

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Полякова Галина Юрьевна

НЕЗАВИСИМЫЕ КОМПОНЕНТЫ КОГНИТИВНЫХ ВЫЗВАННЫХ
ПОТЕНЦИАЛОВ ПРИ ДЕПРЕССИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ

03.03.01 - Физиология
14.01.06 - Психиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор биологических наук,
лауреат Государственной премии
СССР, профессор
Кропотов Юрий Дмитриевич

кандидат медицинских наук,
Заслуженный врач РФ, доцент
Поляков Юрий Израилевич

Санкт-Петербург – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Депрессивные расстройства.....	11
1.1. Определение и эпидемиология депрессивных расстройств.....	11
1.2. Современные классификации расстройств депрессивного спектра.....	13
1.3. Клиническая характеристика депрессивных расстройств по психопатологическим синдромам.....	17
1.3.1. Анергическая депрессия.....	18
1.3.2. Меланхолический синдром.....	19
1.3.3. Тревожно-депрессивный синдром.....	20
1.3.4. Депрессивно-деперсонализационный синдром.....	21
1.4. Нейробиологические особенности депрессивных расстройств.....	23
1.4.1. Биохимические изменения	23
1.4.2. Структурные изменения головного мозга.....	28
1.4.3. Электроэнцефалографические изменения.....	32
1.4.4. Когнитивные вызванные потенциалы и независимые компоненты вызванных потенциалов при депрессивных расстройствах.....	35
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования.....	42
2.1. Характеристика исследуемой группы.....	42
2.2. Методы исследования.....	45
2.2.1. Клинико-психопатологический метод.....	45
2.2.2. Психометрический метод.....	46
2.2.3. Зрительный двустимульный тест Go/NoGo.....	47
2.2.4. Регистрация электроэнцефалографических данных и ВП.....	48
2.2.5. Обработка данных.....	49
ГЛАВА 3. Результаты исследования.....	52
3.1. Поведенческие показатели.....	52
3.2. Анализ вызванных потенциалов.....	53
3.2.1. Сравнение вызванных потенциалов здоровых испытуемых и пациентов с депрессивными расстройствами.....	55

3.2.2. Сравнение вызванных потенциалов 3 групп пациентов с психопатологическими различными депрессивными синдромами.....	63
3.2.3. Сравнение вызванных потенциалов пациентов с депрессивными расстройствами разной этиологии: эндогенной и реактивной.....	73
3.3. Анализ независимых компонент вызванных потенциалов.....	81
3.3.1. Сравнение независимых компонент ВП здоровых испытуемых и пациентов с депрессивными расстройствами.....	82
3.3.2. Сравнение независимых компонент ВП пациентов с психопатологически различными депрессивными синдромами.....	86
3.3.3. Сравнение независимых компонент ВП пациентов с депрессивным расстройством разной этиологии: эндогенной и реактивной.....	90
ГЛАВА 4. Обсуждение результатов	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Депрессивные расстройства являются одним из наиболее часто встречающихся видов психической патологии. Распространенность депрессий различной этиологии в последнее десятилетие колеблется от 6 до 30% в зависимости от используемых критериев, уровня социального благополучия, доходов населения. Согласно последним данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) именно эта группа расстройств выйдет на первое место среди причин снижения трудоспособности и смертности населения. История изучения депрессивных расстройств началась еще до нашей эры. Однако, несмотря на пристальное и длительное изучение до сих пор не существует объективных нейрофизиологических критериев диагностики этой патологии, не найдено биологических маркеров заболевания, с чем, в большей степени, и связаны разногласия, касающиеся распространённости депрессивных расстройств. За последние два десятилетия произошло значительное совершенствование технических возможностей нейрофизиологических исследований психической деятельности, что позволило на существенно более высоком уровне производить регистрацию, обработку и анализ получаемых электрофизиологических параметров. Однако, несмотря на растущий интерес исследователей к нейрофизиологическому анализу депрессивных расстройств, однозначных и корректных результатов обнаружить пока не удалось. Верификация депрессивного расстройства осуществляется на основании клинических критериев Международная классификация болезней – 10 (МКБ -10), Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders - IV (DSM-IV).

Большая часть проведенных исследований свидетельствует о латерализации эмоциональных реакций и, соответственно, спектральной асимметрии в лобных отделах коры у пациентов с депрессивными расстройствами. В последующем было показано, что подобное отличие не может быть диагностическим критерием расстройства, так как встречается лишь у некоторых пациентов с превалированием меланхолической симптоматики и не встречается у пациентов с другими типами депрессий. В недавних работах было

также показано, что асимметрия выявляется и при анализе когнитивных вызванных потенциалов (Кропотов, 2010). Именно на этих показателях в настоящее время сфокусировано внимание исследователей.

На сегодняшний день известно, что при депрессии в разной степени задействованы системы управления и эмоционального реагирования. Для изучения этих систем в современной нейрофизиологии используются тесты oddball и Go/NoGo парадигмы, позволяющие провести анализ мониторинга, вовлечения, подавления действия, реакции на новый стимул.

Однако анализ когнитивных вызванных потенциалов не дает ответа на вопрос об источниках генерации электрической активности. Применение нового в нейрофизиологии метода анализа – метода независимых компонент - позволило выделить несколько составляющих в каждом из регистрируемых вызванных потенциалов. Каждый компонент имеет «свою» локализацию, временную динамику и функциональный смысл (Kropotov et al., 2011).

Выявление отличий на уровне независимых компонент вызванных потенциалов у пациентов с депрессивными расстройствами может лечь в основу разработки объективных нейрофизиологических диагностических критериев, что и определяет высокую актуальность исследования.

Цель - определение особенностей когнитивных вызванных потенциалов и их независимых компонент при обработке сенсорных стимулов, селекции действий в teste Go/NoGo у пациентов с депрессивным расстройством в сравнении с группой здоровых испытуемых, а также между группами разных типов депрессивных расстройств.

Основные задачи исследования:

1. Изучить характерные независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов при депрессивных расстройствах по сравнению с группой здоровых испытуемых;
2. Изучить особенности независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов при психопатологически разных видах депрессивных синдромов (меланхолическом, тревожном, деперсонализационным).

