

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

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург 2015

Работа выполнена в лаборатории физиологии высшей нервной деятельности ФГБУН
Института физиологии им. И.П. Павлова РАН

Научный руководитель: доктор биологических наук
Шуваев Вячеслав Тимофеевич

Консультант кандидат медицинских наук
Ивонин Александр Алексеевич

Официальные оппоненты: **Шеповальников Александр Николаевич**
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки, главный научный
сотрудник лаборатории нейрофизиологии
ребенка, ФГБУН Институт эволюционной
физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН

Ломарев Михаил Петрович
доктор медицинских наук, ведущий научный
сотрудник отделения нейрофизиологии,
нейровизуальных и клиничко-лабораторных
исследований, ФГБУ Санкт-Петербургский
научно-исследовательский
психоневрологический институт им.
В.М.Бехтерева

Ведущая организация: Санкт-Петербургский государственный
университет

Защита диссертации состоится «__» _____ 2015 г. в _____

на заседании Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских
диссертаций (Д 002.020.01) при ФГБУН Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН
по адресу: 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института физиологии им.
И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург, наб. Макарова д.6).

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета,

доктор биологических наук

Н.Э. Ордян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. 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 соматовегетативная симптоматика, а так же ряд других нарушений, носящих в основном характер функциональных дезинтегративных расстройств (Александровский, 1993). 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 это расстройство как одну из ведущих причин инвалидности. По данным, полученным на американской популяции, риск развития депрессивного эпизода в течение жизни 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., 2002). 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. 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 и 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 по специализированным тестам и на основе расспроса, что, по мнению специалистов, имеет ряд существенных недостатков (Платонов, 1977).

Несмотря на то, что участие психологических факторов (эмоционального состояния, особенностей личности) в развитии различных соматических жалоб и нарушений неоднократно подтверждено, 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 (Parousek, 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 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.

Цель 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.

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.

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.

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 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.

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 для оценки патологических изменений системной деятельности головного мозга № 2177715 приоритет от 10.01.2002, авторы А.Н. Шеповальников, М.Н. Цицерошин. Использована достаточная выборка испытуемых для получения необходимых данных. Применяемые методы статистического анализа полученных данных полностью релевантны поставленным целям и задачам исследования.

Апробация работы и публикации. 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).

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

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.

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 221 источник, из них 145 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 et al., Beck-Depressions-Inventory, 1961). Кроме выраженности синдрома депрессии оценивались уровень тревожности 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), нижне-лобных (F7, F8), центральных (C3, C4), средне-височных (T3, T4), задне-височных (T5, T6), теменных (P3, P4), и в затылочных областях (O1, O2). 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. После регистрации и удаления артефактов энцефалограмма подвергалась математическому анализу.

3. Кластерный анализ. Для определения степени статистической однородности изучаемых состояний был проведен кластерный анализ. Для каждого испытуемого с помощью кластерного анализа (Жамбю, 1988) проведено сопоставление матриц корреляции ЭЭГ, соответствующих 4-м эпохам анализа. С этой целью производили

оценки близости в “кластерном пространстве” матриц кросскорреляции ЭЭГ, соответствующих фоновому состоянию испытуемых. Метод позволяет исключить влияние кратковременных изменений функционального состояния испытуемых, и дает возможность оценивать у каждого из испытуемых максимально возможный при данном состоянии уровень сходства в последовательных эпохах анализа структуры пространственного взаимодействия биоэлектрической активности различных кортикальных отделов на протяжении конкретного функционального состояния. Алгоритм и программа кластерного анализа разработаны ст.н.с. ИЭФБРАН к.б.н. Погосьяном А.А. (Погосьян, 1995).

4. Корреляционный и когерентный анализы многоканальной ЭЭГ. На протяжении всего обследования каждые 4 секунды (“эпоха анализа”) вычисляли матрицы (размерностью 16x16) коэффициентов кросскорреляции (КК) между ЭЭГ от всех отведений попарно, а также матрицы (16x16) когерентности ЭЭГ (Ког) в каждом из основных частотных диапазонов колебаний ЭЭГ: Δ – 0.5-3.5 Гц, θ – 4.0-7.5 Гц, α – 8.0-12.5 Гц, β - 13.0-30.0 Гц. По этим алгоритмам у отдельных испытуемых 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 матриц многоканальной ЭЭГ усредняли как в пределах изучаемого функционального состояния у каждого из испытуемых, так 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.

