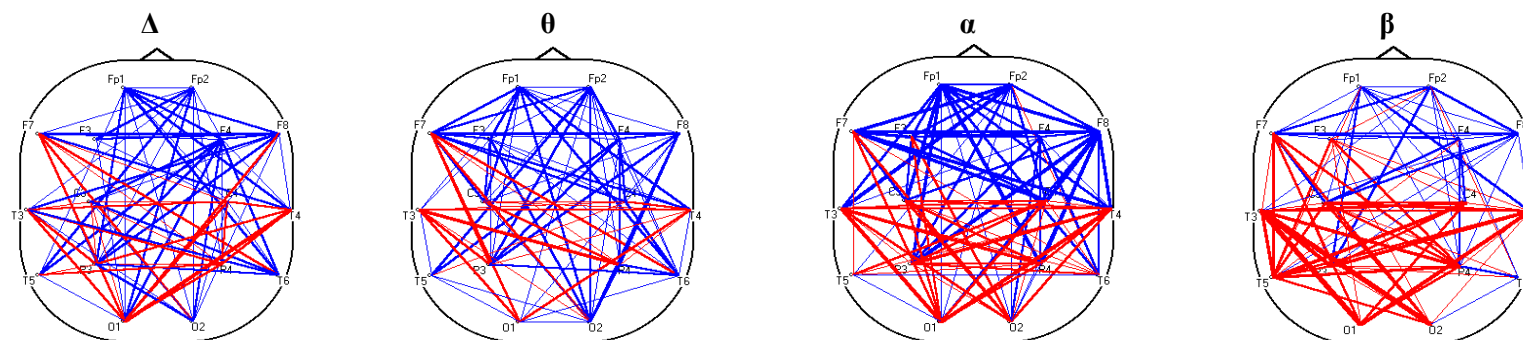
**Верхняя часть рисунка:** КК ЭЭГ – схема изменений пространственной структуры кросскорреляционных связей ЭЭГ (слева). Картограмма-мэппинг различий уровня дистантных связей ЭЭГ (по данным корреляционного анализа). На мэппингах отображены средние изменения уровней кросскорреляции ЭЭГ в 1 группе по сравнению с нормой, согласно шкале градаций (справа).

**Нижняя часть рисунка:** схемы изменений когерентных связей колебаний биопотенциалов в основных частотных диапазонах ( $\Delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ). На схемах представлены достоверные изменения кросскорреляционных и когерентных связей ЭЭГ по сравнению с данными в контрольной группе, при  $p=0.05$ . Увеличению уровня этих связей соответствуют красные линии, уменьшению - синие линии, согласно шкале (в обозначениях градаций ноль целых опущен).





### Основные частотные диапазоны.



**Рис. 14. Особенности изменений пространственной структуры системного взаимодействия биопотенциалов коры больших полушарий при депрессивном расстройстве в сочетании с тревогой и астенией. Реккурентное состояние (группа 3).**

**Верхняя часть рисунка:** КК ЭЭГ – схема изменений пространственной структуры кросскорреляционных связей ЭЭГ (слева). Картограмма-мэппинг различий уровня дистантных связей ЭЭГ (по данным корреляционного анализа). На мэппингах отображены средние изменения уровней кросскорреляции ЭЭГ в 1 группе по сравнению с нормой, согласно шкале градаций (справа).

**Нижняя часть рисунка:** схемы изменений когерентных связей колебаний биопотенциалов в основных частотных диапазонах ( $\Delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ). На схемах представлены достоверные изменения кросскорреляционных и когерентных связей ЭЭГ по сравнению с данными в контрольной группе, при  $p=0.05$ . Увеличению уровня этих связей соответствуют красные линии, уменьшению - синие линии, согласно шкале (в обозначениях градаций ноль целых опущен).



### 3. Оценка вегетативного статуса.

В первой группе обследованных пациентов со средними и высоким уровнем депрессивного расстройства, без сопутствующих синдромов тревоги и астении, характер предъявляемых жалоб был более однородным по сравнению с испытуемыми в группах 2 и 3. Наиболее часто пациенты отмечали слабость, чувство нехватки воздуха, одышку при незначительной физической нагрузке, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта (в основном склонность к запорам). Эта группа характеризовалась меньшим количеством отклонений от среднего вегетативного профиля. При этом наиболее выраженные изменения в этой группе наблюдались в точках, ассоциированных со структурами ствола мозга (точка 25) и корой головного мозга (точка 34), где зарегистрировано преобладание эрготропной активности. Избыточное вегетативное обеспечение деятельности найдено в легочной системе и поджелудочной железе, о чем свидетельствуют показатели в точках 101 (легкое) и 96 (поджелудочная железа), также отклонение от коридора нормы отмечено в точке 21 (сосуды) и в точке функционально связанной с верхними отделами кишечника (точка 89 - тонкая кишка).

Физиологических систем, имеющих недостаточное обеспечение деятельности в этой группе обследуемых не выявлено (рис. 15).

Вторая группа обследуемых с умеренным и средним уровнем депрессивного расстройства и выраженными тревожными проявлениями характеризовалась полиморфизмом изменений. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на сердцебиение, колебания артериального давления, головокружение, разнообразные алгические и другие неприятные ощущения, особенно в области сердца, дизурические расстройства, нарушения моторики ЖКТ. Избыточное вегетативное обеспечение деятельности отмечено в сердечно-сосудистой системе по данным показателей в точках 21 (сосуды) и 104 (три части туловища), мочевыделительной системе (точки 95 - почка, 92 - мочевого пузыря), печени (точка 97). Недостаточное вегетативное обеспечение деятельности выявлено для сердца (точка 100 - сердце) и структур ствола мозга (точка 25 - ствол мозга). В точках, ассоциированных со структурами гипоталамуса и гипофиза, зарегистрировано преобладание трофотропной активности деятельности (точка 28.1 - гипоталамус, точка 28 – гипофиз (Рис. 15).

Наибольшее количество отклонений от коридора нормы зарегистрировано в группе, где средний уровень депрессивного расстройства сочетается с высоким уровнем

астении. Клиника вегетативных дисфункций отличалась полиморфизмом и была представлена комбинацией всех ранее отмеченных нарушений. У пациентов этой группы также отмечалось большое количество жалоб, связанных с неприятными и болевыми ощущениями в различных областях тела. В этой группе зарегистрировано недостаточное вегетативное обеспечение деятельности в легочной системе (точка 101 - легкое), мочевыделительной (точка 95 - почка), сердце (точка 100), селезенке (точка 98). Избыточное вегетативное обеспечение выявлено для точки 25, ассоциированной со структурами ствола, для верхних отделов кишечника (точка 89 - тонкая кишка), и точки 104 (три части туловища). Для центральных структур выявлено преобладание эрготропной активности деятельности (точки 28.1-гипоталамус, 34-кора головного мозга, 28 -гипофиз). (Рис. 15).

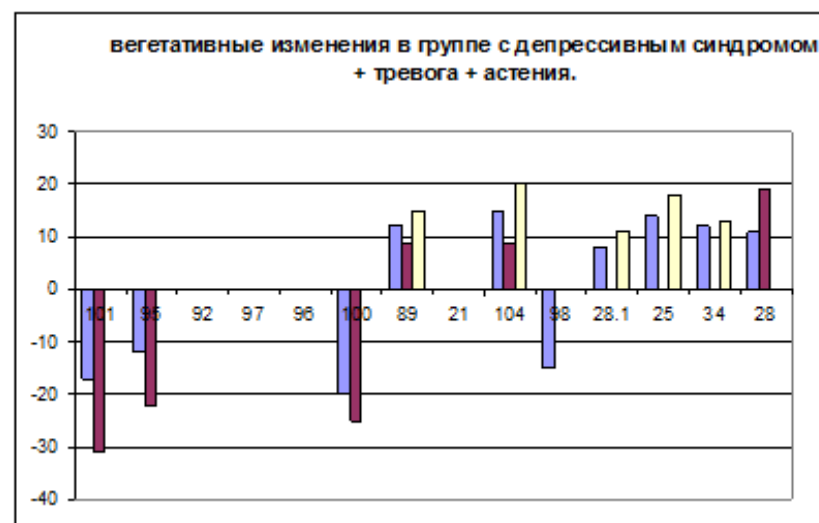
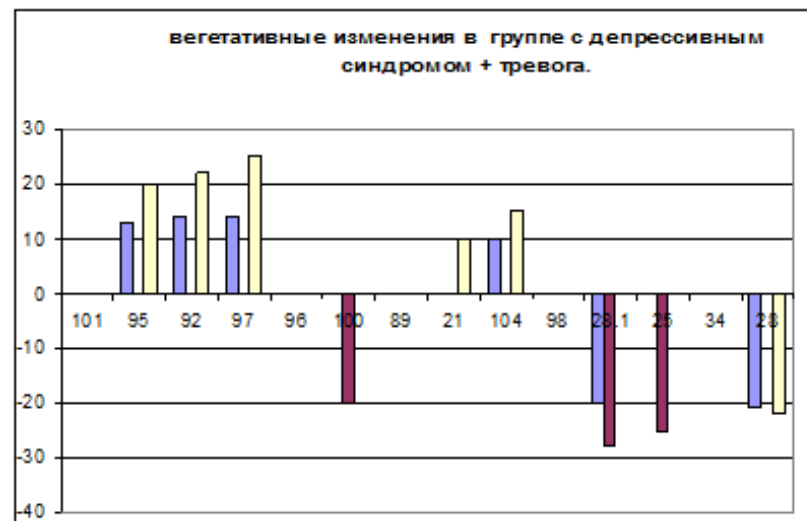
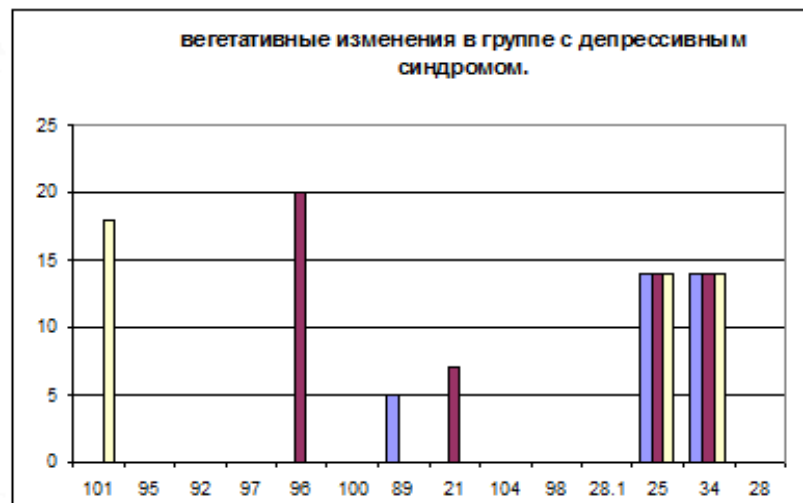


Рис.15. Показатели вегетативного статуса по группам. По оси абсцисс отмечены тестируемые аурикулярные точки (нумерация по международной системе). По оси ординат отмечены числовые значения изменений порогов холодовой чувствительности аурикулярных точек в сравнении с группой контроля.

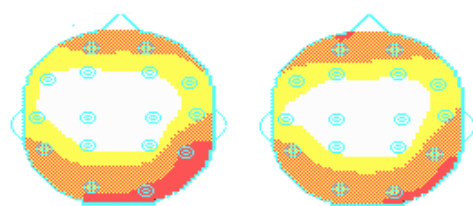
■- средние значения показателей (справа и слева), ■- средние значения показателей слева, □- средние значения показателей справа.

## **5. Динамика изменений взаимодействия биопотенциалов коры головного мозга на фоне лечения.**

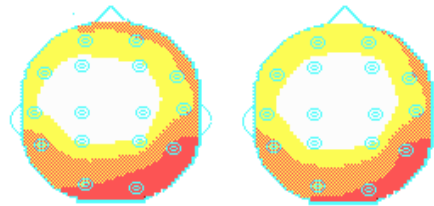
При оценке динамики изменений пространственной организации ЭЭГ в нашем исследовании в ходе лечения у всех испытуемых на фоне уменьшения депрессивной, тревожной астенической симптоматики в основном, отмечались изменения, выражающиеся в нарастании кросскорреляций преимущественно в зонах, в которых изначально было отмечено наибольшее их снижение (рис 16, примеры топограмм пациентов 1, 2, 3, 4, 7). Тем не менее, у отдельных пациентов, несмотря на сохранение общей тенденции, выявились индивидуальные особенности перестройки пространственной структуры КК ЭЭГ. Так, например, у пациентки из группы, где сопутствующая тревога проявлялась как тревожное возбуждение, наряду с нарастанием кросскорреляций в обеих лобных областях с преобладанием в правой лобной области отмечалось выраженное понижение кросскорреляций в окципитальных и задневисочных областях (рис. 16, пациентка 5). У пациента из группы с сопутствующей тревогой (обоими вариантами ее проявления), также как и в предыдущем случае, нарастание корреляционных взаимодействий в лобных областях сочеталось со снижением КК связей левой задне-височной и окципитальной области (рис. 16, пациент 6). Особенностью перестройки системного взаимодействия пациента из группы, где депрессивное расстройство сочеталось с астеническим синдромом, являлось выраженное нарастание взаимодействия окципитальных отделов наряду с повышением дистантных связей лобных областей (рис. 16, пациент 8).

Таким образом, в процессе динамики изменений кросскорреляционных связей ЭЭГ на фоне регресса клинической симптоматики у пациентов с различными вариантами депрессивного расстройства отмечались индивидуальные особенности перестройки системного взаимодействия поля биопотенциалов.

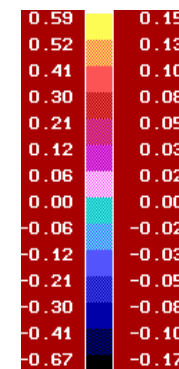
Депрессивный синдром без выраженной тревоги и астении.



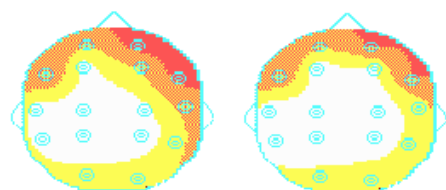
Пациент 1



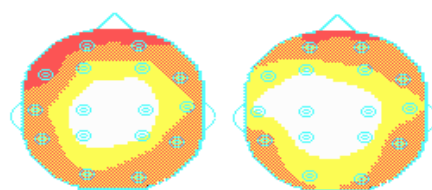
Пациент 2



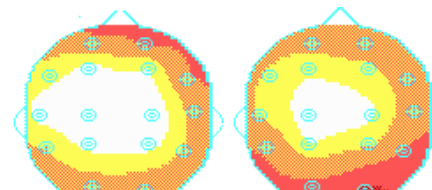
Депрессивный синдром с сопутствующей тревогой.



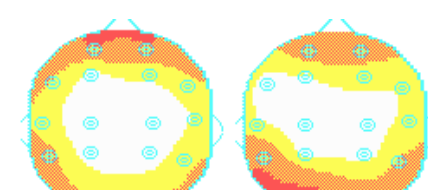
Пациент 3



Пациент 4

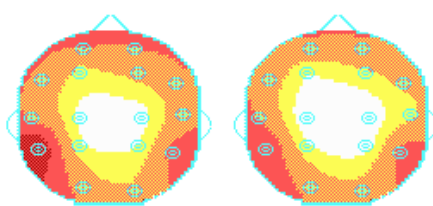


Пациент 5

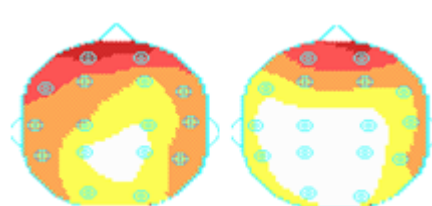


Пациент 6

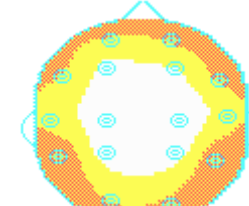
Депрессивный синдром с сопутствующей астенией.



Пациент 7



Пациент 8



Топограмма группы контроля.

Рис.16. Динамика изменений взаимодействия биопотенциалов коры головного мозга на фоне лечения.

Слева представлена топограмма пациента при поступлении, справа динамика при клиническом улучшении на фоне лечения.