3. Изучить особенности независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов в группах пациентов в зависимости от этиологической природы депрессивного расстройства (преимущественно эндогенная, преимущественно реактивная).

Предмет исследования – сравнительный анализ психопатологических феноменов депрессивных расстройств и особенностей усредненных по группе когнитивных вызванных потенциалов и их независимых компонент при выполнении теста в парадигме Go/NoGo.

Объект исследования – пациенты с депрессивным расстройством в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (F33), биполярного аффективного расстройства (F31), нарушений приспособительных реакций (F43.2) и здоровые испытуемые.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных с депрессивной симптоматикой могут быть выделены характерные независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов, то есть новые нейрофизиологические корреляты депрессивного расстройства.
2. Двум наиболее часто встречающимся депрессивным синдромам (депрессивно-меланхолическому и тревожно-депрессивному) соответствуют различные независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов, что свидетельствует в пользу гипотезы о различных механизмах, лежащих в основе этих состояний.
3. Депрессивно-деперсонализационному состоянию соответствуют свои независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов, которые отличаются как от соответствующих «компонент» у здоровых испытуемых, так и у больных с другими видами депрессивных синдромов (с меланхолической или тревожной симптоматикой). Эти компоненты являются нейрофизиологическими коррелятами депрессивно-деперсонализационных состояний.

4. Определенные сочетания независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов достоверно коррелируют с одним из этиологических факторов депрессивного расстройства, реактивным или эндогенным, т.е. могут использоваться для объективизации природы депрессивного состояния.

Научная новизна результатов

Впервые с помощью метода эффективного решения задачи «слепого» разделения смешанного сигнала проведен анализ независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов, определены электрофизиологические маркеры (объективные критерии) депрессивных расстройств различного генеза, впервые выделены электрофизиологические маркеры, характерные для различных клинических вариантов депрессивных синдромов, впервые показана диагностическая значимость метода независимых компонент в анализе вызванных потенциалов при верификации депрессивных расстройств и оценке их динамики.

Научно-практическая ценность работы.

Практическая значимость обусловлена возможностью объективизации диагностики депрессивных расстройств, а также объективизации дифференциальной диагностики отдельных психопатологически разных депрессивных синдромов, и депрессивных синдромов разной этиологии. Полученные результаты могут быть использованы в клинической работе врачей-психиатров, неврологов, врачей общего профиля для скринингового метода выявления депрессий, а также в качестве вспомогательного метода верификации в случае клинически неоднозначной картины расстройства.

Личный вклад автора. Автором осуществлен анализ литературных данных по теме исследования, составлен протокол исследования, проведена верификация диагноза отобранных пациентов по международной классификации болезней (МКБ – 10), выявлен ведущий психопатологический синдром с использованием психометрических шкал, выполнена регистрация электроэнцефалографических данных (спектральных характеристик, когнитивных вызванных потенциалов). Все

представленные в диссертации результаты получены, обработаны и проанализированы автором самостоятельно.

Апробация диссертационной работы

Апробация диссертации состоялась 01.04.2016 на заседании кафедры психиатрии и наркологии Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения диссертации были представлены на следующих конференциях:

1. Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической медицины (Россия, Санкт-Петербург, 2012),
2. 4th international Medical Congress for Students and Young Doctors. Chisinau, Republic of Moldova (Молдавия, Кишинёв, 2012),
3. Всероссийская Байкальская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (79-ая итоговая научно-практическая конференция НОМУС им. И. И. Мечникова ИГМУ) (Россия, Иркутск, 2012),
4. XXII съезд физиологического общества имени И.И. Павлова (Россия, г. Волгоград, 2013),
5. Российская научная конференция с международным участием "Психиатрия: дороги к мастерству" (Россия, Ростов-на-Дону, 2013),
6. Всероссийская школа молодых психиатров (Россия, Сузdalь, 2013),
7. Международная конференция "Противодействие влияниям свободных радикалов, повреждающих сердечно-сосудистую и другие физиологические системы организма" (Россия, Санкт-Петербург, 2013)

Публикации:

1. Полякова Г.Ю., Кропотов Ю.Д., Поляков Ю.И., Пронина М.В., Пономарев В.А., Точилов В.А. Независимые компоненты когнитивных вызванных

- потенциалов у больных с депрессивным расстройством. // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. - № 1 (42). – С. 19-24.
2. Евдокимов С.А., Пронина М.В., Полякова Г.Ю., Пономарев В.А., Поляков Ю.И., Кропотов Ю.Д. Анализ независимых компонент вызванных потенциалов пациентов с установленными диагнозами шизоврения, обсессивно-компульсивное и депрессивное расстройство. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2014. - т. 64, №5. – С. 500-509.
 3. Мучник П.Ю., Полякова Г.Ю., Снедков Е.В. Влияние диагностической установки психиатра на течение биполярного аффективного расстройства // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. - 2014. - №1. – С. 47-57.
 4. Полякова Г.Ю. Независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов у больных с депрессивным расстройством//Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической медицины – 2012 // Сборник научных трудов сотрудников северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова. - 2012. – С. 60.
 5. Polyakova G.U. Independent components of the cognitive induced potentials in patients with depressive disorder // Abstract book 4th international Medical Congress for Students and Young Doctors. Chisinau, Republic of Moldova. – 2012. – С.62.
 6. Полякова Г.Ю. Независимые компоненты вызванных потенциалов как электрофизиологические маркеры при депрессивном расстройстве // Материалы Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (79-ой итоговой научно-практической конференции НОМУС им. И. И. Мечникова ИГМУ) / Под редакцией д.м.н. Малова И. В, д.м.н. Ботвинкина А. Д., к.м.н. Макеева А. Г., Пилявина Л. Я. – Иркутск. – 2012. - С. 76.
 7. Поляков Ю.И., Кропотов Ю.Д., Пономарев В..А., Пронина М.В. Полякова Г.Ю. Зрительные когнитивные вызванные потенциалы при определении