Оценки изменений в пространственной организации дистантных связей ЭЭГ у пациентов выделенных групп с депрессией по отношению к данным, полученным в группе здоровых исследуемых (контрольная группа), производили с помощью операции вычитания из числовых значений каждой ячейки в средних матрицах КК и Ког ЭЭГ, усредненных в группе здоровых испытуемых, числовых значений элементов матриц, усредненных в группах исследуемых больных. Таким образом, формировали разностные матрицы КК и Ког ЭЭГ, элементы которых отражали изменения пространственной организации ЭЭГ, выявляющиеся у пациентов различных групп. В каждой ячейке разностных матриц оценивали достоверность изменений КК и Ког ЭЭГ по критерию t-Стьюдента (при $p \leq 0.05$).

По статистически достоверным значениям различий КК и Ког ЭЭГ у пациентов в группах с депрессией и у испытуемых в контрольной группе строили схемы изменений межрегиональных связей ЭЭГ, а также карты-мэппинги, этом использовались разработанные в Лаборатории физиологии ребенка института физиологии им. А.М. Сеченова РАН новые методы анализа многоканальной ЭЭГ и программные продукты.

5. Факторный анализ. 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, использован оригинально разработанный метод представления системных взаимодействий биопотенциалов мозга в виде совокупности радиус-векторов ЭЭГ в многомерном факторном пространстве. 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).

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). Регистрационное удостоверение № ФСР 2009/05142 от 30.06.09. Индексация и название рефлексогенных зон ушной раковины даны по международной номенклатуре (методические рекомендации Минздрава РФ – 1983г.). Для каждой точки, ассоциированной с центрами регуляции органа или системы, ранее был определен коридор значений нормы. После окончания обследования проводилось вычисление общего среднего значения порога для 16 точек правой и левой ушных раковин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

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 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 тревоги (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.

Депрессивные расстройства 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 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, в то время как для большинства исследованных зон коры было выявлено повышение КК ЭЭГ, с наибольшей выраженностью для связей ЭЭГ ниже-лобных отделов. Наибольшее снижение когерентных связей отмечено в альфа диапазоне в задне-височных и окципитальных отделах с фронтальными отделами левого и особенно правого полушария (Fp1, Fp2), повышение когерентного взаимодействия выявлено в тета диапазоне в передне-лобных и ниже-лобных отделах коры. У испытуемых с повторяющимися депрессивными эпизодами основные изменения КК отношений также касались преимущественно правой задне-височной, окципитальной и левой ниже-лобной области. Однако, снижение системного взаимодействия наблюдалось в значительно большем числе отведений и максимально проявлялось в задне-височном отведении Т6. Важно отметить, что у пациентов с повторяющимися эпизодами депрессии выявлено снижение кросскорреляционных связей правых задне-височных и окципитальных отделов с лобными зонами коры Fp1- Fp2. Повышение КК преобладало для левополушарных дистантных взаимодействий, с максимальной выраженностью в левой ниже-лобной области F7. При анализе когерентных взаимодействий наиболее отчетливое снижение связей отмечено в правой задне-височной и окципитальной области в дельта диапазоне, повышение для ниже-лобных отведений F7- F8 с наибольшей в бета диапазоне (рис.1).

При факторном анализе отмечалось умеренное понижение веса I фактора и увеличение значений II и III. Выявлено снижение системного взаимодействия височных и средне-височных отделов коры обоих полушарий, межцентральных взаимодействий, в сочетании с повышением системного взаимодействия задне-лобных отделов (табл.1).

В нашем исследовании снижение корреляционного взаимодействия в правой парието-темпорально-окципитальной области, сочеталось с повышением кросскорреляций ниже-лобных (F7-F8) и задне-лобных (F3-F4) отделов коры. Эти данные в определенной мере подтверждают предположение W. Heller, 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 (Heller, 1993, 1997). Выявленные разнонаправленные изменения корреляционных взаимодействий правой парието-темпоральной и окципитальной области и фронтальных зон коры у пациентов этой группы могут отражать низкий уровень эмоционального напряжения в сочетании с выраженным эмоционально негативным, депрессивным состоянием.

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 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 миндалина 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.

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.