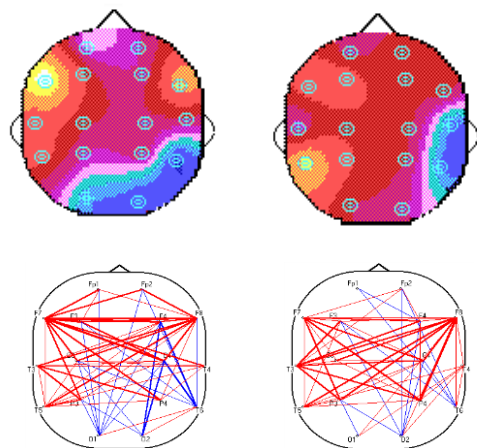
## **6. Динамика изменений структуры пространственной организации ЭЭГ при регрессе клинических проявлений у пациентов с повторяющимися депрессивными эпизодами.**

При регрессе клинических проявлений депрессивного расстройства, у пациентов с реактивными депрессивными состояниями системное взаимодействие поля биопотенциалов практически не отличалось от данных полученных в группе контроля, в то время как у обследованных пациентов с повторяющимися депрессивными эпизодами, в сравнении с группой контроля, выявлены изменения системного взаимодействия, характерные для различных вариантов протекания депрессивного расстройства (рис.17). У пациентов с депрессивным синдромом без выраженных сопутствующих проявлений тревоги и астении сохранялось снижение корреляционных взаимодействий задне-височной, париетальной и окципитальной области (отведения Т6, Р4, С4, О2) с правым передне-лобным отведением Fp2. У обследованных пациентов из группы с выраженной сопутствующей тревогой в виде «тревожного возбуждения» сохранялись снижения КК взаимодействий правой передне-лобной области Fp2 с контрлатеральным отведением Fp1, задне- лобными (F3-F4) и ниже-лобными отведениями (F7-F8). У пациентов с проявлением тревоги в виде «тревожных опасений» снижение КК связей ЭЭГ сохранялось в левой передне-лобной области Fp1, особенно с контрлатеральной задне-височной областью F4. При сравнении данных пациентов из группы с равновысокими показателями обоих вариантов проявления тревожного синдрома, на фоне выраженного нарастания кросскорреляционных взаимодействий в средне-височных и задне-височных областях коры выявлено умеренное снижение КК связей передне-лобных отделов Fp1, Fp2 с преобладанием слева. Более выраженные изменения системного взаимодействия сохранялись при обследовании пациентов с изначально выраженным сопутствующим астеническим синдромом. Сохранялось снижение системного взаимодействия передне-лобных отведений Fp1, Fp2, с преобладанием справа. Следует отметить также снижение кросскорреляционного взаимодействия по сравнению с группой контроля лобных и затылочных отделов коры (Fp1- O1, Fp2 - O2).

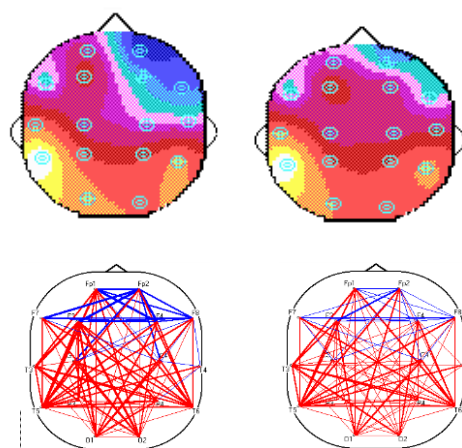
Таким образом, у испытуемых пациентов с повторяющимися эпизодами депрессии в период клинической ремиссии сохраняются изменения системного

взаимодействия в редуцированном виде, характерные для различных вариантов протекания депрессивного синдрома.

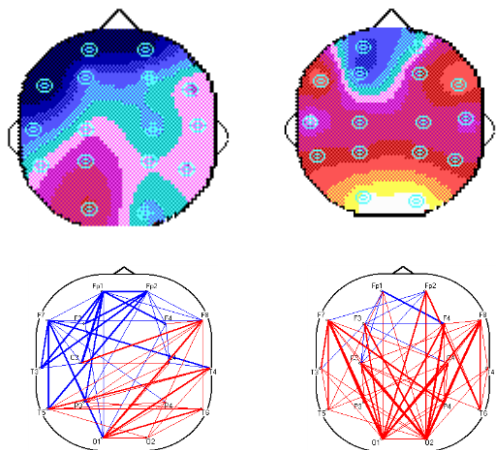
Депрессивный синдром  
без сопутствующей тревоги и астении.



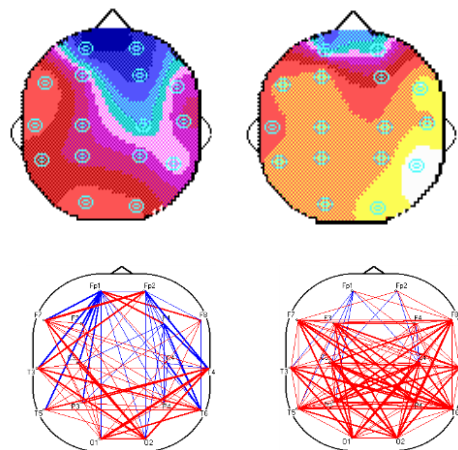
Депрессивный синдром в сочетании  
«тревожным возбуждением».



Депрессивный синдром в сочетании  
с «тревожными опасениями».



Депрессивный синдром с обоими  
вариантами проявления тревоги .



Депрессивный синдром с выраженной астенией

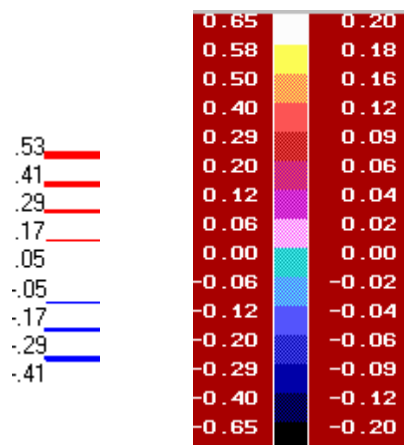
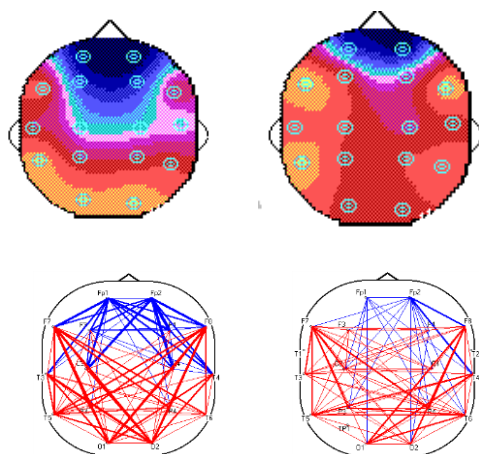


Рис.17. Динамика изменений структуры пространственной организации ЭЭГ при регрессе клинических проявлений у пациентов с повторяющимися депрессивными эпизодами. Слева расположены топограммы и кросскорреляционные матрицы в период выраженных клинических проявлений. Справа при регрессе депрессивного состояния.



## **Обсуждение результатов**

### **Депрессивное расстройство без выраженного проявления сопутствующей тревоги и астении.**

При кросскорреляционном анализе у испытуемых с депрессивным расстройством и низким уровнем показателей тревоги и астении, особенности пространственной организации связей ЭЭГ характеризовались понижением кросскорреляционных взаимодействий для задне-височных и затылочных отведений правого полушария и повышением дистантных связей ЭЭГ для ниже-лобных отведений с отчетливым преобладанием значений кросскорреляционных связей левого полушария. Кроме того, у пациентов с повторяющимися эпизодами депрессии обнаружено снижение передне-лобных дистантных взаимосвязей. По данным факторного анализа выявлено снижение системного взаимодействия височных и средне-височных отделов коры обоих полушарий, межцентральных взаимосвязей, в сочетании с повышением системного взаимодействия задне-лобных отделов коры. Наибольшее снижение когерентного взаимодействия, особенно задне-височных и затылочных областей с фронтальными отделами коры у пациентов с реактивными состояниями отмечено в альфа диапазоне, в то время как усиление когерентных связей наблюдалось в тета диапазоне. У лиц с повторяющимися депрессивными эпизодами более выраженное снижение когерентных взаимосвязей выявлено в дельта диапазоне и усиление когерентного взаимодействия в бета диапазоне.

Полученные нами данные хорошо согласуются с результатами других исследователей, проводивших психологическое тестирование для выявления структуры депрессивного расстройства и сопутствующего синдрома тревоги. Исследования мощности альфа ритма у пациентов с депрессией без тревоги, выявили изменения в окципитальных и париетальных отделах, с отчетливым преобладанием в правом полушарии. Показана более низкая активность в правой парието-окципитальной области в сравнении с левой (Bruder, Fong, Tenke et al., 1997; Heller, Etienne, Miller, 1995; Henriques, Davidson, 1990, 1991).

В нашем исследовании снижение корреляционного взаимодействия в правой парието-темпорально-окципитальной области, сочеталось с повышением кросскорреляций ниже-лобных (F7-F8) и задне-лобных отделов (F3-F4). Эти данные в определенной мере подтверждают предположение W. Heller с соавторами, о том, что степень и

интенсивность эмоционального напряжения безотносительно к его знаку, связана с активностью теменно-височных отделов правого полушария, фронтальные же асимметрии имеют большее отношение к знаку эмоций. В соответствии с этим предположением, эмоция грусти, которая проявляется отрицательным аффектом и низкой активацией должна характеризоваться повышением активности лобной области и снижением активности задних отделов коры правого полушария, в то время как переживание тревоги будет сопровождаться асимметричной активацией передних и задних отделов коры правого полушария (Heller, 1993, 1997). Выявленные разнонаправленные изменения корреляционных взаимодействий правой парието-темпоральной и окципитальной области и фронтальных зон коры у пациентов с депрессией без выраженной сопутствующей тревоги и астении могут отражать низкий уровень эмоционального напряжения в сочетании с выраженным эмоционально негативным, депрессивным состоянием.

Отмеченная нами правополушарная латерализация изменений системной организации поля биопотенциалов мозга в лобных и височных зонах, сопровождающаяся психическими и вегетативно-висцеральными нарушениями у пациентом с депрессивным синдромом, по нашему мнению, может быть обусловлена снижением активности потребностно-мотивационной сферы, принимающей участие в регуляции сложной системы компонентов потребностей в психической активности и социальном поведении. В многочисленных клинико-психологических исследованиях при депрессивных расстройствах показано преобладание в клинической картине тоскливо-подавленного настроения, умственного торможения, пессимистической оценки перспективы, тревоги (Нуллер, Михайленко, 1988), что было отмечено нами при обследовании пациентов из первой группы. В работе С.В. Мадорского (Мадорский, 1985) показано, что при нарушениях эмоциональной сферы с депрессивным настроением наблюдается дисфункция корково-миндалевидного комплекса и гиппокампа, преимущественно правого полушария. При нарушении функциональной активности структур миндалины и правой височной доли мозга у больных наблюдается тоскливая депрессия с двигательной заторможенностью. В то время как при поражении миндалевидных структур левой височной доли – тревожная депрессия с двигательным беспокойством. По мнению автора, эти различия связаны с разной направленностью мотивационных нарушений при патологии правого и левого миндалевидных комплексов и обусловлены дефицитом

информации из-за за мнестических нарушений при вовлечении в патологический процесс структур гиппокампа. Предполагается, что преобладание изменений активности медиобазальных структур правой височной области сопровождается выраженными мотивационными нарушениями и приводит к формированию «тоскливой» депрессии. Напротив, при превалировании левосторонней дисфункции корково-миндалевидного комплекса, которая сопровождается удержанием и сохранением объекта, низкой вероятностью удовлетворения из-за недостатка объема информации вызывает формирование тревожной депрессии. Наиболее выраженные изменения потребностно-мотивационной сферы связаны с ослаблением детерминирующей роли социального фактора в регуляции сложных форм поведения и деятельности. Ослабление этого фактора сопровождается снижением у лиц с депрессией социальной направленности, обусловленной недостаточной потребностью к общению и другим формам социального поведения.

Изменения когерентных взаимодействий по основным частотным диапазонам, вероятно, отражают особенности эмоциональной и когнитивной регуляции при депрессивных расстройствах. Так, В. Б. Стрелец показано, что у пациентов с депрессией отмечается общее снижение мощности всех ритмов за исключением тета ритма, где выявлено значительное повышение мощности по сравнению с группой здоровых испытуемых, что, по мнению автора, указывает на патологию эмоциональной сферы. В.Б. Стрелец отмечает, что если показатели личностной тревожности положительно связаны с бета -2 ритмом – показателем активации, депрессия связана с мощностью альфа ритма – «ритма покоя» и возможно указывает на формирование при депрессии отличных от нормы механизмов биоэлектрической регуляции эмоционального состояния (Стрелец, Голикова, 2001). Повышение мощности в тета и бета диапазоне при депрессивных состояниях отмечено и в работах других исследователей (Grin-Yatsenko, Baas, Ponomarev, Kropotov, 2009).

Выявленные особенности структуры пространственной организации биопотенциалов коры головного мозга, находятся и в соответствии с данными нейропсихологических исследований, изучавших когнитивные изменения при депрессивных расстройствах. В частности, было показано наличие визуально-пространственного дефицита и уменьшение правополушарного доминирования для невербальных стимулов у пациентов с депрессией (Liotti , Sava, Rizzolatti, Caffarra, 1991; Miller et al., 1995). J. Keller с соавторами показал,

что нарушения обработки визуально-образной информации в правой задней области (например, процесс обработки выражения лица) возникают лишь при наличии депрессии, которая не сопровождается тревожным возбуждением. J. Keller, предположил, что депрессия и тревога сопровождаются отчетливыми физиологическими, когнитивными и эмоциональными характеристиками, которые отражают активность и функции различных областей головного мозга. При использовании нейропсихологических методов исследования у пациентов с депрессивными расстройствами (тесты дихотического прослушивания, тахистоскопические методы, «chimeric faces» тест) также неоднократно было показано селективное затруднение при выполнении задач, связанных с парието-окципитальной областью правого полушария (Keller, Nitschke et al., 2000).

Данные проведенного нами исследования поддерживают гипотезу о том, что депрессия, при отсутствии существенных симптомов тревоги, ассоциируется с правосторонней парието-темпоральной гипоактивацией.

Что касается анализа вегетативных нарушений, то для пациентов этой группы пациентов, по сравнению с другими группами, отмечается более узкий спектр вегетативно-висцеральных расстройств, который ограничивался функциональными нарушениями дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта, что возможно связано с центральными изменениями в зонах коркового представительства *p.vagus*.

### **Депрессивное расстройство в сочетании с высоким уровнем тревоги.**

По результатам проведенного психологического тестирования у пациентов с депрессивными расстройствами сопутствующий синдром тревоги имел различные варианты проявления. На основании тестирования, при оценке личностной и ситуативной тревожности сформированы группы, в которых одни пациенты имели высокие показатели по уровню «эмоционального дискомфорта», другие, при общих высоких показателях тревоги, продемонстрировали высокие значения по показателю «тревожная оценка перспектив». Часть обследованных пациентов показали высокие значения как по одним, так и по другим показателям. Учитывая эти особенности, мы сопоставили данные психологического тестирования пациентов в группах с характерной для каждого пациента структурой пространственной организации биоэлектрических потенциалов коры больших полушарий. В результате такого сопоставления были выявлены особенности организации биоэлектрических потенциалов коры головного мозга, свойственные для пациентов каждой из групп. У испытуемых пациентов с проявлением тревоги в виде «тревожного возбуждения»,

особенностью пространственной структуры биопотенциалов являлось понижение дистантных связей ЭЭГ правой лобной области и нарастание взаимодействия левой задне-височной и нижне-лобной области со значительно большей выраженностью изменений КК ЭЭГ при рекуррентных депрессиях в сравнении с реактивными состояниями. Максимальные изменения когерентных взаимодействий отмечены в бета диапазоне с акцентом в левой задне-височной области. В то время как, у испытуемых пациентов из группы с проявлением тревоги в виде «тревожного опасения», пространственная организация биопотенциалов коры характеризовалась снижением дистантных взаимодействий левой лобной области и нарастанием значений КК ЭЭГ нижне-лобной области справа, со значительно большей выраженностью при рекуррентных состояниях. Наибольшие изменения при когерентном анализе отмечены для положительных когерентных связей в бета и тета диапазонах при реактивных состояниях, в дельта диапазоне при рекуррентных эпизодах. Снижение когерентных взаимодействий отчетливо выявлялись в альфа диапазоне, как при реактивных, так и рекуррентных состояниях. При равновысоких проявлениях обоих типов тревоги изменения межрегионального взаимодействия лобной и нижне-лобной областей отмечались в обоих полушариях. Что касается взаимосвязей в основных частотных диапазонах, наиболее низкие когерентные отношения выявлены в альфа и тета диапазоне, высокий уровень когерентного взаимодействия преобладал в бета диапазоне и максимально проявлялся для связей задне-височных и затылочных отделов коры. При факторном анализе отмечалось уменьшение системного взаимодействия передне-лобных и задне-лобных отделов головного мозга, что максимально отмечено для «тревожного возбуждения» и обоих вариантов проявления тревожности. Особенностью группы с высокими показателями тревоги являлось выраженное повышение синхронизирующих влияний на задние отделы коры больших полушарий со стороны неспецифических структур каудальных отделов ствола мозга (высокие значения I фактора) также с максимальной выраженностью для «тревожного возбуждения» и обоих вариантов проявления тревожности.