- физиологических маркеров ряда психических расстройств // Сборник тезисов XXII съезда физиологического общества имени И.П. Павлова, Волгоград. - 2013 – С. 423-424.
8. Полякова Г.Ю., Ю.Д. Кропотов, Ю.И. Поляков, В.А. Точилов. Разработка инструментальных объективных критериев депрессивных расстройств на основе анализа независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов // Материалы Российской научной конференции с международным участием "Психиатрия: дороги к мастерству". - Ростов-на-Дону. - 2013 - С. 612-624.
 9. Полякова Г.Ю. Диагностика депрессий методом анализа независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов // Сборник трудов XI Всероссийской школы молодых психиатров. – Сузdalь. - 2013. С.145.
 10. Пронина М.В., Поляков Ю.И., Полякова Г.Ю., Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д. Сравнительная характеристика когнитивных вызванных потенциалов у больных с разными психическими расстройствами // Материалы международной конференции "Противодействие влияниям свободных радикалов, повреждающих сердечно-сосудистую и другие физиологические системы организма". – Санкт-Петербург. - 2013. – С.16-17.

Структура и объем диссертации: диссертация изложена на 127 страницах и состоит из 4 основных глав, введения, заключения, выводов, списка сокращений, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 22 рисунками и 3 таблицами. Список цитированной литературы включает 199 источников.

Работа поддержана: индивидуальным грантом Фонда поддержки малых инновационных предприятий «УМНИК», грантом РГНФ №14-06-00973а, грантом комитета по науке при правительстве СПб «Субсидии молодым ученым, молодым кандидатам наук вузов, отраслевых и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга в 2013 году».

ГЛАВА 1. Депрессивные расстройства

1.1. Определение и эпидемиология депрессивных расстройств

Термин «депрессия» имеет латинское происхождение и означает снижение. В рамках психопатологии под этим словом подразумевается патология настроения или, как сейчас принято обозначать, аффективное расстройство.

Депрессия – состояние, характеризующееся стойким патологическим снижением настроения (гипотимия), а также негативной пессимистической оценкой самого себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего (Морозов, 1988; Смулевич, 2000). Сниженное настроение хоть и является синдромообразующим симптомом, но всегда сопровождается рядом других психических и соматических симптомов. Гипотимия при депрессии в большинстве случаев сопровождается психической и моторной заторможенностью (депрессивная триада), а также подавлением влечений и изменением мотиваций, разнообразными расстройствами сна, когнитивными изменениями, вегетативными нарушениями, а в ряде случаев развитием психопатологических симптомов психотического регистра (Жариков, Тюльпин, 2002; Жмиров, 2010; Цыганков, Овсянников, 2012).

Несмотря на огромное разнообразие клинических проявлений, снижение настроения является основным, синдромообразующим признаком депрессивного синдрома. Гипотимия при депрессии может проявляться в виде жалоб больного на тоску, подавленность, печаль и иметь различную степень выраженности (Жариков, Тюльпин, 2002). Существуют и другие варианты взглядов на внутреннюю структуру депрессивных расстройств. Так, в соответствии с бинарной типологической моделью депрессии психопатологические симптомы могут быть разделены на, так называемые, позитивные (тоска, тревога, идеи малоценностей, греховности, патологические циркадные ритмы, двигательное и идеаторное торможение, ипохондрические идеи) и негативные (апатия, ангедония, болезненное бесчувствие, явления моральной анестезии),

представленные в различных комбинациях и с различной степенью выраженности при основных типологических вариантах депрессивных расстройств (Смулевич и соавт., 1997).

Изучение эпидемиологии депрессивных расстройств сопряжено со значительными методологическими проблемами, что обусловлено использованием различных классификаций и диагностических критериев, а также значительной неоднородностью изучаемых выборок. Результаты одного из крупнейших эпидемиологических исследований в данной области, проведённого группой учёных под эгидой ВОЗ, были опубликованы в 2011 году в журнале BMC Medicine. При обследовании с использованием критериев DSM-IV 89037 человек из 18 стран мира было показано, что пожизненная и ежегодная заболеваемость большим депрессивным расстройством составляет 14,6% и 5,5% населения соответственно в странах с высоким уровнем дохода, 11,1% и 5,9% - в странах с низким или средним уровнем дохода. В отдельных странах мира большой депрессивный эпизод переносило более 30% населения. Женщины заболевают примерно в 2 раза чаще мужчин. (Bromet et al., 2011).

Следует отметить, что приведённые данные относятся только к большому депрессивному эпизоду – тяжёлой депрессии. Распространённость лёгких и субсиндромальных форм, безусловно, значительно выше (Rodríguez et al., 2012). По данным E.Bromet и соавт. (2011), около половины из обследованных людей в общей популяции отвечают как минимум одному пункту диагностических критериев DSM-IV. Особенно часто депрессивные расстройства развиваются у пациентов соматического профиля, у больных с патологией сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем (Смулевич, Сыркин, 2005; Вейн и соавт., 2007; Kanner, 2005). Активно изучается проблема коморбидности депрессии с соматическими заболеваниями.

По данным ВОЗ, большое депрессивное расстройство является 4-ой по значимости причиной инвалидизации во всём мире, и, по приблизительным оценкам, к 2020 году выйдет по данному показателю на 2-е место среди причин утраты трудоспособности (Murray, Lopez, 1996). По данным И.Я. Гуровича и

соавторов (2010), в нашей стране суммарное бремя депрессии составляет около 4 миллиардов рублей в год при учёте затрат психиатрических служб, больных и их родственников и всего общества в целом, а медицинские издержки на депрессивные расстройства составляют около 3,5% бюджета Министерства Здравоохранения. По данным P. Sobocki и соавторов (2006), в Европе в 2004 году суммарные экономические потери 28 стран в связи с депрессивными расстройствами составили 118 миллиардов евро. Приведённые данные свидетельствуют о высокой медицинской и социальной значимости проблемы депрессивных расстройств.