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

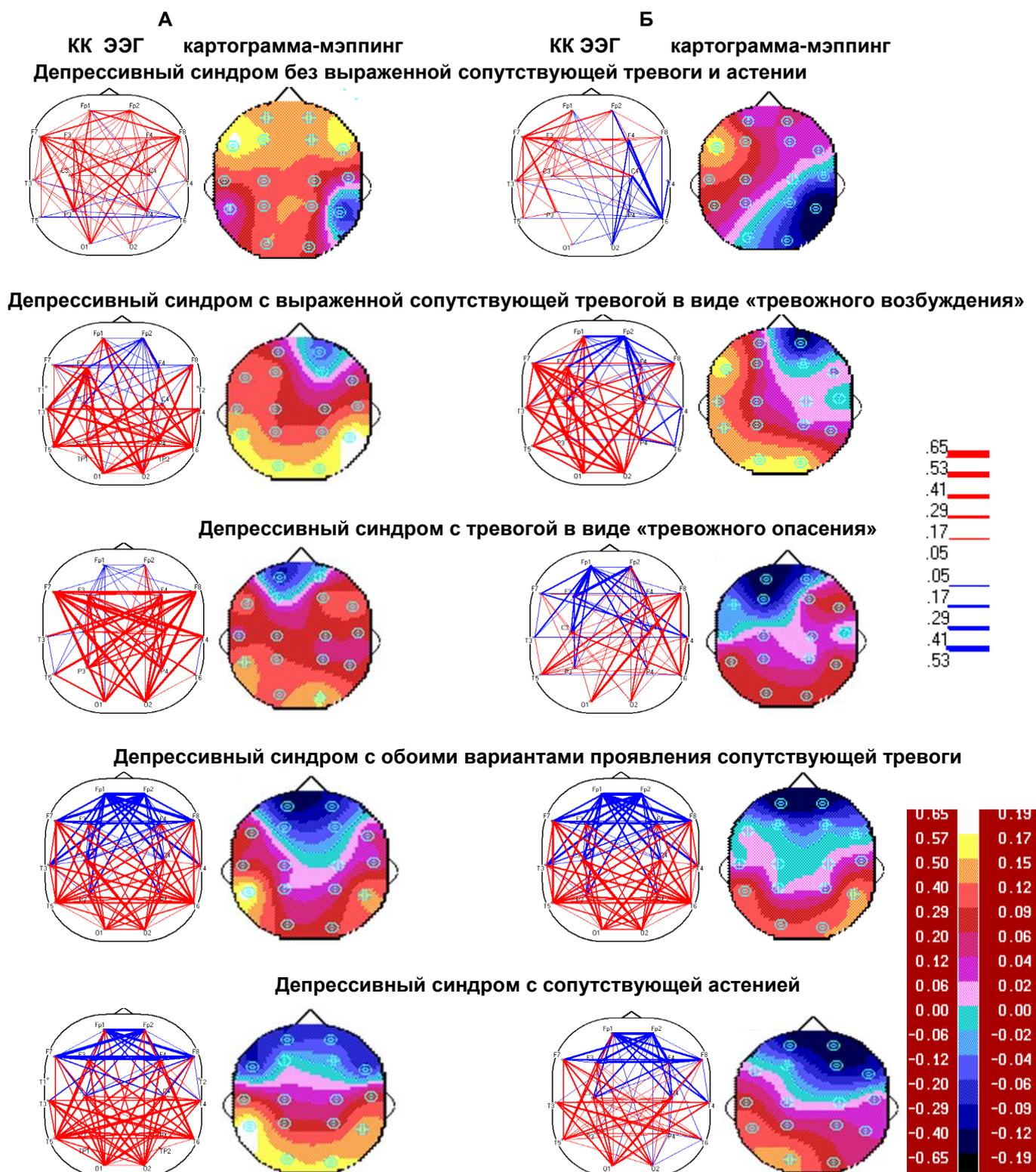


Рис. 1. Особенности изменений пространственной структуры системного взаимодействия биопотенциалов коры больших полушарий при депрессивном расстройстве. А-реактивное состояние, Б-рекуррентное состояние. КК ЭЭГ – схема изменений пространственной структуры кросскорреляционных связей ЭЭГ (слева). Картограмма-мэппинг различий уровня дистантных связей ЭЭГ. На мэппингах отображены средние изменения уровней кросскорреляции ЭЭГ по сравнению с нормой, согласно шкале градаций (справа). На схемах представлены достоверные изменения кросскорреляционных 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).

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 (Стрелец, Голикова, 2001).