В нашем исследовании, изменения структуры пространственной организации биопотенциалов коры головного мозга у пациентов с выраженной сопутствующей тревогой отмечены как для правой, так и для левой лобной области и зависели от варианта проявления тревоги. Ранее в ряде работ показана существенная связь лобных и

височных областей с реализацией аффективно-эмоциональных реакций. Согласно литературным данным, проявление ЭЭГ коррелятов тревоги в виде повышения спектральной мощности в диапазонах бета и тета ритмов и снижение спектральной мощности альфа ритма в основном связано с правой лобно-височной областью (Стрелец, Данилова, Корнилова, 1997; Coan, Allen, 2004). В.Б. Стрелец выявлено наличие устойчивого очага бета- 2 активности в правой лобной области при высоком уровне реактивной тревоги (Стрелец, Данилова, Корнилова, 1997). Высокие значения спектральной плотности бета активности, особенно в правом полушарии и увеличение спектральной плотности альфа диапазона с локализацией преимущественно в затылочных зонах слева отмечены А.Ф. Изнак (Изнак, 2007). Однако в части исследований выявлены изменения спектральной мощности в тета и альфа диапазонах и в левой лобно-височной области у пациентов с высоким уровнем личностной тревоги (Афтанас, 2000; Heller, 1993). По нашему мнению, различия в данных ЭЭГ при исследовании депрессии происходят из-за высокой коморбидности депрессивных расстройств с тревогой и неоднородности проявления синдрома тревоги. Полученные изменения пространственной организации биопотенциалов коры у пациентов с выраженной сопутствующей тревогой поддерживают предположение W. Heller (Heller, 1993) о том, что ЭЭГ изменения при депрессивном синдроме, сопряженном с тревогой, связаны не только с наличием тревоги, но и с различными вариантами ее проявления. Согласно мнению Heller W., проявления тревожности качественно различны: она выделяет два типа тревожности - «тревожное возбуждение» связанное с правым полушарием и «тревожные опасения», проявления которых связывают с левым полушарием (Heller, 1993). Изменения во фронтальных отделах коры в зависимости от формы проявления тревоги при депрессивном расстройстве отмечены и в исследованиях D. Mathersul. При анализе мощности альфа ритма, выявлена правосторонняя фронтальная латерализация при «arousal» и левосторонняя фронтальная и правая парието-темпоральная при тревожных опасениях (Mathersul, Williams, Hopkinson, Kemp, 2008).

Выявленные нами особенности структуры пространственной организации биопотенциалов у пациентов с выраженным сопутствующим синдромом тревоги хорошо согласуются с данными полученными при использовании методов нейровизуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ). A. S. Engels, изучая изменения активации коры у

пациентов с депрессией выявила преобладание правосторонних изменений в дорсолатеральной префронтальной коре. Однако, как отмечает автор, преобладание правополушарных изменений отчетливо появилась только тогда, когда сопутствующее «тревожное возбуждение» было высоким, а «тревожное опасение» низким или отсутствовало. Авторы исследования заключили, что асимметрии нейрональной активности в состоянии покоя наблюдаемые при депрессивных расстройствах, зависят от уровня сопутствующего беспокойства и характера его проявления. Тем не менее, было отмечено, что исследования, использующие методы нейровизуализации очень редко включают точные тесты латеральности изучаемого феномена, и по мнению автора изучение кортикальных процессов не может сводиться к выведению латерального паттерна, простому наличию или отсутствию активации в любом полушарии (Engels, Heller, Spielberg et al., 2010).

Таким образом, полученные в нашем исследовании различия в перестройке системной организации префронтальной коры у пациентов с сопутствующей тревогой могут отражать варианты проявления тревожного синдрома у пациентов с депрессией. Выраженность изменений взаимодействия биопотенциалов коры головного мозга зависит от интенсивности сопутствующей тревоги и длительности ее проявления, что отчетливо проявляется при сравнении с группой пациентов с повторяющимися эпизодами депрессии и имеющими длительный анамнез расстройства.

Анализ структуры корреляционных и когерентных связей у пациентов с выраженным проявлением синдрома тревоги показал снижение взаимодействий передне-лобных отделов коры как для коротких ипси и контрлатеральных взаимодействий, так и для длинных внутриполушарных связей с париетальными, задневисочными и окципитальными отделами. Согласно литературным данным, взаимосвязь префронтальных и задних областей коры участвует в регуляции негативных эмоциональных реакций. Предполагается, что фронто-париетальная контрольная система интегрирует информацию от окружающей среды в сравнении с потенциально конкурирующими внутренними и наружно-ориентированными процессами. Экспериментально показано, что повышение префронтально-постериальной когерентности может указывать на адаптивный регуляторный процесс, не позволяющий эмоционально пострадать, в то время как не выраженное префронтально – постериальное взаимодействие может поддерживать эмоционально негативное состояние (Reiser,

Schulter, Weiss, Fink, Rominger, Papousek, 2012). По нашему мнению понижения корреляционных и когерентных взаимодействий в префронтальной коре у пациентов депрессией и выраженной тревогой, может отражать не только типы сопутствующей тревоги, но и особенности обработки эмоциональной информации (когнитивных стилей). Так, у пациентов с проявлением тревоги в виде «тревожного возбуждения» в клинической картине отмечалась глубокая вовлеченность в эмоциональные переживания, яркие эмоциональные реакции при описании жалоб в сочетании с широким спектром вегетативно-висцеральных расстройств. У пациентов с депрессивным синдромом в сочетании с «тревожными опасениями» было больше характерно проявление печали, персервативное мышление о будущей неопределенности и потенциальных угрозах. Таким образом, особенности клинических проявлений и выявленные изменения префронтально-пастериальных кортикальных взаимодействий у пациентов с депрессивными расстройствами, особенно в сочетании с тревогой могут отражать пониженный контроль за входящей эмоциональной информацией и, следовательно, более сильное и длительно продолжающееся измененное функциональное состояние.

Результаты оценки когерентности подтверждают данные литературы о взаимосвязи синдрома тревоги и усиления когерентного взаимодействия в бета и тета диапазоне. Так, Ю.В. Украинцева и Н.М. Русалова при исследовании лиц с высоким уровнем тревожности, пришли к выводу, что для них характерен плохо выраженный альфа ритм и высокий уровень спектральной мощности бета и тета активности, увеличение когерентности в тета и бета диапазонах (Украинцева, Русалова, 2004). Обращает внимание выраженное снижение когерентного взаимодействия в дельта и тета диапазоне при рекуррентных состояниях сопровождающихся тревожным возбуждением. В работе Л.И. Афтанас показано, что изменение когерентных взаимодействий в тета и дельта диапазонах в теменно-височно-затылочных отделах коры правого полушария отражает мотивационную значимость эмоциональной информации для индивида (Афтанас, 2000), что по нашему мнению в данном случае, подчеркивает предрасположенность к глубокой вовлеченности в эмоциональные переживания при предъявлении негативной информации у пациентов этой группы.

При рассмотрении особенностей структуры поля биопотенциалов у депрессивных пациентов с выраженной тревогой выявлено, что повышение КК взаимосвязей отчетливо проявлялись для обоих задне-височных отведений при реактивных



состояниях и для левого задне-височного отведения при рекуррентном расстройстве. В отличие от пациентов 1 группы, без выраженного проявления тревоги, в 2 группе с проявлениями тревоги в виде «тревожного возбуждения» при реактивных состояниях отмечается повышение значений КК ЭЭГ и когерентного взаимодействия во всех диапазонах в правой задне-височной области (Т6), что вероятно отражает высокий уровень эмоционального напряжения при этом варианте проявления тревоги. По нашему мнению возрастание положительных кросскорреляционных и когерентных связей задневисочных отведений (Т5,Т6) наиболее отчетливо проявляющиеся по когерентности в дельта и бета диапазонах, также возможно связано с выраженным повышением вегетативного тонуса, который ассоциируется с доминированием возбуждения в задне-височных отделах коры. По данным литературы именно эта область имеет развитые связи со структурами промежуточного мозга и именно от нее зависит выход эмоционального напряжения на вегетативные функции, проявляясь изменениями в сердечно-сосудистой системе, изменении уровня секреции кортизола (Heller 1993, 1997).

Действительно, для этой группы пациентов по нашим данным отмечен широкий спектр вегетативно-висцеральных нарушений с преобладанием изменений в сердечно-сосудистой системе и большое количество разнообразных алгических жалоб. Следует отметить в этой группе наиболее высокие значения, как КК, так и когерентных взаимодействий между левым задне-лобным отведением F3 и задне-височным Т5, что можно рассматривать как увеличение активности АСС, участвующей в эмоционально-вегетативном ответе. Выраженные изменения взаимодействия в задне-височных областях также могут быть связаны и с особенностями восприятия вербальной информации у индивидов с высокой тревожностью. Н.Е. Свидерская при сравнении ЭЭГ коррелятов тревожности у человека и животных показала, что максимальные межгрупповые различия проявляются именно в парието-темпоральных областях. Усиление активности левых парието-темпоральных зон проявляется в качестве признака межгрупповых различий даже более отчетливо, чем правых. По мнению Н.Е. Свидерской этот факт можно объяснить тем, что тревожность у человека провоцируется преимущественно вербальной информацией. В связи с этим, представляется закономерным, что важную роль в нейропсихологической структуре тревожности у человека играет область, функцией которой является восприятие и переработка

вербальных стимулов. Это предположение подтверждают данные исследований, показавшие, что при патологии левых парието-темпоральных зон, ведущим признаком эмоциональных сдвигов является тревога с тенденцией к сочетанному нарушению вербального мышления, в то время как поражение гомологичной зоны правого полушария различные эмоциональные нарушения (тоска, страх) на фоне выраженных вегетативных сдвигов (Свидерская, Прудников, Антонов, 2001).

При сравнении с пациентами с тревогой в виде «тревожных опасений» отмечается несколько иная структура связей с высокими корреляционными и когерентными взаимоотношениями. Максимально высокие значения отмечались для нижне-лобных отделов коры с преобладанием справа (F7-F8), в то время как корреляционные и когерентные отношения задне-височных областей были менее выражены. По литературным данным в условиях реализации стресс реакции существуют реципрокные отношения между левой и правой префронтальной корой: левая оказывает подавляющее действие на правую (Sullivan, Gratton, 1999). Адекватной стресс реактивности способствует преобладание левой субгенуальной префронтальной коры (Mayberg, Liotti, Brannan et al., 1999). Преобладание активности правой субгенуальной префронтальной коры связывают с высокой активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и выраженным вегетативным ответом. По нашему мнению, структура пространственной организации биопотенциалов у пациентов с «тревожным возбуждением» и «тревожными опасениями» вероятно, отражает особенности клинических проявлений видов тревожности: преобладание высокого эмоционального напряжения и выраженного вегетативного ответа при «тревожном возбуждении» и менее выраженные эмоционально - аффективные и вегетативные проявлениями при «тревожных опасениях».

При высоких значениях обоих видов тревожности структурная организация поля биопотенциалов включала паттерны биоэлектрической активности, характерные как для одной, так и другой подгрупп с доминированием особенностей структуры биопотенциалов, свойственной для «тревожного возбуждения», что проявлялось более широким спектром жалоб и вегетативно-висцеральных расстройств. Также у пациентов этой подгруппы при рекуррентных состояниях, в отличие от всех предыдущих описанных функциональных состояний, выявлено снижение взаимодействия между нижне-лобными областями (F7-F8). Как было отмечено ранее повышение КК

отношений в области проекции субгенуальной коры (F7-F8) может отражать реципрокное подавление активности системы стресса в условиях реактивного состояния, с последующим снижением высоких коррелятивных взаимодействий в состоянии затянувшегося хронического психоэмоционального напряжения при рекуррентных расстройствах. По нашему мнению, с учетом литературных данных, снижение взаимодействия этих областей в условиях длительного психоэмоционального стресса может отражать истощение адаптивных ресурсов и выраженное снижение устойчивости к стрессу. Длительные повторяющиеся депрессивные состояния, в сочетании с выраженной тревогой, проявлялись не только широким спектром вегетативно-висцеральных дисфункций, но и когнитивными нарушениями, что отчетливо наблюдалось при формировании астенического синдрома.

### **Депрессивный синдром в сочетании с тревогой и астенией.**

В группе где депрессивный синдром сочетался с выраженными астеническими проявлениями, выявленные изменения пространственной организации биопотенциалов коры сопоставимы с предыдущей группой (депрессивный синдром в сочетании с обоими вариантами проявления тревожности) - наблюдалось снижение кросскорреляционных и когерентных связей для передне-лобных (Fp1-Fp2), ниже-лобных (F7-F8) областей и повышение взаимодействий в основном для межполушарных билатерально симметричных – задне-височных и средне-височных областей. Как и предыдущей группе, отмечалось снижение взаимодействия передне-лобных областей (Fp1-Fp2) для коротких ипси- и контрлатеральных и длинных внутриполушарных связей с париетальными, задневисочными и окципитальными отделами, наиболее отчетливо проявляющихся в дельта и альфа диапазоне, что у пациентов этой группы также вероятно отражает дисфункцию префронтально-постериальных кортикальных взаимодействий при эмоциональном ответе, пониженный контроль за входящей эмоциональной информацией, глубокую вовлеченность и устойчивость измененного функционального состояния. В нашем исследовании при доминировании астенического синдрома у пациентов с депрессивным расстройством, при кросскорреляционном и когерентном анализе наблюдалось выраженное снижение межполушарного взаимодействия ниже-лобных отделов коры (F7-F8), проявляющееся во всех основных частотных диапазонах. При факторном анализе отмечалось снижение межполушарного взаимодействия ниже-лобных отделов коры, а также наиболее выраженное по

сравнению с предыдущими группами снижение внутри- и межполушарного системного взаимодействия билатерально-симметричных отделов обоих полушарий передне- и задне-лобных отделов коры. Существенное уменьшение веса II-го фактора в этой группе (табл. 1), указывает на значительную дисфункцию в деятельности ассоциативных таламо-кортикальных систем внутримозговой интеграции, ответственных за организацию упорядоченных системных взаимодействий биоэлектрической активности коры во фронто-окципитальном направлении обоих полушарий. Как и в предыдущей группе, при выраженном астеническом синдроме отмечалось повышение синхронизирующих влияний на задние отделы коры больших полушарий со стороны неспецифических структур каудальных отделов ствола мозга. По нашему мнению, эти данные могут отражать истощение адаптивных механизмов стресс реакции и выраженное снижение устойчивости к стрессу, характерное для астенических состояний.

Отличительной особенностью группы пациентов с депрессивным синдромом и высокими показателями астении являлось выраженное снижение, как при реактивных, так и при рекуррентных состояниях в дельта, тета и альфа диапазонах взаимодействия левой лобной и правой задневисочной областей (Fp1-T6). По нашему мнению снижение взаимодействия этих областей коры головного мозга может отражать изменения когнитивных функций у пациентов с выраженным астеническим синдромом, что проявлялось как в жалобах пациентов, так и при психофизиологическом тестировании. В процессе клинического обследования было проведено тестирование испытуемых пациентов с целью оценки уровня селективного внимания. Тестирование показало, что у пациентов с астеническим синдромом существенно увеличен латентный период двигательной реакции при распознавании искомого символа ( $490.5 \pm 2.4$  при норме  $389 \pm 2.1$ ), а также увеличено количество пропусков определяемого символа (2.8 при норме 0) и количество ложных реакций (2.4 при норме 0) по сравнению с контрольной группой. При сравнении с предыдущей группой, в которой также были выявлены значительные когнитивные нарушения, у испытуемых с выраженной тревогой отмечалось большое количество пропусков определяемого символа и ложных реакций, однако только у испытуемых с астенией выявлено значительное увеличение латентного периода двигательной реакции при распознавании искомого символа. Полученные результаты подтверждают мнения других авторов об особой роли двух фокусов

активности в коре - передних областей левого и задних областей правого полушарий. Как известно, они относятся к ассоциативным центрам, роль которых показана в работах А. Р. Лурии (Лурия, 1969). При анализе распределения кросскорреляционных связей Н.Е. Свидерская с соавторами пришла к выводу, что наибольшая их концентрация в состоянии покоя человека регистрируется именно в этих областях. Дальнейшие исследования различных моделей психической деятельности человека привели к выделению категории «когнитивная ось». По мнению авторов, наличие двух фокусов активности (левая лобная область - задние отделы правого полушария) в состоянии спокойного бодрствования предполагает наличие «исходной настройки», готовности нервных центров к переработке информации различными способами и на разных уровнях сознания. Кроме того было показано, что в формировании этих функциональных связей пространственной организации биопотенциалов головного мозга существенная роль принадлежит генотипу. Также было выявлено, что пространственное повышение активности варьирует в зависимости от состояния человека в норме и патологии. Существуют различные варианты изменения взаимодействия этих областей и даже «инверсия», при которой повышение пространственной активности регистрируется в задних областях левого и передних правого полушарий. По мнению авторов, такое искажение «когнитивной оси» возможно связано с нарушением корково-подкорковых взаимоотношений и представляется как дефект в системе переработки экстеро- и интероцептивной информации (Свидерская, Королькова, 1997). При когерентном анализе обращает внимание выраженное снижение когерентных взаимодействий дельта диапазоне. По нашему мнению эта особенность системного взаимодействия может объяснить снижение селективного внимания у пациентов при астеническом состоянии. Т. Harmoni было показано, что во время умственной деятельности увеличивается дельта активность из-за активации кортико-фугальных путей, что тормозит кортико-таламические взаимодействия, нарушая при этом связь коры с внешними стимулами. Это состояние было названо автором внутренней концентрацией (Harmoni, Fernandez, Reyes et al., 1994). Следовательно, для реализации процессов связанных с активной интеллектуальной деятельностью, селективным вниманием, необходим определенный уровень активности в дельта диапазоне, то время как у испытуемых пациентов с депрессией при рекуррентных состояниях и особенно, при сочетании с астеническим синдромом, отмечается

выраженное снижение когерентных взаимодействий в дельта диапазоне, что может объяснить не только снижение общей психической активности, но и активного внимания.