1.2. Современные классификации расстройств депрессивного спектра

К настоящему времени предложено значительное количество классификаций депрессивных расстройств, основанных на самых разнообразных принципах (Смулевич, Дубницкая, 2012). В отечественной литературе классификация депрессивных расстройств традиционно основывается на нозологической принадлежности и характерных клинических особенностях заболевания. Отдельно выделяют депрессии в рамках биполярного расстройства (маниакально-депрессивный психоз), шизофрении, психогении и других заболеваний. Дифференциация аффективных расстройств осуществляется также в рамках этиологической дихотомии, что определяет эндогенный или экзогенный характер заболевания. Особенности клинической картины позволяют выделять простые (меланхолические, тревожные, апатические) и сложные (депрессии с психотическими симптомами) варианты заболевания (Тиганов, 1999; Смулевич, 2000).

Для диагностики депрессии по юридическим и статистическим соображениям в соответствии с международными стандартами используются диагностические критерии МКБ-10, согласно которым выделяют основные и дополнительные признаки депрессивного эпизода, который может быть единственным, повторяющимся (рекуррентная депрессия) или развиваться в

рамках биполярного расстройства, циклотимии или дистимии. К основным признакам относятся: 1) пониженное или печальное настроение, наблюдающиеся практически ежедневно; 2) сужение круга интересов или утрата чувства удовольствия от той деятельности, которая раньше давала положительные эмоции; 3) снижение энергии или повышенная утомляемость. Дополнительные признаки включают: 1) снижение способности к концентрации внимания; 2) заниженную самооценку и отсутствие уверенности в себе; 3) идеи вины и самоуничтожения; 4) мрачное, пессимистическое видение будущего; 5) суицидальные мысли или действия; 6) нарушения сна; 7) нарушения аппетита.

Принципиальным вопросом диагностики депрессий является определение степени тяжести заболевания. В соответствии с МКБ-10, выделяют лёгкие, умеренные и тяжёлые депрессии. При лёгких депрессиях (F32.0) основные проявления заболевания выражены слабо, в клинической картине может доминировать один симптом без выраженных проявлений всего аффективного спектра. Депрессии средней тяжести (F32.1) характеризуются умеренной степенью выраженности аффективного синдрома со снижением социального и профессионального функционирования, в клинической картине присутствуют два основных и три или четыре дополнительных диагностических признака. Тяжёлые депрессии (F32.2) приводят к выраженным нарушениям социального функционирования, неспособности к профессиональной деятельности, при этом выявляются суицидальные тенденции и, в некоторых случаях, психотические проявления. Выражены все основные диагностические признаки и наблюдается более четырёх дополнительных (ICD-10, 1992).

В последнее время активно развивается концепция субсиндромальной депрессии, при которой клиническая картина заболевания и выраженность симптомов не соответствует представленным выше критериям и не позволяет диагностировать депрессивный эпизод. Постановка диагноза «субсиндромальная депрессия» возможна при наличии любых двух или более признаков депрессивного эпизода в течение хотя бы двух недель, приводящих к нарушению социального функционирования (Goldney et al., 2004; Rodríguez et al., 2012).

Достаточно близкими к критериям МКБ-10 являются критерии депрессии DSM-IV (1994), включающие 9 пунктов. Для постановки диагноза большого депрессивного эпизода необходимо присутствие не менее пяти симптомов, причём два из них – подавленное настроение на протяжении большей части дня и выраженная потеря интересов или отсутствие чувства удовольствия – являются обязательными. Данные симптомы должны присутствовать одновременно на протяжении не менее двух недель (DSM-IV, 1994).

Однако, современные международные классификации, которые, безусловно, удобны для статистических и юридических целей, дают возможность унификации депрессивных расстройств, но не позволяют отразить в каждом конкретном случае этиопатогенетические особенности имеющегося депрессивного синдрома, что является их существенным недостатком.

Поэтому в клинических и научных целях для углубленного анализа психопатологической картины возможно и желательно использование клинических, психопатологических и этиологических классификаций, позволяющих учесть тонкие психопатологические феномены, нередко составляющие суть конкретного вида депрессивного синдрома. Именно такой подход позволит давать корректный прогноз течения расстройства и максимально точно подбирать медикаментозную терапию.

С позиции этиологии со времен Е. Kraepelin и до настоящего времени выделяли депрессии психогенной природы, депрессии при маниакально-депрессивном психозе и органические депрессии. В настоящее время более признаны следующие названия: психогенные, эндогенные и соматогенные депрессии. (Тиганов, 1997)

На сегодняшний день дискуссия в области этиологической систематики депрессий сведена к противопоставлению биологической (эндогенной депрессии) и реактивной депрессии (психогенной).

Под эндогенными депрессиями понимаются аутохтонно развивающиеся расстройства, практически вне зависимости от влияния внешних факторов.

Реактивная депрессия развивается в связи влиянием индивидуально значимой психотравмирующей ситуации без выраженной биологической обусловленности (предрасположенности) к возникновению аффективного расстройства (Смулевич, 2000).

И в первом, и во втором случае синдромообразующим симптомом является гипотимия – сниженное настроение. Для обоих вариантов характерна концентрация на негативных событиях (Смулевич, 2003), на идеях виновности, малоценностии и на мрачной перспективе. В зависимости от структуры синдрома могут быть в определенной степени выражены тревожные переживания. Существуют характерные явные отличия депрессий эндогенного и реактивного генеза. Психомоторная заторможенность, суточные колебания настроения, снижение аппетита, потеря веса, длительные запоры, сухость слизистых – симптомы, считающиеся классическими для депрессивного расстройства, значительно более свойственны пациентам с эндогенной депрессией. В то время как для реактивной депрессии, наряду со сниженным настроением, характерны все проявления реактивного процесса, а именно временная связь с психотравмирующей ситуацией, концентрация переживаний на событиях психотравмирующей ситуации, обратное развитие симптомов по мере дезактуализации психотравмы (Ясперс, 1913).

Разделение по этиологическому признаку на сегодняшний день в основном базируется на клинических и анамнестических данных, нет четких объективных критериев диагностики, что негативно сказывается на точности подбора терапии и длительности лечения. В случае эндогенной депрессии максимальный акцент делается на биологическую терапию, тогда как при реактивной депрессии преимущественная роль отдается психотерапевтической работе.