Депрессивное расстройство в сочетании с высоким уровнем тревоги. При сопоставлении данных психологического тестирования со структурой пространственной организации биопотенциалов коры больших полушарий, у пациентов с депрессией в сочетании с высокими показателями тревоги, выявлены следующие особенности организации биопотенциалов коры, свойственные для пациентов каждой из выделенных при психологическом тестировании подгрупп. У испытуемых с проявлением тревоги в виде «тревожного возбуждения», выявлено понижение дистантных связей ЭЭГ правой лобной области (Fp2) и нарастание взаимодействия задне-височных (T5, T6), ниже-лобных областей (F7, F8) с преобладанием слева, со значительно большей выраженностью изменений КК ЭЭГ у испытуемых с рекуррентными депрессивными состояниями в сравнении с реактивными. При когерентном анализе максимальные изменения структуры поля биопотенциалов выявлены в дельта диапазоне: выраженное снижение когерентного взаимодействия практически для всех отведений правого полушария. Нарастание когерентных взаимосвязей - в левой задне-височной области (T5) с максимальной выраженностью значений в бета диапазоне. В свою очередь у испытуемых подгруппы с проявлением тревоги в виде «тревожного опасения», особенности пространственной организации биопотенциалов коры характеризовались снижением дистантных взаимодействий левой лобной области (Fp1) и нарастание значений КК ЭЭГ ниже-лобной области справа (F8) и со значительно большей выраженностью для рекуррентных состояний. Наибольшие изменения при когерентном анализе отмечены для положительных когерентных связей в бета и тета диапазонах для реактивных состояний и в дельта диапазоне для рекуррентных. В то время как снижение когерентных взаимодействий отчетливо выявлялись в альфа диапазоне при рекуррентных состояниях. При равновысоких проявлениях обоих вариантов проявления тревоги изменения характеризовались снижением системного взаимодействия передне-лобных (Fp1, Fp2) и ниже-лобных (F7- F8) областей в обоих полушариях и повышением КК взаимоотношений билатерально симметрично в задне-височных отделах (T6, T5). Что касается взаимосвязей в основных частотных диапазонах при реактивных состояниях, наиболее низкие когерентные отношения выявлены в альфа диапазоне в передне-лобных отведениях, высокий уровень когерентного взаимодействия преобладал в бета диапазоне и максимально проявлялся для связей задне-височных и окципитальных отделов. При рекуррентных состояниях наиболее 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 для задне-височных отведений и максимально проявлялись в дельта диапазоне с акцентом справа (Рис. 1). 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 тревоги. 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 (табл.1).

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. 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; 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) и D. Mathersul (Mathersul, Williams, Hopkinson, Kemp, 2008). о том, что ЭЭГ изменения при депрессивном синдроме, сопряженном с тревогой, связаны не только с наличием тревоги, но и с различными вариантами ее проявления: «тревожное возбуждение» с фронтальными отделами правого полушария, а «тревожные опасения», с левополушарными фронтальными изменениями. 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.

Анализ структуры корреляционных и когерентных связей у пациентов с выраженным проявлением синдрома тревоги показал снижение взаимодействий передне-лобных отделов коры как для коротких ипсилатеральных и контрлатеральных взаимодействий, так и для длинных внутривисочных связей с париетальными, задневисочными и окципитальными отделами. Экспериментально показано, что повышение префронтально-постериальной когерентности может указывать на адаптивный регуляторный процесс, в то время как не выраженное префронтально – постериальное взаимодействие может поддерживать эмоционально негативное состояние (Reiser, Schultze, 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).

Результаты оценки когерентности подтверждают данные литературы о взаимосвязи синдрома тревоги и усиления когерентного взаимодействия в бета и тета диапазоне (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.

Повышение значений КК ЭЭГ и когерентного взаимодействия во всех диапазонах в правой задне-височной области (Т6), 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). 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 субгегуальной префронтальной коры (Mayberg, Liotti, Brannan et al., 1999). Преобладание активности правой субгегуальной 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 ниже-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 синдром.

Депрессивный синдром в сочетании с тревогой и астенией. В группе, где депрессивный и тревожный синдром сочетались с выраженными астеническими проявлениями, выявленные изменения 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) и повышение кросскорреляционных и когерентных связей в основном для межполушарных билатерально симметричных – задне-височных и средне-височных областей. Также как и предыдущей группе, отмечалось снижение взаимодействия передне-лобных областей (Fp1-Fp2) для коротких ипси- и контрлатеральных взаимодействий и для длинных внутрислошарных связей с париетальными, задневисочными и окципитальными отделами, наиболее отчетливо проявляющихся в дельта и альфа диапазоне, что в этой группе пациентов также вероятно отражает дисфункцию префронтально-постериальных кортикальных взаимодействий при эмоциональном ответе, пониженный контроль за входящей эмоциональной информацией, глубокую вовлеченность и устойчивость измененного функционального состояния. При доминировании астенического синдрома, у пациентов с депрессивным расстройством, наблюдалось выраженное снижение межполушарного взаимодействия ниже-лобных отделов (F7-F8), проявляющееся во всех основных частотных диапазонах, что выявлено как при кросс корреляционном, так и при факторном анализе (рис.1,табл.1). Также при факторном анализе отмечалось наиболее выраженное по сравнению с предыдущими группами снижение внутри- и межполушарного системного взаимодействия билатерально-симметричных отделов обоих полушарий передне-лобных и задне-лобных отделов коры. Существенное уменьшение веса II-го фактора в этой группе, 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. Для этой группы испытуемых также отмечалось выраженное повышение синхронизирующих влияний на задние отделы коры больших полушарий со стороны неспецифических структур каудальных отделов ствола мозга (табл.1).