Другой важной особенностью пространственной организации биопотенциалов у обследованных нами пациентов с депрессивным расстройством и астенией являлось снижение кросскорреляционных и когерентных взаимоотношений длинных лобно-затылочных и височно-затылочных внутриполушарных и межполушарных связей, особенно в дельта, тета и альфа диапазонах, что подчеркивает рассогласованность взаимодействия передних и задних отделов коры головного мозга. В организации реципрокных пространственных соотношений колебаний ЭЭГ на фронтальных и окципитальных полюсах мозга и формировании у человека пространственной интеграции альфа колебаний, особая роль принадлежит длинным ассоциативным связям, прежде всего верхнему продольному пучку. Волокна этого филогенетически нового образования, достигающего своего максимального развития лишь у человека, соединяют неокортикальные формации лобной доли с корой теменной, височной и центральной долей мозга. Охватывая и соединяя столь обширные отделы коры, верхний продольный пучок представляет идеальную структуру для организации процессов пространственной интеграции биоэлектрической активности кортикальных полей. Длинные ассоциативные и транскаллозальные волоконные системы формируют своеобразный продольно-поперечный «каркас» неокортекса, с которым связывают уровни функциональной активности мозга в целом. (Цицерошин, Шеповальников, 2009). Таким образом, полученные данные показывают, что у пациентов с депрессией и выраженным астеническим синдромом выявляются изменения в деятельности основных морфофункциональных систем внутримозговой интеграции. При этом, в особой степени, выявляется дисфункция в деятельности тех интегративных механизмов мозга, которые ответственны за организацию упорядоченных системных взаимодействий биоэлектрической активности коры во фронто-окципитальном направлении обоих полушарий. Эти результаты полностью подтверждают мнение В.Б. Стрелец о роли лобно-затылочных и височно-затылочных внутриполушарных взаимодействий в регуляции когнитивных функций. В исследованиях методом вызванных потенциалов (ВП) В.Б. Стрелец обнаружила нарушение согласованности передних и задних отделов коры «поперечная блокада» у пациентов с депрессией, что по мнению автора, может

является причиной нарушения формирования адекватных эмоций и осуществления когнитивной деятельности (Стрелец, 1989; Стрелец, Авон, Зверев 1990).

У обследованных нами пациентов с депрессивным расстройством и астенией возрастание положительных кросскорреляционных и когерентных связей задневисочных (T5,T6) и затылочных областей (O1,O2), больше было выражено при реактивном состоянии и преобладало в бета диапазоне. Как уже было отмечено ранее, по нашему мнению это связано с повышением вегетативного тонуса, который ассоциируется с доминированием возбуждения в задних отделах правого полушария и интенсивностью эмоционального напряжения. Выраженность и широкий спектр вегетативных дисфункций в сочетании с интенсивным эмоциональным напряжением, по нашему мнению также может вносить свой вклад в нарушение когнитивных функций. Влияние эмоциональных состояний на когнитивные процессы отмечено и другими исследователями. По мнению Свидерской Н.Е., эмоциональные реакции оказывают большое влияние на изменения, происходящие в «когнитивной оси». Отмечается, что два типа реакций – снижение и повышение пространственной синхронизации особенно контрастируют в передних отделах левого и задних отделах правого полушария и соответствуют двум основным вариантам эмоционального реагирования - «approach» и «withdrawal», что согласуется с представлением о роли передних фронтальных и задних корковых зон в эмоциональных реакциях - преобладание активации в задних отделах правого полушария ассоциируется с высокой степенью эмоционального напряжения, в передних зонах левого полушария с положительной его окраской (Свидерская, Королькова, 1997). Связь активности одних и тех же корковых структур при когнитивных и эмоциональных процессах подчеркивает справедливость представлений о роли их интеграции на корковом уровне.

Как видно из представленных нами данных, при анализе структуры биопотенциалов коры головного мозга у пациентов с депрессивным синдромом во всех выделенных группах было выявлено значительное изменение межкоркового взаимодействия различных отделов лобных областей. Понижение уровня межрегиональных взаимодействий биопотенциалов передне-лобных отделов (Fp1, Fp2) отмечено практически во всех группах. Выраженность и латерализация снижения межполушарного и внутриполушарного взаимодействия передне-лобных областей мозга изменялась в зависимости от сопутствующих синдромов и длительности расстройства, с

максимальными проявлениями для групп с повторяющимися эпизодами депрессии и с наличием выраженного синдрома тревоги и астении. Взаимодействие ниже-лобных отделов (F7, F8) отчетливо различалось по группам и также зависело от клинических проявлений. Так, при депрессивном синдроме без тревоги отмечено повышение положительных КК взаимодействий. Наличие высокого уровня тревоги у испытуемых пациентов сочеталось с повышением кросскорреляционных связей с преобладанием слева при проявлении тревоги в виде «тревожного возбуждения», и справа при «тревожных опасениях». У пациентов с равновысокими показателями обоих видов тревоги и при сочетании с выраженным астеническим синдромом - снижение системного взаимодействия ниже-лобных областей, особенно для межполушарных связей. В задне-лобных отделах (F3, F4) также были отмечены как повышения, так и понижения межкоркового взаимодействия, которые отражали различные варианты проявления сопутствующих синдромов и степень их выраженности. Таким образом, полученные нами результаты позволяют заключить, что асимметричность изменений межкоркового взаимодействия передне-лобных, ниже-лобных и задне-лобных областей зависит от выраженности клинических проявлений депрессивного расстройства и сопутствующих синдромов. Однако не только различные варианты проявления депрессивного расстройства находят отражение в особенностях системной организации поля биопотенциалов, по нашему мнению, выявленные изменения в различных отделах префронтальной коры, могут отражать и процессы дезадаптации в течение психозомоционального стресса. В нашем исследовании у пациентов с реактивными депрессивными состояниями при выраженной стресс реакции происходит снижение активности дорсальной префронтальной коры, что соответствует снижению активности в области ее проекции (Fp1, Fp2). Понижение корреляций передне-лобных отделов коры, сочетается с повышением значений I фактора, что связано с активацией стволовых структур и косвенно отражает повышенную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. По данным литературы префронтальная кора участвует в мотивационных, познавательных, поведенческих, эмоциональных и физиологических реакциях. В то же время, префронтальная кора и система стресса оказывают ингибирующее влияние на активность друг друга (Fuster, 1991, 2001). А. Arnsten показал, что активированная LC-норадреналин система ингибирует многие ключевые функции префронтальной коры (Arnsten, 2000). Вентральная и субгенуальная



префронтальная кора оказывают корковое торможение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы. Описанные в литературе клинические исследования показали, что пациенты с повреждением или изменением функциональной активности передней поясной извилины и / или субгенуальной префронтальной коры демонстрируют преувеличенные вегетативные и эндокринные реакции, даже если не находятся в стрессовой ситуации (Smith, Jonides, 1999). Исходя из литературных данных (Smith, Jonides, 1999; Sulliva, Gratton, 1999; Arnsten, 2000) нарастание кросскорреляций ниже-лобных (F7-F8) и задне-лобных (F3-F4) отделов возможно связано с изменением активности медиальных отделов префронтальной коры, активно участвующей в модуляции аффекта и вегетативных реакций. Повышение кросскорреляционных отношений в области проекции субгенуальной коры (F7-F8) возможно отражает реципрокное подавление активности системы стресса в условиях реактивного состояния, с последующим снижением высоких коррелятивных связей в состоянии затянувшегося хронического психоэмоционального напряжения (рекуррентные состояния) и снижения межполушарного взаимодействия этих областей при формировании астении с выраженным снижением стрессоустойчивости. Высокие коррелятивные значения в задне-лобных отделах (F3-F4), являющихся областью проекции передней цингулярной коры (АСС), могут быть связаны с активацией АСС, принимающей активное участие в эмоционально - вегетативном ответе. Эти предположения находят подтверждение при сопоставлении с данными факторного анализа: в группах с депрессивным синдромом без сопутствующей тревоги и астении и депрессивным синдромом с выраженной тревогой выявлены высокие значения II фактора (показатель межполушарного взаимодействия), в то время как при выраженном астеническом синдроме, низкие числовые значения. При векторном представлении в факторном пространстве отмечается тенденция к увеличению угла и укорочению векторов в межполушарных отведениях F3-F4, что является отражением снижения системного взаимодействия этих зон при астенизации.

Таким образом, выявленные нами в исследовании у пациентов с депрессивными расстройствами особенности перестройки корреляционных взаимоотношений передне-лобных, задне-лобных и ниже-лобных областей отражают изменения системного взаимодействия во время хронического психоэмоционального стресса. Развитие адаптивных реакций на ранних этапах психоэмоционального стресса, с последующим

истощением адаптационных возможностей по мере развития стресс реакции, длительности психоэмоционального стресса или выраженности стрессора.

### **Вегетативная дисфункция.**

Как следует из полученных нами данных, возрастание положительных кросскорреляционных и когерентных связей задневисочных областей, наиболее отчетливо проявляющиеся по когерентности в бета диапазоне, связано с повышением вегетативного тонуса, который ассоциируется с доминированием возбуждения преимущественно в задних отделах правого полушария. Следует отметить взаимосвязь выраженности висцеро-вегетативных расстройств у испытуемых пациентов с нарастанием кросскорреляционных связей задне-височных и средне-височных зон коры больших полушарий головного мозга. Кроме того, мы проанализировали и сопоставили полученные результаты по характеру изменений пространственной организации биоэлектрической активности в коре больших полушарий с известными данными литературы по корковому представительству вегетативных функций висцеральных систем и отдельных органов. Можно отметить, что выявленное нами возрастание кросскорреляционных связей биопотенциалов задне-височных зон коры правого полушария с задне-лобными, височными зонами контралатерального левого и с аналогичными областями коры ипсилатерального полушария соответствует описанным в литературе областям, являющимися корковым представительством органов и систем и принимающим участие в центральной регуляции висцеральных функций. Так, медиальная префронтальная кора, инсулярная кора, вентромедиальная височная доля (F7-8, T3-4), которая функционирует как висцеромоторная область, регулирует кардиоваскулярные и симпатические функции органов брюшной полости и также участвует в реализации эмоций (Anthony, Verberne, Neil, Owens, 1998; Schaepler et al. 2008). Корковое представительство блуждающего нерва, определяющего функциональную активность сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной (верхние отделы) систем, связано с зонами поясной и орбитальной извилин (Черниговский, 1985; Aziz, Schnitzler, Enck, 2000, Schaepler, Kosel, 2004), что может соответствовать отведениям F3-4, C3-4, T3-4, T5-6.

В последние годы, при использовании современных методов исследований ПЭТ и фЯМР удалось более определенно очертить представительство таких органов как прямая кишка - передняя цингулярная извилина и левая префронтальная кора (F7-8, F3-

4, P3-4), пищевод - сенсомоторная кора у человека (P3-4, C3-4, T3-4) (Eickhoff, Lotze, et al., 2006). Именно в проекциях корковых зон (T3, C5, T5, P3 левого полушария и T4, P6, T6 правого полушария) отмечается усиление межкортикальных взаимодействий, что возможно отражает вегетативно-висцеральные нарушения у испытуемых пациентов. Как показано в наших исследованиях, изменения организации межкортикальных взаимодействий происходят именно в правой лобно-височной зоне коры с теми областями, где по современным данным выявлено корковое представительство данного органа или висцеральной системы (Ивонин, Куценко, Богданов, Шуваев, Ноздрачев, 2012). Следует подчеркнуть, что в отличие от коркового представительства соматосенсорных систем, корковое представительство внутренних органов и систем представляет собой более широкие, не имеющие четких границ зоны коры и в основном представлено во вторичных соматосенсорных полях коры (Eickhoff, Lotze et al., 2006).

Так, в группе 1 с депрессивным синдромом без сопутствующего проявления тревоги и астении согласно вегетативному профилю, изменение порога чувствительности обнаруживается в рефлексогенных зонах функционально связанных с дыхательной системой, желудочно-кишечным трактом и сочетается с изменениями функциональных связей лобных областей с задневисочными зонами (T3-5, T4-6), а также центральными и париетальными областями левого полушария (C3, P3). Согласно литературным данным этим областям соответствуют зоны коркового представительства *p.vagus*, тонкой и толстой кишки (Ladabaum, Minoshima, Owyang, 2000).

В группе 2, с высоким уровнем тревожности, в вегетативном профиле был характерен выход из коридора нормы показателей точек, ассоциированных с центрами регуляции органов сердечно-сосудистой системы, мочевого пузыря, тонкой кишки. Высшими корковым представителями этих систем являются медиальная префронтальная кора, инсулярная кора, вентромедиальная височная доля, которые регулируют сердечно-сосудистые реакции и тонус симпатической нервной системы (Dunckley, Aziz, Wise et al., 2007). У пациентов с высоким уровнем тревоги изменения межкортикальных корреляционных взаимодействий выявлены для связей лобных областей с височными, центральными и париетальными областями (T3, T4, C3, C4, P3, P4), что по данным литературы соответствует симпатомоторным областям коры больших полушарий.

В группе 3 с выраженной астенией специфика изменений вегетативного профиля отличалась большой вариабельностью дисфункций органов и систем. При этом характер клинических вегетативно-висцеральных жалоб, предъявляемых нашими испытуемыми, был также разнообразен. Изменения организации поля биопотенциалов по сравнению с нормой отмечались в кросскорреляционных связях лобных областей с отведениями Т5, Т3, Р3, С3 левого полушария и аналогичными зонами правого полушария. Согласно данным литературы (Eickhoff, Lotze et al., 2006), эти зоны соответствуют проекциям коркового представительства органов желудочно-кишечного тракта и симпатомоторной области. Из сказанного следует, что широкий спектр вегетовисцеральных жалоб пациентов с выраженным астеническим синдромом находит отражение в более обширных изменениях кросскорреляционных взаимоотношений в коре больших полушарий, что может свидетельствовать о более глубоких структурно-функциональных изменениях на корковом и корково-подкорковом уровнях. При этом выявленные нами изменения при оценке вегетативного статуса и кросскорреляционных взаимодействий практически полностью соответствовали предъявляемым пациентами жалобам.

Выявленные на электрофизиологическом уровне изменения и рассогласования, соответствуют клинической картине и более глубоким нарушениям регуляции вегетативных функций при исследовании вегетативного профиля. Полученные результаты дополняют представления ряда авторов о роли функциональных изменений медиальной префронтальной коры и других зон коркового представительства висцеральных систем в формировании вегетативных нарушений при психоэмоциональных расстройствах (Gary, Bernson et al., 2003). В норме висцеральные стимулы не достигают сознания. Однако, в условиях патологии (депрессивные состояния) возможно проникновение афферентных стимулов от внутренних органов в сознание (Bielefeldt, Christianson, Davis, 2005). По нашему мнению, изменения корреляционного взаимодействия корковых областей, участвующих в регуляции вегетативных функций может являться причиной вегетативных нарушений при депрессиях. В основе патофизиологических механизмов данного расстройства может лежать снижение порога чувствительности корковых нейронов, зон коркового представительства органов и систем (Sidhu, Kern, Shaker 2004; Sanchoy, Anthony, Hobson et al., 2001). Так, в работе Н. Sidhu с соавторами (Sidhu, Kern, Shaker, 2004) у пациентов

с депрессией и синдромом раздраженной толстой кишки отмечалось снижение порога чувствительности нейронов коркового представительства (островок). Показано, что при раздражении прямой кишки у здоровых лиц активируется anterior cingulate cortex (передняя цингулярная извилина коры больших полушарий), в то время как у пациентов с невротической депрессией при наличии синдрома раздраженной кишки активируется левая префронтальная зона коры. Предположение о существенной роли межкорковых взаимоотношений в формировании патофизиологических нарушений в регуляции внутренних органов согласуется с данными полученными при использовании методов нейровизуализации. В работе по изучению висцеральной чувствительности в норме и при патологии A. R. Hobson и Q. Aziz (Hobson, Aziz, 2003) показали, что при реализации негативных эмоций у человека, таких как страх и печаль происходит активация дорзальной передней цингулярной извилины и островковой коры по сравнению с состоянием покоя, при этом происходит снижение порога чувствительности корковых и периферических нейронов при стимуляции желудочно-кишечного тракта.

Как видно из представленных выше данных изменения кросскорреляционных взаимодействий связаны с лобно-височными зонами коры. Ведущими структурами, которые активируются в ходе реализации эмоциональной реакции и активирует симпатическую нервную систему являются медиальная префронтальная кора, инсула, амигдала, вентромедиальная височная кора. Внутриорганные симпатические системы являются относительно независимыми в регуляции функций органов и требуют минимальной центральной модуляции (Ноздрачев, 2005). Однако, по нашему мнению, центральные изменения могут существенно сказываться на функциональной организации деятельности органов. Это предположение согласуется с мнением других авторов, которые постулируют, что при дисфункции центральных нейронов, лежащих в этих областях, или нейрональных сетей, в которые они входят, могут генерироваться преувеличенные вегетативные ответы при различных аффективных состояниях. У человека при дисфункции этих функциональных нейрональных сетей происходят висцеральные изменения, которые традиционно классифицируются как психосоматические расстройства. Помимо этого, эти нейрональные сети могут быть задействованы в состоянии выраженной тревоги, панических расстройствах, постстрессовых расстройствах (Westerhaus, Loewy, 2001).