Синдромологическая классификация депрессивных расстройств, предложенная Нуллером Ю.Л. и соавторами (Нуллер, 1988), базируется на выделении двух основных симптомов депрессивного расстройства тоски и тревоги. В зависимости от того, какой из этих симптомов превалирует, выделяется ведущий синдром. Похожего принципа классификации депрессивных

синдромов придерживается О. П. Вертоградова и соавторы (1980), выделяя по преобладающему аффекту тревожную, тосклившую, апатическую, а также недифференцированную депрессию. Соответственно в таких работах выделяются 3 ведущих аффекта в структуре депрессии: тоска, тревога и апатия.

В ряде работ Нуллера Ю.Л. и соавторов было показано, что подобное выделение синдромов основано не столько на клинических наблюдениях, сколько на различных биохимических изменениях при разных синдромах. Подобное разделение стало возможным в связи с появлением и применением в клинике антидепрессантов и анксиолитиков с конкретным механизмом действия и выявлением корреляции биохимических изменений с психопатологической картиной, так как известно, что разные фармакодинамические особенности антидепрессантов и противотревожных препаратов обусловлены их влиянием разные функциональные структуры мозга.

Таким образом, именно эта классификация, на наш взгляд, является значительно более психопатологически и патогенетически обоснованной.

В рамках классификации Нуллера Ю.Л. и соавторов выделяется 4 основных депрессивных синдрома: тревожно-депрессивный, при котором наряду с тоской отчетливо выражена тревога; меланхолический, при котором ведущим и наиболее выраженным аффектом является тоска, и анергическую депрессию, при которой тоска и тревога выражены слабо и в клинической картине выступает на первый план общее снижение активности всех психических процессов, вероятно, являющееся исходным, базисным проявлением эндогенной депрессии. Четвертым синдромом является депрессивно-деперсонализационный, не случайно отнесенный в разряд аффективной патологии, а рассматриваемый как синдром с максимально высоким уровнем тревоги в структуре синдрома.

1.3. Клиническая характеристика депрессивных синдромов

Синдром - устойчивая конstellация симптомов объединенных общим патогенетическим механизмом (Нуллер, Михаленко, 1988). Психиатрия - одна из

немногих областей медицины, где выделение синдромов базируется на клинических наблюдениях, в большинстве случаев, не имея патофизиологической обоснованности. Депрессивные расстройства не стали исключением. Поэтому любая синдромальная группировка будет содержать элемент произвольности автора (Тиганов, 1997). С нашей точки зрения, в меньшей степени «произвольность» выражена в классификации, предложенной Нуллером Ю.Л. и соавторами, по описанным выше причинам.

Согласно этой классификации депрессивные синдромы располагаются по мере увеличения вклада тревоги в структуру психопатологического синдрома.

1. Анергическая депрессия
2. Меланхолический синдром
3. Тревожно-депрессивный синдром
4. Депрессивно-деперсонализационный синдром

1.3.1. Анергическая депрессия.

Клинические признаки депрессии в этом случае выражены минимально. Нет ни выраженной тоски, ни значимой тревоги в состоянии. Больные могут либо не предъявлять жалоб совсем, либо отмечать отсутствие энергии, невозможность привлечь себя к какой-либо деятельности, отсутствие интереса к чему-либо, неспособность принять решение, отсутствие положительных эмоций. Идеаторные нарушения мышления в виде идей малоценностя, никчемности, виновности, а также ипохондрические переживания проявляются редко и неярко. Нет явной психомоторной заторможенности. Также слабо выражены соматические признаки депрессии. Снижение аппетита, потеря в весе, грубые нарушения сна, суточные колебания настроения и общего самочувствия – все эти симптомы могут отсутствовать, либо быть минимально выражены. При этом нет признаков явной истощаемости, что роднило бы это состояние с астено-депрессивным синдромом. В других синдромологических классификациях подобный симптомокомплекс обозначается как адинастическая и апатическая депрессия.

1.3.2. Меланхолический синдром

Именно этот симптомокомплекс чаще всего подразумевают под «классической» депрессией или «простой» депрессией. Основным синдромообразующим симптомом является сниженное, подавленное настроение, сопровождаемое гнетущей, безысходной тоской с витальным компонентом. Ретроспективная оценка прошлых событий в этом состоянии чаще негативная. Факты жизни рассматриваются как цепь ошибок. В памяти всплывают лишь отрицательные эпизоды прошлого. Настоящее и будущее также представляются мрачным, бесцельным. Часто высказываются идеи малоценностя, виновности, в тяжелых случаях доходящие до психотического уровня. При тяжелых меланхолических депрессиях могут отмечаться суицидные мысли, тенденции. Изменение идеаторного компонента по знаку (депрессивный круг идей) сопровождается явной заторможенностью и оскудением процессов мышления. Выражено снижение энергетического потенциала. Больные отмечают отсутствие мотивации и физических сил для реализации какой-либо задачи, что приводит к крайне пассивному времяпрепровождению – однообразному сидению или лежанию, отсутствию прежнего объема и характера общения с окружающими. Все движения больных замедленны, выражение лица скорбное, чаще такие пациенты выглядят значительно старше своего возраста. Тревога при меланхолическом синдроме может проявляться минимально, но редко, когда отсутствует полностью. В работах Нуллера Ю.Л. ярко показана корреляция выраженности депрессивных симптомов с циркадианным ритмом. Такие пациенты значимо хуже чувствуют себя в утренние часы, состояние улучшается ближе к вечеру. В классическом варианте меланхолической депрессии присутствуют специфичные нарушения сна, характеризующиеся ранними пробуждениями, отсутствием чувства отдыха после сна. Выражены соматические изменения, такие как нарушения работы желудочно-кишечного тракта – ослабление моторики, нарушение работы экзокринных желез, что чаще всего

манифестирует в виде жалоб пациентов на сухость во рту, а также грубое снижение аппетита и потеря веса, сексуальная дисфункция (Нуллер, 1988).