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 области и правой задневисочной области (Fp1-T6). По литературным данным, этим двух фокусам активности в коре принадлежит особая роль в системе переработки экстеро- и интероцептивной информации (Свидерская, Королькова, 1997). Действительно, в нашем исследовании особенностью клинических проявлений для пациентов этой группы являлось выраженное изменение когнитивных функций, что проявлялось как в жалобах пациентов, так и при объективном обследовании (при тестировании на селективное внимание, выявлено существенное увеличение латентного периода двигательной реакции при распознавании искомого символа, увеличение количества пропусков определяемого символа, количества ложных реакций по сравнению с контрольной группой).

Кроме того у пациентов этой группы, в сравнении с другими вариантами проявления депрессивного расстройства, наиболее отчетливо выявилось снижение кросскорреляционных и когерентных взаимоотношений длинных лобно-затылочных и височно-затылочных внутрислоушарных и межполушарных связей, особенно проявляющихся в дельта, тета и альфа диапазонах, что подчеркивает рассогласованность передних и задних отделов коры головного мозга. Эти результаты полностью подтверждают мнение В.Б. Стрелец о роли лобно-затылочных и височно-затылочных внутрислоушарных взаимодействий в регуляции когнитивных функций. По мнению автора, нарушение согласованности передних и задних отделов коры «поперечная блокада» у пациентов с депрессией может являться причиной нарушения формирования адекватных эмоций и осуществления когнитивной деятельности (Стрелец, 1989; Стрелец, Авон, Зверев 1990).

При когерентном анализе обращает внимание выраженное снижение когерентных взаимодействий дельта диапазоне. Т. Harmoni было показано, что 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 снижение общей психической активности и активного внимания (Harmoni, Fernandez, Reyes et al., 1994).

Возрастание положительных кросс корреляционных и когерентных связей задневисочных (T5, T6) и затылочных областей (O1, O2) правого полушария, больше было выражено при реактивном состоянии и отчетливо преобладало в бета диапазоне. Как уже было отмечено ранее, это возможно связано с повышением вегетативного тонуса, который ассоциируется с доминированием возбуждения в задних отделах правого полушария и интенсивностью напряжения. Выраженная вегетативная дисфункция, проявляющаяся у этой группы пациентов самым широким спектром вегетативных расстройств и высокая интенсивность эмоционального напряжения, по нашему мнению также может вносить свой вклад в нарушение когнитивных функций. Связь активности одних и тех же корковых структур при когнитивных и эмоциональных

процессах подчеркивает справедливость представлений о роли их интеграции на корковом уровне.

По мнению ряда исследователей, проявления депрессивного расстройства и стресс реакция являются коморбидными процессами со сходными патофизиологическими, нейрохимическими механизмами и медиаторами. Предлагается, что нарушения в системе стресса, являются главными факторами в патофизиологии депрессии и тревоги и осуществляются при непосредственном участии нейротрансмиттерных систем, которые формируют клинко-физиологических изменения (Gold, Goodwin, Chrousos, 1988; Chrousos, Gold, 1992). В свете этих теорий Корнетов Н.А. представляет 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» (Perez, 1937)» (Корнетов, 1993).

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. Полученные 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 психоэмоционального 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; Arnsten, 2000). 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 (ACC), могут быть связаны с активацией ACC, 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. Анализ и сопоставление полученных результатов 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 показал, что области, в которых отмечено возрастание кросскорреляционных связей биопотенциалов (задне-височные зоны 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, принимающим участие в центральной регуляции висцеральных функций.