Таким образом, по нашему мнению с учетом данных литературы, в основе висцеральных нарушений при депрессивных расстройствах «соматоформных жалоб» может лежать изменение порога чувствительности периферических афферентных систем и центральных корковых нейронов, коркового представительства висцеральных систем.

### **Роль генетических и средовых факторов в становлении и течении депрессивного синдрома.**

Полученные результаты исследования показали, что депрессивный синдром является неоднородным состоянием, характер проявления депрессивного расстройства зависит не только от вариантов проявления сопутствующей тревоги и астении, но и от выраженности и длительности изменений адаптивной системы стресса. Структура пространственной организации биопотенциалов отражает многообразие нарушений системной деятельности головного мозга и позволяет выделить особенности изменений системного взаимодействия при различных сочетаниях основных синдромов, сопутствующих депрессивному расстройству. Наряду с отмеченными системными перестройками, характерными для различных вариантов депрессии индивидуальные фенотипические особенности и генетическая предрасположенность проявлялись не только на этапе формирования эмоционального реагирования в ответ на стимулы внешней среды, но и по мере выхода пациентов из депрессии и регресса выявленных изменений пространственной структуры биопотенциалов головного мозга. В нашем исследовании, при оценке динамики изменений пространственной организации ЭЭГ в ходе лечения у большинства испытуемых пациентов на фоне уменьшения депрессивной, тревожной астенической симптоматики в основном отмечались изменения, выражающиеся в нарастании кросскорреляций преимущественно в зонах коры, в которых изначально было отмечено наибольшее их снижение. Эти данные хорошо согласуются с исследованиями Hunter A.M., продемонстрировавшего изменения в ЭЭГ (асимметрия спектральной мощности между правой и левой лобной областью), которые начинают регрессировать по мере лечения антидепрессантами, несколько опережая положительную клиническую динамику - нивелирование вегетативной и депрессивной симптоматики (Hunter, Ian, Cook, Andrew, Leuchter, 2007; Cook I, Hunter, Abrams, Siegman, Leuchter, 2009.). Однако в нашем исследовании, у отдельных пациентов, несмотря на сохранение общей тенденции, выявились индивидуальные особенности

перестройки и реорганизации пространственной структуры ЭЭГ, что по нашему мнению может отражать индивидуальные как фенотипические, так и генотипические особенности реагирования в ответ на проводимую терапию. Согласно концепции А.И. Шеповальникова и М.Н. Цицерошина, устойчивое сохранение стереотипической системы пространственного взаимодействия церебральных структур, со своим оптимумом связей для каждого из отделов мозга, необходимо для инвариантного протекания различных функциональных состояний на протяжении информационных процессов в распределенных мозговых структурах, и очевидно, является одним из решающих условий постоянной самовоспроизводимости индивидуальных особенностей личности (Шеповальников, Цицерошин, 1987, 1999; Цицерошин, Ивонин, Погосян, Михеев, Галимов, 2003 ).

Отмеченные нами изменения пространственной организации поля биопотенциалов, в своей основе несут обратимый характер и нивелируются по мере регресса клинических патологических проявлений. Однако у пациентов с повторяющимися депрессивными эпизодами даже в период ремиссии клинических проявлений сохраняется наличие фокуса снижения кросскорреляционных отношений в редуцированном виде. Выявленные изменения в период клинической ремиссии, хорошо согласуются с данными лонгитудинальных исследований R..J. Davidson. При проведении обследования пациентов с депрессией и их ближайших родственников было выявлено стойкое повышение активации правой лобной доли как у пациентов в ремиссии, так и у их ближайших родственников, что, по мнению автора, является индикатором предрасположенности субъекта к депрессивным реакциям (Davidson, Sutton, 1995). По мнению других исследователей, правосторонняя фронтальная активность фактически может являться независимым от состояния маркером, для психоэмоционального расстройства, обозначаемого как тревога и предрасполагать определенных индивидов к развитию психологических расстройств в будущем (Blackhart, Minnix, Kline, 2006).

Таким образом, нейрофизиологические механизмы формирования депрессивного расстройства отражают дисрегуляцию адаптивной системы реагирования при психоэмоциональном стрессе и включают генетические, конституциональные и средовые факторы, взаимодействие которых определяет многообразие особенностей клинического проявления депрессии.

### **Заключение.**

Обобщение полученных нами результатов, с учетом данных современной литературы позволило заключить что, значение той или иной нейрофизиологической характеристики или феномена определяется не абсолютной его выраженностью, а местом и взаимодействием с другими характеристиками, одновременно протекающих мозговых процессов. Нейрофизиологические механизмы формирования депрессивного расстройства отражают дисрегуляцию адаптивной системы реагирования при психоэмоциональном стрессе и включают генетические, конституциональные и средовые факторы. По мнению К.К. Монахова «при патологической деятельности мы имеем дело не столько с нарушениями функции какого-то определенного анатомического образования - ее патологическим усилением или выпадением, сколько с нарушением целостной деятельности мозга, в частности выражающемся в изменении пространственной синхронизации биологических процессов». К.К. Монахов считал, что все процессы жизнедеятельности мозга могут быть рассмотрены в некоторой системной иерархической последовательности, в основании которой лежат процессы молекулярного уровня (биохимические и биофизические), а ее вершине соответствует психическая деятельность. Между ними находятся нейрофизиологические процессы, а следующий уровень – это процессы высшей нервной деятельности, которые с одной стороны, рассматриваются как физиологические, а с другой стороны в наиболее сложных своих проявлениях, - как психические. Нижние элементарные базисные уровни являются наименее специализированными по своим функциям, то есть процессы на этих уровнях принимают участие во многих реакциях организма вне зависимости от их специфики (Монахов, 1987).

Базисные биологические процессы наиболее устойчивы и сохраняются значительно дольше, обеспечивая восстановление нарушенных функций. Изучение интегральных процессов позволяет ответить на вопрос, благодаря каким нейрофизиологическим механизмам мозг и вся ЦНС становятся способными к порождению разнообразных функций как единое образование, не теряющее своих целостных свойств, при переходе от одного функционального состояния в другое. Такая единая система должна удовлетворять одновременно двум требованиям: быть стабильной и в тоже время динамичной, то есть способной как к сохранению и воспроизведению своей целостности, так и к гибким функционально специфичным модификациям исходной



структуры. Н.П.Бехтеревой и ее школой при изучении роли глубоких структур в обеспечении сложных форм психической деятельности и закономерностей перестройки работы мозга в условиях его повреждения было показано наличие в мозговой организации двух форм связей - жестких стабильных и гибких пластичных (Бехтерева, 1971, 1978). В рамках этой концепции сочетание устойчивых и динамичных перестроек в деятельности корково-подкорковых систем рассматривается как неотъемлемое свойство мозга, обеспечивающее его высокие адаптивные возможности и информационную емкость. Создавая относительно стабильную пространственно-распределенную основу для формирования разнообразных функциональных систем и тем самым участвуя непосредственно в их реализации, механизмы интегрального объединения активности мозговых структур в то же время не должны быть жестко специфичными по отношению к осуществляемой деятельности. Механизмы интеграции наряду с процессами системного обеспечения функционально-специфичной активности мозга должны, прежде всего, поддерживать стабильные межцентральные взаимодействия в его фоновых состояниях. Именно эти качества интегрально-целостного образования позволяют мозгу обрести потенциальную способность к реализации процессов самоидентификации индивидуума, к адекватному восприятию окружающей среды и к формированию новых навыков на основе продуктивной аналитико-синтетической деятельности (Шеповальников, Цицерошин, 2009). На этом принципе основаны гипотезы о механизмах психической адаптации - дезадаптации при нервно-психических нарушениях (Александровский, 1993). Как известно, при нервно-психической патологии наиболее ранимыми и хрупкими являются как раз те функции, которые наиболее специализированы, эволюционно молодые и служат для приспособления организма к окружающей среде. По мнению А.Н. Шеповальникова деятельность интегративных механизмов мозга находит свое отражение в существовании относительно устойчивой структуры пространственных взаимоотношений биопотенциалов коры головного мозга, т.е. в непрерывном динамическом поддержании конкретных уровней статистического сходства между колебаниями биопотенциалов, протекающих в различных кортикальных отделах. При этом становление длинных интегративных взаимосвязей неокортекса, формирующих основной «каркас» мозга, как единой распространенной системы в значительной мере детерминирован генетически, в отличие от развития относительно локальных

взаимосвязей кортикальных отделов, становление которых, по-видимому, обусловлено в большей мере средовыми влияниями (Шеповальников, Цицерошин, 2009). Депрессивные состояния могут являться пусковым механизмом дезинтегративных нарушений системной деятельности головного мозга и способствовать возникновению вегетативно-висцеральных расстройств. Анализ совокупных изменений системных взаимодействий биоэлектрической активности различных отделов коры мозга у пациентов с клиническими инвариантами депрессивных состояний показал, что выявленные нарушения межрегионального взаимодействия биопотенциалов неокортекса связаны с дисфункцией основных интегративных систем мозга, ответственных за процессы межкорковой и корково-подкорковой интеграции. По мнению Н.П. Бехтеревой при формировании устойчивого патологического состояния возникает не только выпадение отдельных функций, но и возникновение, новых взаимоотношений, нового гомеостатического механизма. При этом устойчивое патологическое состояние можно рассматривать как один из приспособительных механизмов мозга, приходящего на смену гомеостазу присущему состоянию здоровья (Бехтерева, 1978). Депрессивное расстройство, как устойчивое патологическое состояние, в первую очередь находит отражение в специфической картине изменений пространственной организации биоэлектрической активности коры головного мозга и в изменениях показателей вегетативного статуса. При патологической психической деятельности имеют место не столько нарушения функций какого-то определенного анатомического образования (его усиление или выпадение) сколько нарушение целостной деятельности мозга, в частности, выражающиеся в изменении пространственной организации биоэлектрической активности, в котором находят отражение изменения на психоэмоциональном и на вегето-висцеральном уровнях. Структура целостных дезинтегративных процессов головного мозга с учетом клинических проявлений и сопутствующих синдромов позволяет системно оценить определенную организацию динамических взаимосвязей, в которые вступают его отдельные части при формировании психогенного депрессивного расстройства.

Мозговые асимметрии межрегиональных связей ЭЭГ могут отражать генетическую предрасположенность и индивидуальные фенотипические особенности эмоционального реагирования в ответ на психологически значимые стимулы внешней среды, что позволяет по-новому взглянуть на патогенетические нейрофизиологические механизмы

формирования тревожно-депрессивных расстройств, способы их коррекции и дает возможность для прогнозирования эффективности лечения препаратами с различными механизмами действия.

## **Выводы:**

1. Структура пространственной организации биопотенциалов коры больших полушарий головного мозга человека, при депрессивных расстройствах характеризуется изменением межрегионального взаимодействия биопотенциалов неокортекса и дисфункцией основных интегративных систем головного мозга. Характер проявления депрессивного расстройства и сопутствующих синдромов тревоги и астении находит отражение в специфической структуре пространственной организации биоэлектрической активности головного мозга.

2. Депрессивный синдром без выраженных сопутствующих проявлений тревоги и астении характеризуется снижением системного кросскорреляционного и когерентного взаимодействия задне-височных и окципитальных отделов правого полушария и повышением дистантных связей ЭЭГ ниже-лобных отделов коры головного мозга.

3. У пациентов с депрессивными расстройствами при сопутствующем проявлении тревоги в виде «тревожного возбуждения», изменения структуры пространственной организации поля биопотенциалов коры характеризуются понижением уровня кросскорреляционных и когерентных дистантных связей ЭЭГ правой лобной области и повышением уровня связей ЭЭГ левой ниже-лобной области. Проявление сопутствующего синдрома тревоги в виде «тревожного опасения» характеризуется снижением дистантных взаимодействий колебаний ЭЭГ левой лобной области и нарастанием уровня связей правой ниже-лобной области. При наличии обоих вариантов проявления тревоги изменения пространственной структуры поля биопотенциалов характеризуются симметричностью межрегионального взаимодействия коры в обоих полушариях со снижением корреляционных связей ЭЭГ в лобных и ниже-лобных областях и повышением взаимодействия билатерально симметрично в задне-височных и окципитальных отделах коры больших полушарий мозга.

4. Депрессивный синдром с астенией, характеризуется выраженным снижением дистантных взаимодействий «длинных» лобно-затылочных кросскорреляционных и когерентных связей и повышением взаимодействия межполушарных билатерально симметричных – задне-височных и средне - височных областей головного мозга.

5. Реализация аффективных эмоциональных состояний у человека сопровождается изменениями в центральных мозговых структурах, которые охватывают как зоны

представительства эмоциональных реакций, так и зоны, связанные с корковым представительством органов и систем.

6. У испытуемых пациентов с рекуррентными депрессивными состояниями выявлена аналогичная картина пространственной организации биоэлектрической активности мозга по сравнению с реактивными депрессивными состояниями, со значительно большей выраженностью изменений дистантных взаимодействий ЭЭГ, сохраняющихся в редуцированном виде в период ремиссии.

Список сокращений:

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ПЭТ – Позитронно-эмиссионная томография

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ЭЭГ – электроэнцефалография

КРГ – кортикотропин релизинг гормон

АКТГ – адренокортикотропный гормон

LC - locus coeruleus (голубое пятно)

NE - норадреналин

HPA - hypothalamic–pituitary–adrenal axis

СХЯ - супрахиазмальное ядро

МК – миндалевидный комплекс

ACC - anterior cingulate cortex

АС - астенический синдром

BGA - Brain Gut Axis

СРК - синдром раздраженного кишечника

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ВП - вызванные потенциалы

БП – большие полушария

БЭА - биоэлектрическая активность

Ког - когерентность

АКРД - аурикулярная криорефлексодиагностика

КК – коэффициент кросскорреляции

СМ - суммарная мощность

ИТТ – интегративный тест тревожности

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова, А. С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах / А. С. Аведисова // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 22. – С. 1290-1292.
2. Аверьянов, Г. Г., Курпатов, А. В. Применение метода биологической обратной связи по параметру дыхательной аритмии сердца в лечении панических расстройств. IV Клинические Павловские чтения / Г. Г. Аверьянов, А. В. Курпатов // Сборник работ «Тревога». – 2002. – С. 26-28.
3. Адрианов, О. С. О принципах организации интегративной деятельности мозга. / О.С. Адрианов. М.: Медицина, 1976. – 280 с.
4. Александровский, Ю. А. Пограничные психические расстройства / Ю. А. Александровский. – М.: Медицина, 1993. – 400 с.
5. Алишев, Н. В., Цыган, В. Н. Психоземotionalный стресс и соматические заболевания в ветеранов специальных подразделений / Н. В. Алишев, В. Н. Цыган // Геронтология. – 2008. – 21 (2). – С. 276-85.
6. Анохин, П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса / П. К. Анохин. – М.: Медицина, 1968. – 547 с.
7. Анохин, П. К. Внутреннее торможение как проблема физиологии / П. К. Анохин. – М.: Медгиз, 1958. – 472 с.
8. Афтанас, Л. И., Варламов, А. А., Павлов, С. В. и др. Отражение знака эмоции в эффектах вызванной синхронизации и десинхронизации ЭЭГ / Л. И. Афтанас, А. А. Варламов, С. В. Павлов и др. // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2002. – Т. 88. – № 6. – С. 790-802.
9. Афтанас, Л. И., Савотина, Л. Н., Рева, Н. В., Махнев, В. П. Нейрофизиологические механизмы мотивационного внимания у человека / Л. И. Афтанас, Л. Н. Савотина, Н. В. Рева, В. П. Махнев // Психофизиология и нейроиммунология. Бюллетень СО РАМН. – 2004. – Т. 122. – № 2. – С. 77-82.
10. Афтанас, Н. С. Эмоциональное пространство человека: психофизиологический анализ / Н. С. Афтанас. – Новосибирск.: Манускрипт, 2000. – 120 с.
11. Астапов, Л. И. Функциональный подход к изучению состояния тревоги / Л. И. Астапов // Психологический журнал. – 1992. – Т. 13. – № 5. – С. 152-162.
12. Бехтерева, Н. П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека / Н. П. Бехтерева. – Л. : Медицина, 1971. – 119 с.
13. Бехтерева, Н. П. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга / Н. П. Бехтерева. – Л. : Медицина, 1978. – 240 с.
14. Бизюк, А. П., Вассерман, Л. И., Иовлев, Б. И. Применение интегративного теста тревожности (ИТТ): методические рекомендации / А. П. Бизюк, Л. И. Вассерман, Б. И. Иовлев. – СПб., 1997.
15. Блум, Ф., Лайзерсон, А., Хофстедтер, Л. Мозг, разумное поведение / Ф. Блум, А. Лайзерсон, Л. Хофстедтер. – М. : Мир, 1982. – 248 с.
16. Богданов, Н. Н., Макаров, А. К. Компьютерная оценка вегетативного статуса методом аурикулярного криорефлексотеста / Н. Н. Богданов, А. К. Макаров. – СПб. : ИД СПб. МАПО, 2003. – 26 с.
17. Вассерман, Л. И., Ильина, О. Г., Мазо, Г. Э., Иванов, М. В. Нейропсихологические корреляты депрессивных состояний в процессе психофармакотерапии. III Клинические Павловские чтения.