1.3.3. Тревожно-депрессивный синдром

По шкале увеличения вклада тревоги в патопсихологическую структуру синдрома тревожно-депрессивный синдром занимает 3-е место, что связано со значительным удельным весом тревоги и менее выраженным проявлением тоскливого компонента. Тревожно-депрессивный синдром или, как его еще называют, тревожная депрессия, может проявляться как в ажитированной форме, для которой характерно двигательное возбуждение, проявляющееся ускоренной речью, ускоренными резкими движениями, так и в заторможенной форме, которая при максимальной выраженности может доходить до тревожного оцепенения. Тревожно-ажитированные формы встречаются значительно чаще.

Наряду с тревогой у этих больных резко снижено настроение с возможным витальным компонентом. Идеаторные нарушения носят двойственный характер: присутствует и депрессивная окраска событий, идеи виновности, малоценностей, и страх наказания, «возмездия». Фабула идей сопровождающих тревогу во многом зависит от преморбидных особенностей человека. Например, у личности психастенического склада возможно формирование отдельных фобий. Людям старшего возраста более свойственны тревожно-ипохондрические переживания.

Тревога может ощущаться больными физически, как внутренняя дрожь, трепет, дискомфорт или боли в эпигастральной области, повышенный тонус отдельных групп мышц. Также тревога может проявляться в виде соматовегетативных расстройств.

Заторможенность мышления, движений может быть не так очевидна в случае тревожной ажитации. Значимо снижается способность к концентрации внимания, объем внимания, память, способность быстро ориентироваться в ситуации.

Выражены суточные колебания настроения и тревожных переживаний, с типичной для депрессивных расстройств картиной худшего самочувствия утром и лучшего в вечерние часы. Снижение аппетита, потеря веса, запоры, сексуальная дисфункция, нарушение деятельности экзокринных желез – все эти проявления характерны и для тревожной депрессии. Свойственны также мышечные спазмы, болевые и неприятные ощущения, которые нередко служат базой для ипохондрических переживаний.

1.3.4. Депрессивно - деперсонализационный синдром

Один из наиболее сложных с точки зрения, как диагностики, так и лечения депрессивных синдромов. В ряде источников этот синдром рассматривают в рамках анестетической депрессии (Смулевич, 2003). Сложность диагностики этого синдрома связана с размытостью понятия деперсонализация, а также с необходимостью дифференциальной диагностики с заболеваниями, при которых могут прослеживаться явные проявления деперсонализации. Дословно деперсонализация переводится как «утрата собственного «Я». В литературе термин «деперсонализация» употребляется в разном значении. А. А. Перельман (1927) рассматривает деперсонализацию, как состояние, при котором больные склонны оценивать явления, относящиеся к их собственной психической деятельности, как нечто «не мое», чуждое их личности и объясняемое посторонним влиянием. Другие авторы включают в понятие деперсонализации нарушение схемы тела и психосенсорные расстройства (Голант, 1940). Ю.Л. Нуллер в своей монографии «Депрессия и деперсонализация» (1981) обращает внимание на то, что Л. Дега, введший этот термин, подчеркивал значение деперсонализации не как потери чувства «Я», а как чувство (ощущение) потери своего «Я». Тем не менее, деперсонализация как явление встречается при различных психических расстройствах и является неспецифичной реакцией (Lehmann, 1974).

Ю.Л. Нуллер считал классическим проявлением деперсонализации - потерю или притупление эмоционального восприятия окружающего мира. Больные жалуются на «тусклость», «блеклость», «неестественность» окружающего мира. Появляется ощущение внутренней пустоты, отсутствия мыслей, чувств. Меняется восприятие собственного «Я». При этом нет характерной для «классического» депрессивного расстройства тоски. Могут быть проявления соматопсихической деперсонализации, в виде отсутствия чувства голода, насыщения, снижение температурной, болевой, тактильной. (Нуллер, 1988).

В работах Ю.Л. Нуллера показана превалирующая роль тревоги в формировании деперсонализационной симптоматики. Тревога сама по себе является нормальной реакцией на возможную опасность и биологически имеет защитную функцию. Однако в случае длительно существующих, максимально выраженных тревожных переживаний необходимо оградить нервную систему от перенапряжения, вследствие чего и включается механизм деперсонализации.

Для оценки выраженности деперсонализационной симптоматики была разработана и внедрена Шкала деперсонализации Ю.Л. Нуллера. Для дифференциальной диагностики и оценки структуры синдрома используются клинико-психофармакологические методы, такие как диазепамовый тест (Точилов, Широков, 1979) и дексаметазоновый тест, разработанный Нуллером Ю.Л. совместно с Остроумовой М.Н.

Основным и практически единственным критерием диагностики депрессии до сегодняшнего дня является психопатологическая симптоматика. Врач-психиатр практически не имеет объективных методов диагностики и вынужден оперировать субъективными описаниями или оценками состояния, предъявляемыми самим больным, что является одной из ведущих проблем в диагностике и курении аффективных больных. (Нуллер, 1981)

1.4. Нейробиологические особенности депрессивных расстройств

1.4.1. Биохимические изменения

В течение последних нескольких десятилетий активно ведётся изучение нейробиологических основ возникновения депрессивных расстройств, что обусловлено впечатляющим развитием молекулярной биологии и генетики, достижениями в области клинической нейрофизиологии, а также появлением точных методов нейровизуализации, в том числе функциональной (Maletic et al., 2007; Shelton, 2007; Krishnan, Nestler, 2008; Gelenberg, 2010).

Становление современных взглядов на нейробиологические основы депрессии связано с активным изучением структур мозга и медиаторных систем, вовлечённых в эмоциональное реагирование. Проявление эмоций традиционно связывают с такими структурами головного мозга, как миндалина, кора островка, передняя кора поясной извилины, гиппокамп и другие образования лимбико-ретикулярного комплекса (Le Doux, 2000; Dalgleish, 2004; Roxo et al., 2011). Однако, в настоящее время становится понятным, что существуют различные виды эмоционального реагирования, а выражение эмоциональных чувств пространственно и функционально сопряжено со множеством других процессов, например, когнитивными и исполнительными функциями (Ray, Zald, 2012).