Так, в группе 1 с депрессивным синдромом без сопутствующего проявления тревоги и астении, согласно данным вегетативного профиля, 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 (Т3-5, Т4-6), а также центральными и париетальными областями левого полушария (С3, Р3). Согласно литературным данным этим областям соответствуют зоны коркового представительства *n.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 (Т3, Т4, С3, С4, Р3, Р4), что по данным литературы соответствует симпатомоторным областям коры больших полушарий.

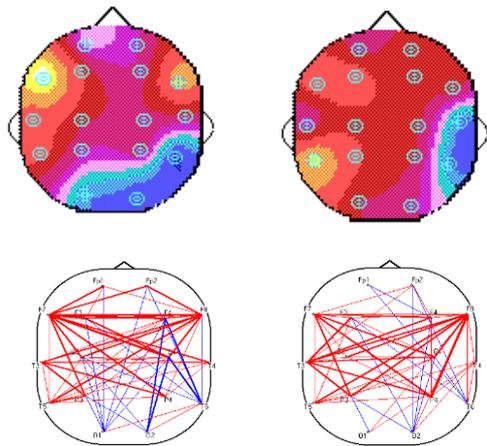
В группе 3 с выраженной астенией специфика изменений вегетативного профиля отличалась большой вариабельностью дисфункций органов и систем. При этом характер клинических вегетативно-висцеральных жалоб, предъявляемых нашими испытуемыми, был также разнообразен. Изменения организации поля биопотенциалов 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.

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). 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). 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). 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), а также нарушение межкорковых взаимоотношений (Hobson, Aziz, 2003). 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, изменения корреляционного взаимодействия корковых областей, участвующих в регуляции психоэмоционального ответа и вегетативных функций может являться причиной вегетативных нарушений при депрессивных расстройствах. В основе вегетативно-висцеральных нарушений и «соматоформных жалоб» может лежать изменение порога чувствительности

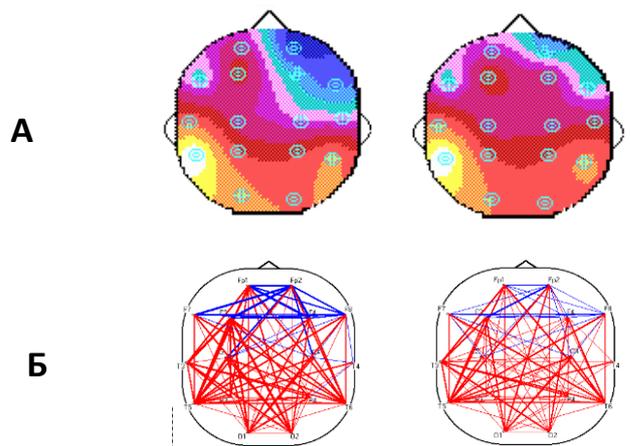
периферических афферентных систем и центральных корковых нейронов, коркового представительства висцеральных систем.

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. 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 (рис.2). Эти данные хорошо согласуются с исследованиями А.М. Hunter, продемонстрировавшего изменения в ЭЭГ, которые начинают регрессировать по мере лечения антидепрессантами, несколько опережая положительную клиническую динамику - нивелирование вегетативной и депрессивной симптоматики (Hunter et al., 2007; Cook, 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 (рис.2). 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).

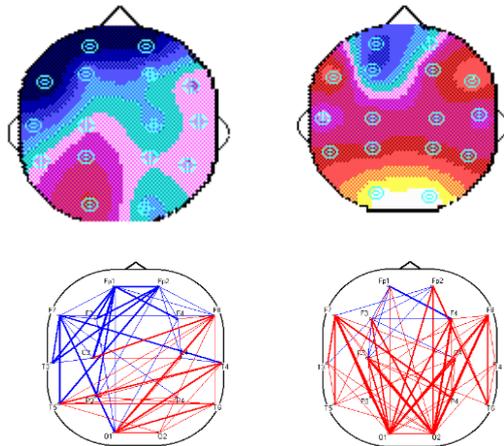
Депрессивный синдром



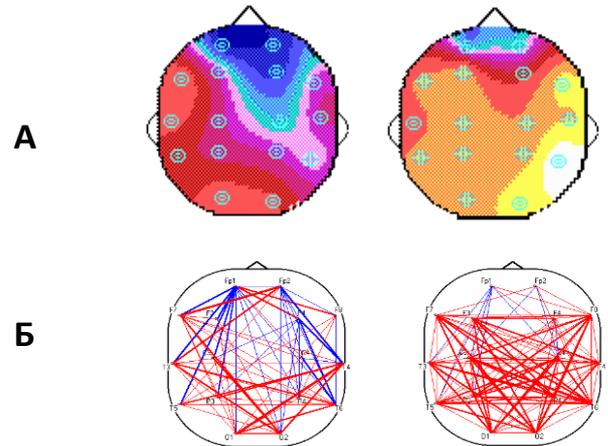
Депрессивный синдром в сочетании с «тревожным возбуждением»