- Сборник работ / Л. И. Вассерман, О. Г. Ильина, Г. Э. Мазо, М. В. Иванов. – Выпуск 3 «Депрессия». – СПб., 2001. – С. 21-24.
18. Вейн, А. М., Яковлев, Н. Я., Слюсарь, Т. А. Вегетативная дистония / А. М. Вейн, Н. Я. Яковлев, Т. А. Слюсарь. – М., 1996. – 373 с.
19. Вербицкий, Е. Г. Нейро-физиологические механизмы тревожности в цикле бодрствование – сон : дис. д-ра биол. наук / Е. Г. Вербицкий // Ин-т эволюционной физиологии и биологии им. Н. М. Сеченова, РАН. – Спб., 2006.
20. Данилова, Н. Н., Мальцева, М. Б. Представленность тревожности в семантическом эмоциональном пространстве / Н. Н. Данилова, М. Б. Мальцева / Нейропсихология и психофизиология индивидуальных различий. Коллективная монография под ред. Е. Ю. Холмской, В. А. Москвина. – М., Оренбург: Изд-во ООИПКРО, 2000. – с.188-201.
21. Давыдов, Д. В., Михайлова, Е. С., Логунова, Н. Н., Никитаева, Е. С. Межполушарная асимметрия корковой вызванной активности у человека при опознании эмоций по лицевой экспрессии / Д. В. Давыдов, Е. С. Михайлова, Н. Н. Логунова, Е. С. Никитаева // Журнал высшей нервной деятельности. – 2002. – Т. 52. – № 6. – С. 665-572.
22. Дуринян, Р. А. Физиологические основы аурикулярной рефлексотерапии / Р. А. Дуринян. – Ереван, 1983. – 71 с.
23. Дюкова, Г. М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии / Г. М. Дюкова // Эф. неврология и психиатрия. – № 1. – 2012. – С. 16-22.
24. Жамбю, М. Иерархический кластер-анализ и соответствия / М. Жамбю. – М. : Финансы и статистика, 1998. – С. 342.
25. Захаржевский, В. Б., Дмитриева, Л. Л., Михеев, В. Ф. и др. «Факторы риска» невротической патологии / В. Б. Захаржевский, Л. Л. Дмитриева, В. Ф. Михеев и др. // Неврозы. Экспериментальные и клинические исследования. – Л., 1989. – С. 14.
26. Ивонин, А. А., Цицерошин, М. Н., Куценко, Д. О., Щепина, А. М., Титова, В. В., Шуваев, В. Т. Особенности нарушений процессов межкорковой и корково-подкорковой интеграции при различных клинических проявлениях невротической депрессии / А. А. Ивонин, М. Н. Цицерошин, Д. О. Куценко, А. М. Щепина, В. В. Титова, В. Т. Шуваев // Физиология человека. – 2008. – Т. 34. – № 6. – С. 10-22.
27. Ивонин, А. А., Куценко, Д. О., Богданов, Н.Н., Шуваев, В. Т., Ноздрачев, А.Д. Особенности организации биопотенциалов коры головного мозга и вегетативного статуса у человека при невротической депрессии / А. А. Ивонин, Д. О. Куценко, Н.Н. Богданов, В. Т. Шуваев, А.Д. Ноздрачев // Физиология человека. – 2012. – Т.38. - № 1. – С. 20 – 32.
28. Изнак, А. Ф. Электрофизиологические корреляты психогенных расстройств / А. Ф. Изнак // Физиология человека. – 2007. – Т. 33. – № 2. – С. 137-139.
29. Каплан, Г. И., Сэдок, Б. Дж. Клиническая психиатрия / Г. И. Каплан, Б. Дж. Сэдок. – М. : Медицина, 1994. – Т. 1. – 671 с.
30. Карвасарский, Б. Д. Неврозы / Б. Д. Карвасарский. – М. : Медицина, 1980. – 448 с.
31. Каменская, В. Б., Томанов, Л. В., Рахуба, И. А. Индивидуально-типологические особенности отражения интенсивности акустического стимула в усредненных вызванных потенциалах мозга здоровых испытуемых / В. Б. Каменская, Л. В. Томанов, И. А. Рахуба // Физиология человека. – 1988. – Т. 14. – № 1. – С. 65-85.
32. Калинин, В. В., Максимова, М. А. Современные представления о феноменологии, патогенезе и терапии тревожных состояний / В. В. Калинин, М. А. Максимова // Социальная и клиническая психиатрия. – 1993. – № 2. – С. 128-140.



33. Корнетов, Н. А. Психогенная депрессия. Клиника, патогенез / Н. А. Корнетов. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1993. – 274 с.
34. Куликовский, В. В. Клинико-патогенетические аспекты астенического синдрома психогенного и соматогенного генеза : дис. д-ра мед. наук / В. В. Куликовский. – М., 1994. – 482 с.
35. Лапин, И. П. Нейрокинуретины (Неки) – общие фрагменты нейрохимической мозаики тревожно-депрессивных расстройств / И. П. Лапин // IV клинические Павловские чтения. Тревога. – СПб., 2002. – С. 8-10.
36. Ливанов, М.Н. Пространственная организация процессов головного мозга / М. Н. Ливанов. – М.: Наука, 1972. – 172с.
37. Лурия, А. Р. Мозг человека и психические процессы / А. Р. Лурия. – М. : АПН, 1969. – 476 с.
38. Любашина, О. А., Пантелеев, С. С., Ноздрачев, А. Д. Амигдалофугальная модуляция вегетативных центров мозга / О. А. Любашина, С. С. Пантелеев, А. Д. Ноздрачев. – СПб. : Наука, 2009. – 211с.
39. Мадорский, С. В. Эмоциональные нарушения при поражении медиобазальных структур височной доли мозга (экспериментально-клиническое исследование) / С. В. Мадорский. – М.: Наука, 1985. – 149 с.
40. Мержанова, Г. Х., Долбакян, Э. Е. Межнейронные фронтально-амигдаларные взаимодействия у кошек, обученных выбору качества подкрепления / Г. Х. Мержанова, Э. Е. Долбакян // Журнал высшей нервной деятельности. – 1998. – Т. 48. – № 3. – С. 410.
41. Монахов, К. К. Пространственная синхронизация и функциональная стратификация – системный аспект деятельности мозга / К. К. Монахов // Успехи физиологических наук. – № 3. – 1987. – С. 52-67.
42. Мосолов, С. Н. Тревога и депрессия: проблемы диагностики и терапии / С. Н. Мосолов // Психофармакотерапия депрессии. – 2005. – № 4. – С. 1-7.
43. Мосолов, С. Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии / С. Н. Мосолов // Журнал неврологии и психиатрии. – № 11. – Вып. 2. – 2012. – С. 29-40.
44. Ноздрачев, А. Д., Баксенов, Ю. И., Баранникова, А. И. и др. Начала физиологии / А. Д. Ноздрачев, Ю. И. Баксенов, А. И. Баранникова и др.. – СПб. : Лань, 2005. – 1088 с.
45. Нуллер, Ю. Л., Михайленко, И. Н. Аффективные психозы / Ю. Л. Нуллер, И. Л. Михайленко – Л.: Медицина, 1988. – 264 с.
46. Ониани, Т. Н. Интегративные функции лимбической системы / Т. Н. Ониани // Частная физиология нервной системы. – Л. : Наука, 1983. – С. 412-449.
47. Павлов, И.П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга / И. П. Павлов. – М.: Изд-во АН СССР, 1949. – 288 с.
48. Панюшкина, С. В. Некоторые результаты изучения корреляционных связей зрительных вызванных потенциалов у здоровых людей и больных депрессией / С. В. Панюшкина // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1975. – Т. 75. – № 5. – С. 720.
49. Платонов, К. К. Методологические проблемы медицинской психологии / К. К. Платонов. – М., 1977. – 88-89 С.
50. Русалова, М. Н. Экспериментальное исследование эмоциональных реакций человека / М. Н. Русалова. – М. : Наука, 1979. – 172 с.
51. Свидерская, Н. Е., Прудников, В. Н., Антонов, А. Г. Особенности ЭЭГ признаков тревожности у человека / Н. Е. Свидерская, В. Н. Прудников, А. Г. Антонов // Журнал высшей нервной деятельности. – 2001. – Т. 51. – № 2. – С. 158-165.

52. Свидерская, Н. Е., Королькова, Т. А. Пространственная организация электрических процессов мозга: проблемы и решения / Н. Е. Свидерская, Т. А. Королькова // Журнал высшей нервной деятельности. – Т. 47. – Вып. 5. – 1997. – С. 792-811.
53. Свядош, А. М. Неврозы / А. М. Свядош. – СПб., 1997. – 448 с.
54. Симонов, П. В. О нервных центрах эмоций / П. В. Симонов // Журнал высшей нервной деятельности. – 1993. – Т. 43. – № 3. – С. 514-519.
55. Симонов, П. В. Эмоциональный мозг / П. В. Симонов. – М.: Наука, 1981. – 211 с.
56. Сороко, С. И., Сидоренко, Г. В. ЭЭГ-маркеры нервно-психических нарушений и компьютерная диагностика / С. И. Сороко, Г. В. Сидоренко. – Бишкек: Илим, 1993. – 168 с.
57. Сороко, С. И., Бекшаев, С. С. Статистическая структура ритмов ЭЭГ и индивидуальные свойства механизмов саморегуляции мозга / С. И. Сороко, С. С. Бекшаев // Физиологический журнал СССР. – 1981. – Т. 67. – С. 1765-1773.
58. Стрелец, В. Б. Меж- и внутримозговые нарушения при некоторых видах мозговой патологии / В. Б. Стрелец // Журнал высшей нервной деятельности. – 1993. – Т. 43. – № 2. – С. 262.
59. Стрелец, В. Б., Авон, А. И., Зверев, С. Н. Картирование биопотенциалов мозга у больных с депрессивным синдромом / В. Б. Стрелец, А. И. Авон, С. Н. Зверев // Журнал высшей нервной деятельности. – 1990. – Т. 40. – № 5. – С. 963.
60. Стрелец, В. Б., Голикова, Ж. В. Психофизиологические механизмы стресса у лиц с различной выраженностью активации / В. Б. Стрелец, Ж. В. Голикова // Журнал высшей нервной деятельности. – 2001. – Т. 51. – № 2. – С. 166-173.
61. Стрелец, В. Б., Данилова, Н. Н., Корнилова, И. В. Ритмы ЭЭГ и психологические показатели эмоций при реактивной депрессии / В. Б. Стрелец, Н. Н. Данилова, И. В. Корнилова // Журнал высшей нервной деятельности. – Т. 47. – 1997. – С. 11- 21.
62. Стрелец, В. Б. Нарушение физиологических механизмов восприятия эмоций и мышления при некоторых видах психической патологии / В. Б. Стрелец // Физиология человека. – 1989. – Т. 15. – № 3. – С. 135-144.
63. Стрелец, В. Б., Иваницкий, А. М., Иваницкий, Г. А. Нарушение организации корковых процессов при депрессии / В. Б. Стрелец, А. М. Иваницкий, Г. А. Иваницкий // Журнал высшей нервной деятельности. – 1996. – Т. 46. – № 2. – С. 274.
64. Судаков, К. В., Юматов, Е. А. Эмоциональный стресс в современной жизни / К.В. Судаков, Е. А. Юматов. – М.: Союзмединформ, 1991. – 82 с.
65. Украинцева, Ю. В., Русалова, М. Н. Уровень личностной тревожности и независимости у лиц с разной пространственно-временной организацией биопотенциалов мозга / Ю. В. Украинцева, М. Н. Русалова // Журнал высшей нервной деятельности. – 2004. – Т. 54. – № 3. – С. 331-339.
66. Харман, Г. Современный факторный анализ / Г. Харман. – М. : Статистика, 1972. – 486 с.
67. Труш, В. Д., Кориневский, А. В. ЭВМ в нейрофизиологических исследованиях / В. Д. Труш, А. В. Кориневский. – М. : Наука, 1987.
68. Черниговский, В. Н. Интероцепция / В. Н. Черниговский. – Л. : Наука, 1985. – 412 С.
69. Шабров, А. В., Соловьева, С. Л. Астенические расстройства в терапевтической практике / А. В. Шабров, С. Л. Соловьева. – СПб, 2010. – 379 с.
70. Цицерошин, М. Н., Шеповальников, А. И. Становление интегративной функции мозга / М. Н. Цицерошин, А. И. Шеповальников. – СПб. : Наука, 2009. – 249 с.
71. Цицерошин, М. Н., Ивонин, А. А., Погосян, А. А., Михеев, В. Ф., Галимов, Р. А. Роль генотипа в становлении нейрофизиологических механизмов пространственной интеграции

- биоэлектрической активности неокортекса / М. Н. Цицерошин, А. А. Ивонин, А. А. Погосян, В. Ф. Михеев, Р. А. Галимов // Физиология человека. – 2003. – Т. 29. – № 4. – С. 5-21.
72. Цицерошин, М. Н. Анализ статистической взаимосвязи колебаний биопотенциалов мозга в трехмерном факторном пространстве / М. Н. Цицерошин // Автометрия. – 1986. – № 6. – С. 89.
  73. Шеповальников, А. И., Цицерошин, М. Н. Пространственная упорядоченность функциональной организации целого мозга / А. И. Шеповальников, М. Н. Цицерошин // Физиология человека. – 1987. – Т. 3. – № 6. – С. 892-909.
  74. Шеповальников, А. Н., Цицерошин, М. Н., Погосян, А. А. О некоторых принципах интеграции биоэлектрической активности пространственно-распределенных отделов неокортекса в целостную динамическую систему / А. Н. Шеповальников, М. Н. Цицерошин, А. А. Погосян // Физиология человека. – Т. 21. – № 5. – 1995.
  75. Шеповальников, А. Н., Цицерошин, М. Н. Эволюционные аспекты становления интегративной деятельности мозга человека / А. Н. Шеповальников, М. Н. Цицерошин // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1999. – Т. 85. – № 10. – С. 11.
  76. Шуваев, В. Т., Суворов, Н. Ф. Базальные ганглии и поведение / В. Т. Шуваев, Н. Ф. Суворов. – СПб. : Наука, 2001. – 278 с.
  77. Allen, J. J., Iacono, W. G., Depue, R. A., Arbisi, P. Regional electroencephalographic asymmetries in bipolar seasonal affective disorder before and after exposure to bright light / J. J. Allen, W. G. Iacono, R. A. Depue, P. Arbisi, // Biological Psychiatry. - 1993. - 33. - P. 642- 646.
  78. Alonso, J. et al. The European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMEd/MHEDEA 2000) project: rationale and methods / J. Alonso et al. Int J Methods Psychiatr Res. - 2002. - V. 11(2). - P. 55-67.
  79. Arnsten, A. Through the looking glass: differential noradrenergic modulation of prefrontal cortical function / A. Arnsten // Neural Plast. - 2000. - 7. - P. 133-146.
  80. Anthony, J. M. Verberne and Neil C. Owens. Cortical modulation of the cardiovascular system / J. M. Anthony Verberne and Neil C. Owens. // Progress in Neurobiology. - 1998. - Vol. 54. - P. 149-168.
  81. Aziz, Q., Schnitzler, A., Enck P. Functional neuroimaging of visceral sensation / Q. Aziz, A. Schnitzler, P. Enck // J. Clin Neurophysiol. - 2000. - Nov.17 (6). - P. 604-12.
  82. Bajkó, Z. et al. Anxiety, depression and autonomic nervous system dysfunction in hypertension / Z. Bajkó et al. // J Neurol Sci. - 2012. - Jun 15; 317(1-2). - P. 112-6.
  83. Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J. An inventory for measuring depression / A. T. Beck, C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh // Arch. Gen Psychiatry 4. - 1961. - P. 561-71.
  84. Ben-Zvi, A., Vernon, S. D., Broderick, G. Model-based therapeutic correction of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction / A. Ben-Zvi, S. D. Vernon, G. Broderick // PLoS Computational Biology. Article ID e1000273, doi:10.1371. - 2009. - vol. 5. 1.
  85. Bielefeldt, K., Christianson, J. A., Davis B. M. Basic and clinical aspects of visceral sensation: transmission in the CNS / K. Bielefeldt, J. A. Christianson, B. M. Davis // Neurogastroenterol Motil. - 2005. - 17. - P. 488-499.
  86. Blackhart, G. C., Minnix, J. A., Kline, J. P. Can EEG asymmetry patterns predict future development of anxiety and depression? A preliminary study / G. C. Blackhart, J. A. Minnix, J. P. Kline // Biol Psychol. - 2006. - Apr; 72 (1). - P. 46-50.
  87. Bohus, B. Anxiety: Distortion of transmission or modulation / B. Bohus // The behavioral and brain sciences. - 1982. - V. 5. - P. 484-485.