Аффективные нарушения при депрессии в большинстве случаев сопровождаются снижением когнитивных функций, моторной заторможенностью, различными вегетативными проявлениями, нарушениями сна и циркадных ритмов, изменением пищевого поведения. Многообразие клинических симптомов депрессии указывает на вовлечение в патологический процесс при данном заболевании большого количества нейрональных кругов и медиаторных систем (Palazidou, 2012).

Наиболее изученной при депрессии является нарушение серотонинергической нейротрансмиссии. Серотониновая медиаторная система является основной мишенью для действия большинства современных

антидепрессантов. Важно отметить, что практически все тела серотонинергических нейронов локализованы в ядре шва, однако их аксоны принимают участие в иннервации большого количества структур головного мозга, участвующих в регуляции эмоций, аппетита, сексуального поведения, реализации когнитивных функций, агрессивного и суициального поведения, то есть всех тех функций, которые нарушаются при депрессии (Jans et al., 2006; Mann, 2013).

При депрессии установлено снижение концентрации в плазме крови серотонина, его предшественника - триптофана, а также метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты, при этом степень снижения концентрации серотонина коррелирует с тяжестью симптомов депрессии (Jans et al., 2006). Назначение гипотриптофановой диеты может приводить к возникновению симптомов депрессии у здоровых лиц. В экспериментальных условиях показано, что нокаут гена серотонинового рецептора 5HT₁ приводит к возникновению у лабораторных мышей анксиогенного поведения, что рассматривается как аналог депрессии у людей (Toth, 2003).

Исследования с помощью методов функциональной нейровизуализации демонстрирует снижение при депрессии количества 5HT₁ рецепторов даже во время ремиссии заболевания (Sargent et al., 2000; Drevets et al., 2007; Shrestha et al., 2012). О снижении плотности различных популяций серотониновых рецепторов свидетельствуют также результаты патоморфологических исследований головного мозга пациентов, страдающих от большого депрессивного расстройства и погибших в результате завершённого суицида (Savitz et al., 2009). Полиморфизм гена рецептора серотонина HTR_{2A} ассоциирован с развитием большой депрессии (Christiansen et al., 2007), а гена рецептора HTR_{3A} – с развитием биполярного расстройства (Niesler et al., 2008). В многочисленных исследованиях выявлена связь между полиморфизмами в гене рецептора 5HT₁ и риском возникновения депрессии, а также эффективностью терапии антидепрессантами (Savitz et al., 2009; Zhao et al., 2012; Savitz, Drevets, 2013).

При депрессии также выявлено снижение плотности дофаминовых D1 рецепторов в лобной коре, стриатуме, миндалевидном теле, что может отражать

сопутствующие депрессии нарушения когнитивных функций и регуляции произвольной деятельности (Dougherty et al., 2006; Cannon et al., 2009). Во время большого депрессивного эпизода некоторыми авторами выявлено снижение концентрации дофамина и его основного метаболита – гомованилиновой кислоты (Leonard, 2000; Nutt, 2006).

Помимо нейромедиаторных нарушений, активно изучаются другие возможные молекулярные механизмы развития депрессивных расстройств – дефицит нейротрофических факторов, нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарной и иммунной систем.

Обнаружение при проведении исследований методом МР-морфометрии у пациентов с депрессией атрофии отдельных регионов мозга, прежде всего гиппокампа, послужило основой для изучения связи между риском возникновения данного заболевания и дефицитом нейротрофических факторов (Jiang, Salton, 2013). У пациентов с большим депрессивным эпизодом обнаруживается снижение концентрации в сыворотке крови мозгового нейротрофического фактора (BDNF, от англ. brain-derived neurotrophic factor) (Duman et al., 2002; Brunoni et al., 2008; Molendijk et al., 2013). Снижение BDNF-опосредованной сигнализации при депрессии в гиппокампе выявлено также при проведении аутопсийных исследований (Karege et al., 2005). Важные доказательства были также получены в экспериментальных условиях на модели депрессии у грызунов. Введение в гиппокамп BDNF приводит к ослаблению симптомов депрессии (Shirayama et al., 2002), причём данный эффект нивелируется при нокауте соответствующего гена (Berton et al., 2006). Тем не менее, в других исследованиях было показано, что BDNF может иметь дифференцированное влияние на разные регионы мозга. Например, его введение в добавочное ядро и дорзальную область покрышки оказывает анксиогенный эффект (Eisch et al., 2003), а на животных моделях с нокаутом гена данного нейротрофического фактора не удалось воспроизвести симптомов депрессии (Zorner et al., 2003; Kimpton, 2012). Один из олигонуклеотидных полиморфизмов в гене BDNF, приводящий к значительному снижению активности белкового

продукта и развитию атрофии гиппокампа, также не приводит к возникновению симптомов депрессии (Chen et al., 2006). Кроме того, психоэмоциональный стресс у человека ассоциирован с увеличением, а не снижением синтеза BDNF (Krishnan, Nestler, 2008).

Повышение содержания кортизола и его метаболитов в крови у пациентов с большой депрессией впервые было показано J.L. Gibbons и P.R. McHugh ещё в 1962 году (Gillespie, Nemeroff, 2005), данное наблюдение в последующем было многократно подтверждено (Heuser et al., 1998; Wong et al., 2000; Gold et al., 2002). Известно, что пациенты с синдромом Кушинга часто испытывают проявления депрессии, исчезающие по мере нормализации уровня кортизола в крови. Учитывая, что кортизол является гормоном стресса, указанные факты послужили основой для формирования стресс-индуцированной гипотезы возникновения депрессивных расстройств. Согласно данной гипотезе, перенесённое, чаще всего в детском возрасте, физическое или сексуальное насилие, либо выраженное психическое потрясение приводят к дезрегуляции гипоталамо-гипофизарной оси, увеличению синтеза кортикотропин-рилизинг гормона и гиперкортизолемии. В условиях повышенной стресс-реактивности, любая дополнительная психотравмирующая ситуация может приводить к возникновению депрессии. Данный механизм, вероятно, имеет наибольшее значение при реактивной депрессии (Shelton, 2007).