Депрессивный синдром в сочетании с «тревожными опасениями»



Депрессивный синдром с обоими вариантами проявления тревоги



Депрессивный синдром с выраженной астенией

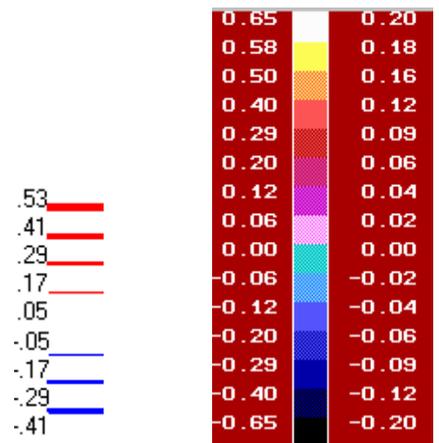
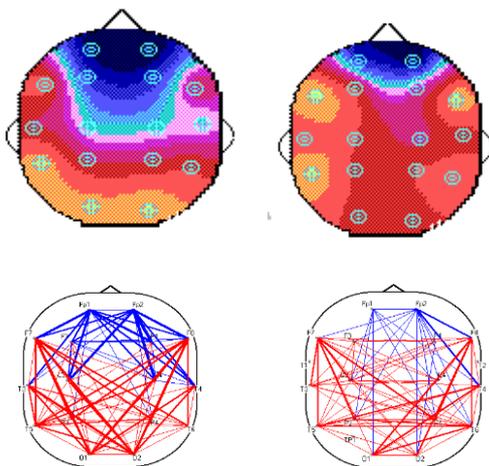


Рис.2. Динамика изменений структуры пространственной организации ЭЭГ при регрессе клинических проявлений у пациентов с повторяющимися депрессивными эпизодами. Слева расположены топограммы и кросскорреляционные матрицы в период выраженных клинических проявлений. Справа при регрессе депрессивного состояния. А - картограмма-мэппинг, Б – кросскорреляции ЭЭГ. Увеличению уровня этих связей соответствуют красные линии, уменьшению - синие линии, согласно шкале (в обозначениях градаций ноль целых опущен).

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. 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 невротической депрессии показал, что выявленные нарушения межрегионального взаимодействия биопотенциалов неокортекса связаны с дисфункцией основных интегративных систем мозга, ответственных за процессы межкорковой и корково-подкорковой интеграции. Клиника невротических нарушений в первую очередь находит отражение в специфической картине изменений пространственной организации биоэлектрической активности коры головного мозга и в изменениях показателей вегетативного статуса. Реализация негативных эмоциональных состояний у человека сопровождается изменениями висцеральных функций. При этом изменения в центральных мозговых структурах охватывают зоны представительства эмоциональных реакций и зоны, связанные с корковым представительством органов и систем. Поэтому, несмотря на то, что большинство висцеральных систем требуют минимальной центральной регуляции, даже незначительные центральные изменения могут вызвать вегетативные дисфункции. Мозговые асимметрии межрегиональных связей ЭЭГ могут отражать индивидуальные фенотипические особенности и генетическую предрасположенность 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.

По нашему мнению, 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.

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 находят 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 работ, опубликованных по теме диссертации.

Научные статьи в рецензируемых журналах по перечню ВАК.

1. Ивонин, А.А. 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.

2. Ивонин, А.А. Особенности пространственной организации биопотенциалов коры головного мозга при различных клинических проявлениях невротической депрессии / А.А. Ивонин, Д.О. Куценко, М.Н. Цицерошин, А.М. Щепина, В.Т. Шуваев // Российский Физиологический журнал им. И. М. Сеченова. - 2010. - Т 96, № 3. - С.313.

3. Ивонин, А.А. 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.

4. Куценко, Д.О. Особенности пространственной организации ЭЭГ при различных вариантах проявления тревожного синдрома у пациентов с депрессией / Д.О. Куценко, А.А.Ивонин, В.Т. Шуваев, Н.Г. Лисянская, А.Д. Ноздрачев // Физиология человека. - 2015.- Т.41, № 1. - С. 43–48.

Другие научные публикации.