88. Bruder, G. E., Fong, R., Tenke, C. E. et al. Regional Brain Asymmetries in Major Depression with or without an Anxiety Disorder: A Quantitative Electroencephalographic Study / G. E. Bruder, R. Fong, C. E. Tenke et al. // *Biol. Psychiatry*. - 1997. - 41. - P. 939-948.
89. Buss, A. R. Learning transfer and factors: multivariate model / A. R. Buss // *Psychol. Buob.* - 1973. - V. 80. - P. 106-112.
90. Buss, K. A., Schumacher, J. R., Dolski, I., Kalin, N. H., Goldsmith, H. H., Davidson, R. J. Right frontal brain activity, cortisol, and withdrawal behavior in 6-month-old infants / K. A. Buss, J. R. Schumacher, I. Dolski, N. H. Kalin, H. H. Goldsmith, R. J. Davidson // *Behav Neurosci.* - 2003. - Feb; 117(1). - P. 11-20.
91. Cahill, L., McGaugh, J. L. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory / L. Cahill, J. L. McGaugh // *Trends Neurosci.* - 1998. - 21. - P. 294-299.
92. Cevik, R., Gur, A., Acar, S., Nas, K., Sarac, A. J. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones and cortisol in both menstrual phases of women with chronic fatigue syndrome and effect of depressive mood on these hormones / R. Cevik, A. Gur, S. Acar, K. Nas, A. J. Sarac // *2BMC Musculoskelet Disord.* - 2004. - Dec 8;5:47. - P. 1-6.
93. Chocyk, A., Majcher-Maślanka, I., Dudys, D., Przyborowska, A., Wędzony, K. Impact of early-life stress on the medial prefrontal cortex functions – a search for the pathomechanisms of anxiety and mood disorders / A. Chocyk, I. Majcher-Maślanka, D. Dudys, A. Przyborowska, K. Wędzony // *Pharmacol Rep.* - 2013. - 65 (6). - P. 1462-70.
94. Chrousos, G., Gold, P. The concepts of stress and stress system disorders / G. Chrousos, P. Gold // *JAMA* - 1992. - 26. - P. 1244-1252.
95. Clark, L. A., Watson, D. Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications / L. A. Clark, D. Watson // *J Abnorm Psychol.* - 1991. - P. 316 -336.
96. Coan, J. B., Allen, J. A. Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion / J. B. Coan, J. A. Allen // *Psychology*. - 2004. - 67. - P. 7-49.
97. Cook, I. A., Hunter, A. M., Abrams, M., Siegman, B., Leuchter, A. F. Midline and right frontal brain function as a physiologic biomarker of remission in major depression / I. A. Cook, A. M. Hunter, M. Abrams, B. Siegman, A. F. Leuchter // *Psychiatry Res.* - 2009. - Nov. 30, 174(2). - P. 152-157.
98. Davidson, R. J. Affective style and affective disorders: perspectives from affective neuroscience / R. J. Davidson // *Cognit. Emot.* - 1998b. - V. 12. N. 3. - P. 307-330.
99. Davidson, R. J., Sutton, S. K. Affective neuroscience: the emergence of a Discipline / R. J. Davidson // *Current Opin. Neurobiol.* - 1995. - № 5. - P. 217.
100. Davidson, R. J., Tomarken, A. J. Laterality and emotion: an electrophysiological approach / R. J. Davidson, A. J. Tomarken // *Handbook of Neuropsychology.* - 1989. - V. 3. - P. 419-441.
101. Davidson, R. J. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdale / R. J. Davidson // *Biol. Psychiatry.* - 2002. - V. 51. № 1. - P. 68-80.
102. Davies, S. J., Allgulander, C. Anxiety and cardiovascular disease / R. J. Davidson, C. Allgulander // *Mod Trends Pharmacopsychiatri.* - 2013. - 29. - P. 85-97.
103. Desan, P. H., Oren, D. A., Malison, R. et al. Genetic polymorphism at the clock gene locus and major depression / P. H. Desan, D. A. Oren, R. Malison et al // *Am J Med Genet.* - 2000. - 96. - P. 418-421.
104. Domschke, K., Reif, A. Behavioral genetics of affective and anxiety disorders / K. Domschke, A. Reif, // *Curr Top Behav Neurosci.* - 2012. - 12. P. - 463-502.
105. Duman, R. S., Monteggia, L. M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders / R. S. Duman, L. M. Monteggia // *Biol. Psychiatry.* - 2006. - 59. P. - 1116-27.

- 106.Dunckley, D., Aziz, Q., Wise, R. G., Tracey, I., Chang, L. Attentional modulation of visceral and somatic pain / D. Dunckley, Q. Aziz, R. G. Wise, I. Tracey, Chang, L. // *Neurogastroenterol Motil.* - 2007. - 19. - P. 569-577.
- 107.Eickhoff, S. B., Lotze, M., Wietek, B., Amunts, K., Enck, P., Zilles, K. Segregation of visceral and somatosensory afferents: an fMRI and cytoarchitectonic mapping study / S. B. Eickhoff, M. Lotze, B. Wietek, K. Amunts, P. Enck, K. Zilles // *Neuroimage.* - 2006. - Jul 1, 31(3). - P. 1004-14.
- 108.Emens, J. et al. Depression and phase angle difference of melatonin production / J. Emens et al. // *Psychiatry Res.* - 2009. - 8. - P. 30-36.
- 109.Engels, A. S., Heller, W., Spielberg, J.M. et al. Co-occurring anxiety influences patterns of brain activity in depression / A. S. Engels, W. Heller, J.M. Spielberg et al. // *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience.* - 2010. - 10 (1). - P. 141-156.
- 110.Firk, C., Markus, C. R. Review: Serotonin by stress interaction: a susceptibility factor for the development of depression? / C. Firk, C. R. Markus // *J Psychopharmacol* - 2007. - 21. - P. 538-44.
- 111.Fontaine, R., Breton, G., Dery, R., Fontaine, S., Elie, R. Temporal lobe abnormalities in panic disorder: an MRI study / R. Fontaine, G. Breton, R. Dery, S. Fontaine, R. Elie // *Biol. Psychiatry.* - 1990. - 27. - P. 304-310.
- 112.Frank, E., Perel, J. M. et al. Three year outcomes for maintenance in therapies in recurrent depression / E. Frank, J. M. Perel et al. // *Arch Gen Psychiat.* - 1990. - 47. - P. 1093-1099.
- 113.Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I., Sharpe, M. C., Dobbins, J. G., Komaroff, A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study / K. Fukuda, S. E. Straus, I. Hickie, M. C. Sharpe, J. G. Dobbins, A. Komaroff. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med.* - 1994. - Dec 15;121 (12). - P. 953-9.
- 114.Fuster, J. M. The prefrontal cortex — an update: time is of the essence / J. M. Fuster // *Neuron.* - 2001. - 30. - P. 319-333.
- 115.Fuster, J. M. The prefrontal cortex and its relation to behavior / J. M. Fuster // *Prog. Brain Res* 1991. 87. P. 201-211.
- 116.Gary, G. Bernson, Sarter, M., Caciopp T. Review article. Ascending visceral regulation of cortical affective information processing / Gary G. Bernson, M. Sarter, T. Caciopp. // *European Journal of Neuroscience.* - 2003. - Vol. 18. - P. 2103-2109.
- 117.Goetze, U., Tolle, R. Circadian rhythm of free urinary cortisol, temperature and heart rate in endogenous depressives and under antidepressant therapy / U. Goetze, R. Tolle // *Neuropsychobiology.* - 1987. - 18. - P. 175-184.
- 118.Gold, P. W., Chrousos G. P. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states / P. W. Gold, G. P. Chrousos // *Molecular Psychiatry.* - 2002. - № 7. - P. 254-275.
- 119.Gold, P. W., Goodwin, P. K., Reus, V. I. Vasopressin in affective illness / P. W. Gold, P. K. Goodwin, V. I. Reus // *Lancet.* - 1978. - V. 9. - P. 223-227.
- 120.Gold, P. W., Goodwin, F. K., Chrousos, G. P. Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress (Part 2 of 2 parts) / P. W. Gold, F. K. Goodwin, G. P. Chrousos // *N Engl J Med* - 1988. - 319. - P. 348-353.
- 121.Gray, J. A. Precipit of the neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of Septo-hippocampal system / J. A. Gray // *Behav. Brain Sci.* - 1982. - V. 5. - P. 469-534.

122. Grin-Yatsenko, V. A., Baas, I., Ponomarev, V. A., Kropotov, J. D. EEG power spectra at early stages of depressive disorders / V. A. Grin-Yatsenko, I. Baas, V. A. Ponomarev, J. D. Kropotov // J Clin Neurophysiol. - 2009. - Dec; 26(6). - P. 401-406.
123. Harmoni, T., Fernandez, T., Reyes, A. et al. Delta activity: a sign of internal concentration during the performance of mental tasks / T. Harmoni, T. Fernandez, A. Reyes et al. // 7<sup>th</sup> Int. Cong. (I.O.P.) Abstracts. Thessaloniki, 1994. - P 45.
124. Harmon-Jones, E., Allen, J.J. Behavioral activation sensitivity and resting frontal EEG asymmetry: covariation of putative indicators related to risk for mood disorders / E. Harmon-Jones, J.J. Allen // J. Abn. Psychol. - 1997. - V. 106. - N.I. - P. 159-163.
125. Hasler, G., Fromm, S., Carlson, P.J. et al. Neural response to catecholamine depletion in unmedicated subjects with major depressive disorder in remission and healthy subjects / G. Hasler, S. Fromm, P.J. Carlson et al. // Arch Gen Psychiatry. - 2008. - 65. - P. 521—531.
126. Hatcher, S., House, A. Life events, difficulties and dilemmas in the onset of chronic fatigue syndrome: a case-control study / S. Hatcher, A. House // Psychol Med. - 2003. - Oct; 33(7). - P. 1185-92.
127. Hausteiner-Wiehle, C., Henningsen, P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders / C. Hausteiner-Wiehle, P. Henningsen // World J Gastroenterol. - 2014. - May 28; 20(20). - P. 6024-30.
128. Heim, C., Nater, U. M., Maloney, E., Boneva, R., Jones, J. F., Reeves, W. C. Childhood trauma and risk for chronic fatigue syndrome Association with Neuroendocrine Dysfunction / C. Heim, U. M. Nater, E. Maloney, R. Boneva, J. F. Jones, W. C. Reeves. // Archives of General Psychiatry - 2009. V. 66. - № 1. - P. 72-80.
129. Heller, W. Neuropsychological mechanisms of individual differences in emotion, personality, and arousal / W. Heller // Neuropsychol. - 1993. - V. 7. - P. 476-489.
130. Heller, W., Nitschke, J. B. Regional brain activity and emotion: a framework for understanding cognition in depression / W. Heller, J. B. Nitschke // Cognit. Emot. - 1997. - V. 11. - N. 5/6. - P. 637-661.
131. Heller, W., Nitschke, J. B. The puzzle of regional brain activity in depression and anxiety: the importance of subtypes and comorbidity / W. Heller, J. B. Nitschke // Cognit. Emot. - 1998. - V. 12. - N. 3. - P. 421-447.
132. Heller, W., Nitschke, J. B., Lindsay, D. L. Neuropsychological correlates of arousal in self-reported emotion / W. Heller, J. B. Nitschke, D. L. Lindsay // Cognit. Emot. - 1997. - V. 11. - № 4. - P. 383-384.
133. Heller, W., Nitschke, J. B., Etienne, M. A., Miller, G. A. Patterns of regional brain activity differentiate types of anxiety / W. Heller, J. B. Nitschke, M. A. Etienne, G. A. Miller, // Journal of Abnormal Psychology. - 1997. - 106. - P. 376-385.
134. Heller, W., Etienne, M. A., Miller, G. A. Patterns of perceptual asymmetry in depression and anxiety: implication for neuropsychological models of emotion and psychopathology / W. Heller, M. A. Etienne, G. A. Miller // J. Abn. Psychol. - 1995. - V. 104. - P. 327-333.
135. Henriques, J. B., Davidson, R. J. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects / J. B. Henriques, R. J. Davidson // Journal of Abnormal Psychology. - 1990. - V. 99. - P. 22-31.
136. Henriques, J. B., Davidson, R. J. Left frontal hypoactivation and depression / J. B. Henriques, R. J. Davidson, // Journal of Abnormal Psychology. - 1991. - V. 100. - P. 535-545.
137. Herman, J., Cullinan, W. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis / J. Herman, W. Cullinan // Trends Neurosci. - 1997. - 20. - P. 78-84.

- 138.Hettema, J. M., Prescott, C. A., Myers, J. M., Neale, M. C., Kendler, K. S. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women / J. M. Hettema, C. A. Prescott, J. M. Myers, M. C. Neale, K. S. Kendler // Published by Elsevier Ireland Ltd. *Depress Anxiety*. – 2009. – 26(11). – P. 998-1003.
- 139.Hobson, A. R., Aziz, Q. Central nervous system processing of human visceral pain in health and disease / A.R. Hobson, Q. Aziz // *News phisiol Sci*. – 2003. – 18. – P. 109-114.
- 140.Hsu, K. J., Young-Wolff, K. C., Kendler, K. S., Halberstadt, L. J., Prescott, C. A. Neuropsychological deficits in major depression reflect genetic familial risk more than clinical history: a monozygotic discordant twin-pair study / K. J. Hsu, K. C. Young-Wolff, K. S. Kendler, L. J. Halberstadt, C. A. Prescott // *Psychiatry Res*. – 2014. – Jan 30; 215(1). – P. 87-94.
- 141.Hunter, A. M., Ian, A., Cook, M.D., Andrew, F., Leuchter, M. D. The Promise of the Quantitative Electroencephalogram as a Predictor of Antidepressant Treatment Outcomes in Major Depressive Disorder / A. M. Hunter, A. Ian, M.D. Cook, F. Andrew, M. D. Leuchter // *Psychiatric clin. of N. Am*. – 2007. – V. 30. – P. 105-124.
- 142.Iosifescu, D. V., Grenwald, S., Devlin, P., Mischoulon, D., Denninger, J. W., Alpert, J. E., Fava, M. Frontal EEG predictions of treatment outcome in major depressive disorder / D. V. Iosifescu, S. Grenwald, P. Devlin, D. Mischoulon, J. W. Denninger, J. E. Alpert, M. Fava // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Nov., 19 (11). – P. 772-7.
- 143.Iversen, S. D., Iversen, S. H., Snyder, R. Brain dopamine systems and behavior / S. D. Iversen, S. H. Iversen, R. Snyder // *Jn. Hand book of Psychopharmacology: S. Drugs, Neurotransmit. Stress and Behavior*. – 1977. – P. 333-384.
- 144.Kalin, N. H., Shelton, S. E., Davidson R. J. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone levels are elevated in monkeys with patterns of brain activity associated with fearful temperament / N. H. Kalin, S. E. Shelton, R. J. Davidson // *Biol Psychiatry*. – 2000. – Apr 1; 47(7). – P.579-85.
- 145.Kavaes, G. H., Bohus, B., Versteeg, D. H. The effects of vasopressin on memory processes: the role of noradrenergic neurotransmission / G. H. Kavaes, B. Bohus, D. H. Versteeg // *Neuroscience*. – 1979. – V. 4. – P. 1529-1537.
- 146.Kelly, J., Wrynn, A., Leonard, B. The olfactory bulbectomized rat as model of depression: An update / J. Kelly, A. Wrynn, B. Leonard // *Pharmacology Therapy*. – 1997. – Vol. 74, 3. – P. 299-316.
- 147.Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O., Pedersen, N. L. A Swedish national twin study of lifetime major depression / K. S. Kendler, M. Gatz, C. O. Gardner, N. L. Pedersen // *Am J Psychiatry*. – 2006. – 163. – P. 109-114.
- 148.Kendler, K. S. Major depression and generalised anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments-revisited / K. S. Kendler // *Br J Psychiatry Suppl*. – 1996. – Jun; (30). – P. 68-75.
- 149.Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in United states: results from the National Comorbidity Survey / R. C. Kessler, K. A. McGonagle, S. Zhao et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 51. – P. 8-19.
- 150.Kessler, R. C., Nelson, C. B., McGonagle, K. A. et al. Comorbidity of DSM-III-R major depression disorder in general population: results from the US National Comorbidity Survey Study / R. C. Kessler, C. B. Nelson, K. A. McGonagle et al. // *Br. J. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 168, suppl. 30. – P. 17-30.
- 151.Keller, J., Nitschke, J. B., Bhargava, T., Deldin, P. J., Gergen, J. A., Miller, G. A., Heller, W. Neuropsychological differentiation of depression and anxiety / J. Keller, J. B. Nitschke, T. Bhargava, P. J. Deldin, J. A. Gergen, G. A. Miller, W. Heller // *Journal of Abnormal Psychology*. – 2000. – 109. – P. 3-10.

152. Klausner, A. P., Steers, W. D. Corticotropin releasing factor: a mediator of emotional influences on bladder function / A. P. Klausner, W. D. Steers // J Urol. - 2004. - Dec;172 (6 Pt 2). - P. 2570-3.
153. Kloet, E. R., Joels, M., Holsboer, F. Stress and the brain: from adaptation to disease / E. R. Kloet M. Joels, F. Holsboer // Nat Rev Neurosci. - 2005. - 6. - P. 463-75.
154. Kroenke, K., Wood, D. R., Mangelsdorff, A. D., Meier, N. J., Powell J. B. Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome / K. Kroenke, D. R. Wood, A. D. Mangelsdorff, N. J. Meier, J. B. Powell // JAMA. 1988. - Aug 19; 260(7). - P. 929-34.
155. Ladabaum, U., Minoshima, S., Owyang, C. Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications. V. Central nervous system processing of somatic and visceral sensory signals / U. Ladabaum, S. Minoshima, C. Owyang // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. - 2000. - G1-6. - P. 279.
156. Lazarus, R. S. Emotions and adaptation: conceptual and empirical reaction / R. S. Lazarus // Nebraska symposium on motivation. Lincoln, 1968. - Vol. 16.
157. Liotti, M., Sava, D., Rizzolatti, G., Caffarra, P. Differential hemispheric asymmetries in depression and anxiety: A reaction-time study / M. Liotti, D. Sava, G. Rizzolatti, P. Caffarra // Biol. Psychiatry. - 1991. - 29. - P. 887-899.
158. Luoto S., Taimela S., Hurri H., Alaranta H. Mechanisms explaining the association between low back trouble and deficits in information processing / S. Luoto, S. Taimela, H. Hurri, H. Alaranta A controlled study with follow-up. Spine - 1999. - 24. - P. 255-261.
159. Mayberg, H. S., Liotti, C. M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., Silva, J. A., Tekell, J. L., Martin, C. C., Lancaster, J. L., Fox, P. T. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness / H. S. Mayberg, C. M. Liotti, S. K. Brannan, S. McGinnis, R. K. Mahurin, P. A. Jerabek, J. A. Silva, J. L. Tekell, C. Martin, J. L. Lancaster, Fox P. T. // Am J Psychiatry. - 1999. - May;156(5). - P. 675-82.
160. MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S. et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression / G. M. MacQueen, S. Campbell, B. S. McEwen et al. Proc Nat Acad Sci USA - 2003. - 100. - P. 1387-1392.
161. Marijeaan, het Rot, Sanjay, J. Mathew, M.D., Dennis, S. Charney M.D. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder / R. Marijeaan, J. Sanjay, M.D. Mathew, S. Dennis, M. D. Charney // CMAJ. - 2009. - Feb 3. 180(3). - P. 305-313.
162. Martinon, F., Mayor, A., Tschopp, J. The inflammasomes: guardians of the body / F. Martinon, A. Mayor, J. Tschopp // Annual Review of Immunology. - 2009. - V. 27. - P. 229-265.
163. Martinowich, K., Lu, B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders / K. Martinowich, B. Lu // Neuropsychopharmacology. - 2008. - 33. - P. 73-83.
164. Martinowich, K., Manji, H, Lu, B. New insights into BDNF function in depression and anxiety / K. Martinowich, H. Manji, B. Lu // Nat Neurosci. - 2007. - 10. - P. 1089-93.
165. Maser, J., Cloninger, C. R. Comorbidity in Anxiety and Mood Disorders / J. Maser, C. R. Cloninger // Washington, DC: American Psychiatric Press. - 1990. - P. 3-12.
166. Mathersul, D., Williams, L. M., Hopkinson, P. J., Kemp, A. H. Investigating models of effect: relationship among EEG alpha asymmetry depression and anxiety / D. Mathersul, L. M. Williams, P. J. Hopkinson, A. H. Kemp // Emotion. - 2008. - V. 8 - № 4. - P. 560-572.
167. Mathew, H. J., Ho, B. T., Taylor, D. Dopamin-hydroxylase response to epinephrine injection in anxious patients and normals / H. J. Mathew, B. T. Ho, D. Taylor // Bul. Psychiatr. - 1982. - V. 17- № 3. - P. 393-397.



168. Matousek, M. EEG patterns in various subgroups of endogenous depression / M. Matousek // *Int. J. Psychophysiol* - 1991. - V. 10 (3). - P. 239-243.
169. Mayberg, H., Liotti, M., Brannan, S. et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness / H. Mayberg, M. Liotti, S. Brannan et al. // *Am J Psychiat*. - 1999. - 156. - P. 675-682.
170. Merali, Z., Du, L., Hrdina, P. et al. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region / Z. Merali, L. Du, P. Hrdina et al. // *J Neurosci*. - 2004. - 24. - P. 1478-1485.
171. Minelli, A., Maffioletti, E., Cloninger, C. R., Magri, C., Sartori, R., Bortolomasi, M., Congiu, C., Bignotti, S., Segala, M., Giacomuzzi, M., Gennarelli, M. Role of allelic variants of FK506-binding protein 51 (FKBP5) gene in the development of anxiety disorders / A. Minelli, E. Maffioletti, C. R. Cloninger, C. Magri, R. Sartori, M. Bortolomasi, C. Congiu, S. Bignotti, M. Segala, M. Giacomuzzi, M. Gennarelli // *Depress Anxiety*. - 2013. - Dec; 30(12). - P. 1170-6.
172. Muller, W. The benzodiazepine receptor / W. Muller // *Pharmacology*. - 1981. - V. 22. - P. 153-161.
173. Miller, E. N., Fujioka, T. A., Chapman, L. J., Chapman, J. P. Hemispheric asymmetries of function in patients with major affective disorders / E. N. Miller, T. A. Fujioka, L. J. Chapman, J. P. Chapman // *J Psychiatry Res*. - 1995. - 29. - P. 173-183.
174. Nestler, E. J., Carlezon, W. A. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression / E. J. Nestler, W. A. Carlezon // *Biol. Psychiatry*. - 2006. - 59. - P. 1151-9.
175. Nitschke, J. B., Heller, W., Palmieri, P. A., Miller, G. A. Contrasting patterns of brain activity in anxious apprehension and anxious arousal / J. B. Nitschke, W. Heller, P. A. Palmieri, G. A. Miller // *Psychophysiology*. - 1999. - 36. - P. 628-637.
176. Packard, M. G., Cahill, L., McGaugh, J. L. Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes / M. G. Packard, L. Cahill, J. L. McGaugh // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 1994. - 91. - P. 8477-8481.
177. Papadopoulos, S., Cleare, A. J. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome / S. Papadopoulos, A. J. Cleare // *Nature Reviews Endocrinology*. - 2012. - V. 8. №1. - P. 22-32.
178. Papousek, I., Schulter, G. Different temporal stability and partial independence of EEG asymmetries from different locations: implications for laterality research / I. Papousek, G. Schulter // *Int. J. Neurosci*. - 1998. - 93. - N. 1-2. - P. 87-100.
179. Papousek, I., Schulter, G. Associations between EEG asymmetries and electrodermal lability in low vs. high depressive and anxious normal individuals / I. Papousek, G. Schulter // *Int J Psychophysiol*. - 2001. - Jun; 41(2). - P. 105-17.
180. Pariante, C. M., Lightman, S. L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments / C. M. Pariante, S. L. Lightman // *Trends in Neurosciences*. - 2008. - V. 31. - №. 9. - P. 464-468.
181. Pariante, C. M., Miller, A. H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment / C. M. Pariante, A. H. Miller // *Biol Psychiatry*. - 2001. - Mar 1; 49(5). - P. 391-404.
182. Raffety, B. D., Smith, R. E., Ptacek, J. T. Facilitating and debilitating trait anxiety, situational anxiety, and coping with an anticipated stressor: a process analysis / B. D. Raffety, R. E. Smith, J. T. Ptacek // *J Pers Soc Psychol*. - 1997. - 72(4). - P. 892-906.
183. Rajkowska, G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells / G. Rajkowska // *Biol Psychiatry*. - 2000. - 48. - P. 766-777.

184. Reiser, E. M., Schulter, G., Weiss, E. M., Fink, A., Rominger, C., Papousek, I. Decrease of prefrontal-posterior EEG coherence: loose control during social-emotional stimulation / E. M. Reiser, G. Schulter, E. M. Weiss, A. Fink, C. Rominger, I. Papousek // *Brain Cogn.* - 2012 - Oct. 80(1) - P. 144-54.
185. Ramirez-Rodriguez, G., Klempin, F., Babu, H. et al. Melatonin modulates cell survival of new neurons in the hippocampus of adult mice / G. Ramirez-Rodriguez, F. Klempin, H. Babu et al. // *Neuropsychopharmacology.* - 2009. - 32. – P. 2180-2191.
186. Roberts, A. D., Wessely, S., Chalder, T., Papadopoulos, A., Cleare, A. J. Salivary cortisol response to awakening in chronic fatigue syndrome / A. D. Roberts, S. Wessely, T. Chalder, A. Papadopoulos, A. J. Cleare // *British Journal of Psychiatry.* - 2004. V. 184. P. 136-141.
187. Rogers, J., Raveendran, M., Fawcett, G. L., Fox, A. S., Shelton, S. E., Oler, J. A., Cheverud, J., Muzny, D. M., Gibbs, R. A., Davidson, R. J., Kalin, N. H. CRHR1 genotypes, neural circuits and the diathesis for anxiety and depression / J. Rogers, M. Raveendran, G. L. Fawcett, A. S. Fox, S. E. Shelton, J. A. Oler, J. Cheverud, D. M. Muzny, R. A. Gibbs, R. J. Davidson, N. H. Kalin // *Mol Psychiatry.* – 2013. - Jun; 18(6). – P. 700-7.
188. Ruhe, H. G., Mason, N. S., Schene, A. H. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies / H. G. Ruhe, N. S. Mason, A. H. Schene // *Mol Psychiatry.* – 2007. - 12. - P. 331-59.
189. Sanchoy, S., Hobson, A. R., Furlong, P. L., Woolf, C. J., Thompson, D. G., Aziz, Q. Central neural mechanisms mediating human visceral hypersensitivity / S. Sanchoy, A. R. Hobson, P. L. Furlong, C. J. Woolf, D. G. Thompson, Q. Aziz // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* - 2001. - V. 281. - G. 1196-1202.
190. Sanford, L. D., Tejani-Butt, S. M., Ross, R. J., Morrison, A. R. Amigdaloid control of alerting and behavioral arousal in rats: Involvement of serotonergic mechanisms / L. D. Sanford, S. M. Tejani-Butt, R. J. Ross, A. R. Morrison // *Arch. ital. biol.* - 1995. - V. 1. P. 81-99.
191. Sapolsky, R. M. Stress in the wild / R. M. Sapolsky // *Sci. Am.* - 1990. - 262. – P. 116-123.
192. Schaepler, T., Kosel, M. Novel physical treatment for major depression: vagus nerv stimulation, transcranial magnetic stimulation and magnetic seizure therapy / T. Schaepler, M. Kosel // *Current Opinion in Psychiatry* 17. - 2004. - P. 15-20.
193. Schaepler, T. E., Frick, C., Zobel, A., Maer, W., Heuser, I., Bajbouj, M., Okeane, V., Carcoran, C., Addolfson, R., Trimble, M., Rau, H., Hoff, H. J., Muller-Siecheneder, F., Audenaerf, K., Van den Abbele, D., Matthews, K., Christmas, D., Standa, Z. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study / T. E. Schaepler, C. Frick, A. Zobel, W. Maer, I. Heuser, M. Bajbouj, V. Okeane, C. Carcoran, R. Addolfson, M. Trimble, H. Rau, H. J. Hoff, F. Muller-Siecheneder, K. Audenaerf, D. Van den Abbele, K. Matthews, D. Christmas, Z. Standa // *Psychological Medicine.* – 2008. – 38. - P. 651-661.
194. Schaffer, C. E., Davidson, R. J., Saron, C. Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and non-depressed subjects / C. E. Schaffer, R. J. Davidson, C. Saron // *Biological Psychiatry.* - 1983. - 18. - P. 753-759.
195. Schellberg, D., Besthorn, C., Pfleger, W., Gasser, T. Emotional activation and topographic EEG band power / D. Schellberg, C. Besthorn, W. Pfleger, T. Gasser // *J. Psychophysiol.* - 1993. - V. 7. - P. 24-33.
196. Schonpflug, W. Anxiety, prospective question and Preparation / W. Schonpflug // *Invited Paper, presented at the conference «Stress and Anxiety». Warszawa.* - 1983. - P.1-6.

197. Schleifer, L. M., Ley, R., Spalding, T. W. A hyperventilation theory of job stress and musculoskeletal disorders / L. M. Schleifer, R. Ley, T. W. Spalding // *Am J Ind Med.* – 2002. – May; 41(5). – P. 420-32.
198. Schwartz, G. E., Weinberger, D. A., Singer, J. A., Cardiovascular differentiation of happiness, sadness, anger, and fear following imagery and exercise / G. E. Schwartz, D. A. Weinberger, J. A. Singer // *Psychosom. Med.* – 1981. – 43. – P. 343–364.
199. Selye H. The stress of life / H. Selye. N.Y. McGraw-Hill, 1956. – 324 p.
200. Sen, S., Duman, R., Sanacora, G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications / S. Sen, R. Duman, G. Sanacora // *Biol Psychiatry.* – 2008. – 64. – P. 527-32.
201. Sidhu, H., Kern, M., Shaker, R. Absence of increasing cortical fMRI activity volume in response to increasing visceral stimulation in IBS patients / H. Sidhu, M. Kern, R. Shaker // *Am J Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* – 2004. – 287. – G 425-35.
202. Soares, R. L. Irritable bowel syndrome: A clinical review / R. L. Soares // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Sep 14; 20(34). – P. 12144-12160.
203. Sobotka, S. S., Davidson, R. J., Senulis, J. A. Anterior brain electrical asymmetries in response to reward and punishment / S. S. Sobotka, R. J. Davidson, J. A. Senulis // *EEG clin. Neurophysiol.* – 1992. – V. 83. – N. 4. – P. 236-247.
204. Spielberger, S. D., O'Neil, H. F., Hansen, D. N. Anxiety, drive theory and computer assisted learning / S. D. Spielberger, H. F. O'Neil, D. N. Hansen // *Progress* – 1972. – P. 111-132.
205. Stenberg, G. Personality and the EEG: arousal and emotional arousability / G. Stenberg // *Person. individ. Differ.* – 1992. – Vol. 13. – N. 10. – P. 1097-1113.
206. Stein, D. J., Hollander, E. Textbook of anxiety disorders / D. J. Stein, E. Hollander. Washington, DC, APP. – 2002. – 515 p.
207. Sullivan, R.M., Gratton, A. Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and autonomic stress responses in rats / R.M. Sullivan, A. Gratton // *J Neurosci.* – 1999. – 19. – P. 2834-2840.
208. Smith, E. E., Jonides, J. Storage and executive processes in the frontal lobes / E. E. Smith, J. Jonides // *Science.* – 1999. – 283. – P. 1657-1661.
209. Tak, L. M., Cleare, A. J., Ormel, J. et al. “Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders” / L. M. Tak, A. J. Cleare, J. Ormel et al. // *Biological Psychology.* – 2011. V. 87. – №. 2. – P. 183-194.
210. Thayer, J. F., Sternberg, E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems / J. F. Thayer, E. Sternberg // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2006. – V. 1088. – P. 361-372.
211. Taché, Y. Brunnhuber, S. From Hans Selye's Discovery of Biological Stress to the Identification of Corticotropin Releasing Factor signaling pathways: Implication in Stress-Related Functional Bowel Diseases / Y. Taché, S. Brunnhuber // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – Dec; 1148. – P. 29-41.
212. Theorell, T., Blomkvist, V., Lindh, G., Evengard, B. Critical life events, infections, and symptoms during the year preceding chronic fatigue syndrome (CFS): an examination of CFS patients and subjects with a nonspecific life crisis / T. Theorell, V. Blomkvist, G. Lindh, B. Evengard // *Psychosom Med.* – 1999. – May-Jun; 61(3). – P. 304-10.
213. Tomarken, A. J., Davidson, R. J., Henriques, J. B. Resting frontal brain asymmetry predicts affective responses to films / A. J. Tomarken, R. J. Davidson, J. B. Henriques // *J. Pers. Soc. Psychol.* – 1990. – V. 59. – P. 791-801.

- 214.Tomas, C., Newton, J., Watson, S. A Review of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Chronic Fatigue Syndrome / C. Tomas, J. Newton, S. Watson. ISRN Neurosci. - 2013. - Sep.30.784520. doi:10.1155/2013/784520.
- 215.Tucker, D. M., Liotti, M. Neuropsychological mechanisms of anxiety and depression / D. M. Tucker, M. Liotti // Handbook of Neuropsychology. - 1989. - V. 3. - P. 443-475.
- 216.Tuker, D.M., Roth, R.S., Arneson, B.A, Buckingham, V. Right hemisphere activation during stress / D.M. Toker, R.S. Roth, B.A. Arneson, V. Buckingham // Neuropsychologia. - 1977. - V.15. - P. 697-700.
- 217.Van Houdenhove B., Van Den Eede F., Luyten P. Does hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypofunction in chronic fatigue syndrome reflect a 'crash' in the stress system? / // Med Hypotheses. - 2009. - Jun. 72(6). - P. 701-5.
- 218.Wyller, V. B., Hege, R., Malterud, E., Malterud, K. Can sustained arousal explain the Chronic Fatigue Syndrome? / V. B.Wyller, R. Hege, E. Malterud, K. Malterud // Behavioral and Brain Functions. - 2009. - Feb.23. - P. 5-10.
- 219.Wexler, B. E., Schwartz, G., Warrenburg, S., Servis, M., Tarlatzis, I. Effects of emotions on perceptual asymmetry: interactions with personality / B. E. Wexler, G. Schwartz, S. Warrenburg, M. Servis, I. Tarlatzis // Neuropsychologia. - 1986. V. 24. - P. 699-710.
- 220.Westerhaus, M. J., Loewy, A. D. Central representation of the sympathetic nervous system in the cerebral cortex. Research report / M. J. Westerhaus., A. D. Loewy // Brain Research. - 2001. - 903. P. 117-127.
- 221.Wurtman, R. J. Genes, stress, and depression / R. J. Wurtman // Metabolism. - 2005. - 54 (Suppl 1). - P. 16-19.