1 Ивонин, А.А. Особенности реорганизации внутрикорковых взаимосвязей в ЭЭГ при формировании усилия сопротивления условнорефлекторному страху под контролем биообратной связи по КГР / А.А. Ивонин, В.Т. Шуваев, М.Н Цицерошин, М.Б. Гуляков, А.М. Веревкина., Д.О. Куценко, Н.В. Рычгорская // Тезисы докладов XX съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. Москва. - 2007. - С.245.

2. Ивонин, А.А. Особенности организации биопотенциалов коры головного мозга у человека при различных клинических проявлениях невротической депрессии / А.А. Ивонин, В.Т. Шуваев, А.М. Щепина, Д.О. Куценко, Н.В. Рычгорская, В.В. Титова // Материалы межинститутской конференции молодых ученых, посвященной 100-летию академика В.Н. Черниговского. - 2007. - С.39.

3. Ивонин, А.А. Особенности пространственной организации ЭЭГ и вегетативного статуса при невротической депрессии / А.А. Ивонин, Д.О. Куценко, Н.Н. Богданов, А.К. Макаров // Сборник «Астенические и депрессивные расстройства в общемедицинской практике». Материалы конференции. Санкт-Петербург. - 2007. - Выпуск 6. - С.16.

4.Ивонин, А.А. Особенности системной организации ЭЭГ у больных с различными вариантами невротической депрессии / А.А Ивонин, О.Е. Кашкарова, Д.О. Куценко, А.К. Макаров, Ю.Р. Палкин, В.Т. Шуваев, А.М Щепина, Г Л Янушко // XII клинические Павловские чтения. Сборник работ. Вып.12. СПб. - 2008. - С.35-41.

5.Ивонин, А.А. 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 / Научные труды 11 съезда Физиологов стран СНГ. Кишинэу, Молдова 29-31 окт. Москва-Кишинэу: медицина-здоровье. - 2008. - С. 103.

6.Ивонин, А.А. Особенности организации биопотенциалов коры головного мозга и вегетативного статуса у человека при невротической депрессии / А.А. Ивонин, Д.О. Куценко, В. Т Шуваев // Тезисы докладов. Всероссийской конференция с международным

участием, посвященная 85-летию со дня основания Института физиологии им. И.П.Павлова РАН. Санкт-Петербург-Колтуши. - 2010. - С.116-17.

7.Ивонин, А. А. Нейрофизиологические аспекты психосоматической патологии при депрессии / А. А. Ивонин, Н. Н. Богданов, Д. О. Куценко, В. Т Шуваев / Тезисы докладов 8-ой Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 220-летию со дня рождения академика К.М. Бера. Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН. Санкт-Петербург. - 2012. - С.95.

8.Куценко, Д.О. Особенности изменений интегративных нейрофизиологических и психовегетативных характеристик при различных клинических вариантах депрессивного синдрома / Д.О. Куценко, А.А Ивонин, А.К. Макаров, Н.Н Богданов // Психология человека в условиях здоровья и болезни. Материалы третьей международной конференции. Тамбов. - 2013. - С. 199-207.

9. Куценко, Д.О. Динамика структурно-функциональной организации мозга по данным анализа ЭЭГ и вегетативного статуса при различных вариантах проявления депрессивного синдрома / Д.О. Куценко, А.А. Ивонин, // XVIII Клинические Павловские чтения «Боль душевная и боль физическая». Сборник научных статей. Санкт-Петербург. - 2014. - С.40-43.

10.Куценко, Д.О. Структурно-функциональная организация биопотенциалов коры головного мозга по данным ЭЭГ анализа и ее динамика в процессе лечения у пациентов с депрессивным синдромом при различных клинических вариантах сопутствующей тревоги / Д.О Куценко, А.А Ивонин // Психология человека в условиях здоровья и болезни. Материалы четвертой международной конференции. Тамбов. - 2014. - С. 137-142.

11.Куценко, Д.О. Особенности пространственной организации ЭЭГ при различных проявлениях тревожного синдрома у пациентов с депрессией / Д.О Куценко, А.А. Ивонин, В.Т. Шуваев, Н.Г Лисянская // Научные труды IV съезда физиологов СНГ. Сочи-Дагомыс. Россия 8-12 октября. – 2014. – С. 40.

Список сокращений

ПЭТ – Позитронно-эмиссионная томография

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

АКРД – аурикулярная криорефлексодиагностика

ИТТ – интегративный тест тревожности

КК – коэффициенты кросскорреляций

Ког – когерентность

АСС – anterior cingulate cortex