В настоящее время получены убедительные доказательства роли цитокинопосредованных иммунных реакций в возникновении депрессивных расстройств (Zunszain et al., 2011; Hashmi et al., 2013). Депрессия часто встречается при аутоиммунных заболеваниях, причём их высокая частота при данных заболеваниях не может быть объяснена лишь психогенными факторами (Pollak, Yirmiya, 2002). У пациентов с депрессией обнаруживаются повышенные уровни провоспалительных цитокинов, белков острой фазы, молекул клеточной адгезии и хемокинов (Howren et al., 2009; Dowlati et al., 2010). В экспериментальных условиях показано, что введение животным провоспалительных цитокинов приводит к развитию эквивалента депрессии у

людей – анорексии, снижению двигательной активности, гиперальгезии, снижению полового влечения, при этом данные симптомы поддаются терапии антидепрессантами (Gold, Irwin, 2006). По данным L.M. Christian и соавт. (2009), повышение концентрации интерлейкина-6 во время беременности является предиктором развития послеродовой депрессии. Известно, что использование препаратов интерферона-альфа в терапевтических целях, например при хронических гепатитах, сопровождается развитием депрессии в значительном количестве случаев (Bull et al., 2009).

Механизм возникновения депрессии под влиянием провоспалительных факторов остаётся окончательно неизвестным. Важно отметить, что системная воспалительная реакция может вызывать функциональные и структурные изменения в головном мозге, аналогичные таковым при стрессе (Anisman, 2009). Кроме того, хронический стресс может приводить к увеличению уровня провоспалительных цитокинов. У мышей, подвергнутых хроническому стрессу, I. Goshen и соавт. (2008), обнаружили повышение уровня интерлейкина-1 и развитие симптомов депрессии, чего не наблюдалось при нокауте соответствующего гена. Провоспалительные цитокины могут оказывать непосредственное влияние на функционирование нервной системы, в частности интерлейкин-1 может модулировать долговременную потенциацию, лежащую в основе таких процессов, как обучение и память (Pickering, O'Connor, 2006). Кроме того, у мышей с гиперэкспрессией интерлейкина-6 развивается атрофия гиппокампа вследствие подавления постнатального нейрогенеза (Vallières et al., 2002). Активно изучается роль в нейрогенезе и других цитокинов (Song, Wang, 2011). Показано, что фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа - внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин) увеличивает активность переносчиков серотонина в астроцитах, в связи с чем повышение концентрации данного белка может приводить к развитию серотониновой недостаточности (Malynn et al., 2013).

В настоящее время есть все основания предполагать, что воздействие различных факторов, в том числе описанных выше, на молекулярном уровне

реализуется посредством изменения активности протеинкиназ А и С, снижение активности которых при депрессии показано во многих исследованиях (Pandey et al., 1997; Hrdina et al., 1998; Akin et al., 2004). Протеинкиназы А и С обеспечивают образования важнейшего вторичного мессенджера – циклического аденоzinмонофосфата (цАМФ), регулирующего экспрессию большого количества генов, в том числе нейротрофических факторов, кортиcotропин-рилизинг гормона, нейромедиаторов и их рецепторов (Shieh et al., 1998; Shelton, 2007). Изменение активности протеинкиназ А и С при депрессии может быть обусловлено развитием опосредованного цитокинами оксидативного стресса, а также различными факторами окружающей среды (Shelton, 2007).

1.4.2. Структурные изменения головного мозга

В течение длительного времени единственным источником данных о структурных изменениях головного мозга при депрессии были результаты патоморфологических аутопсийных исследований, что имеет известные ограничения. Появление методов нейровизуализации, в том числе функциональной, позволило описать прижизненные структурные изменения и выявить характерные для депрессии паттерны изменения активности различных структур головного мозга (Cousins, Grunze, 2012).

По данным большого количества исследований, у пациентов с большой депрессией выявляется атрофия гиппокампа, коррелирующая с числом депрессивных эпизодов, длительностью заболевания и сохраняющаяся после лечения антидепрессантами и достижения эутимии (Sheline et al., 1996; MacQueen et al., 2003; Hickie et al., 2005; Neumeister et al., 2005; Frodl et al., 2008). При патоморфологических исследованиях в гиппокампе выявляется увеличение плотности и уменьшение размеров тел нейронов (Stockmeier et al., 2004). До настоящего времени неизвестно, является ли атрофия гиппокампа причиной или следствием депрессии. Развитие атрофии гиппокампа ассоциировано с полиморфизмами некоторых генов, например BDNF (Chepenik et al., 2009) и

catecholmetiltрансферазы (Domschke et al., 2008), возможно, принимающих участие в определении генетической предрасположенности к депрессии. Кроме того, описана стресс-индуцированная атрофия гиппокампа, в частности, у лиц, перенесших в детстве физическое насилие (Vythilingam et al., 2002). Важно отметить, что в большинстве случаев уменьшение объёма гиппокампа обнаруживается у пациентов с униполярной депрессией, в то же время при биполярном расстройстве объём гиппокампа, вероятно, не изменяется (Lyoo et al., 2006).

В ряде исследований было выявлено снижение при биполярном расстройстве объёма серого вещества префронтальной коры и передней поясной извилины в левом полушарии (Brambilla et al., 2005; Ongur et al., 2009), в этих же областях наблюдается снижение метаболизма глюкозы по данным исследований с помощью ПЭТ (Mayberg, 2003). У подростков, страдающих биполярным расстройством, обнаружено уменьшение объёма миндалин (DelBello et al., 2004), однако у взрослых пациентов в ряде исследований выявлено их увеличение (Cousins, Grunze, 2012).

В некоторых исследованиях было показано, что при депрессии на МРТ в режиме Т2 часто выявляются участки повышенного сигнала белого вещества, обозначаемые термином лейкоареоз и являющиеся следствием локальной демиелинизации или сосудистой микроангиопатии (Kumar, Miller, 1997; Sheline et al., 2008). Данные наблюдения послужили основой формирования концепции сосудистой депрессии (Alexopoulos et al., 1997). Следует отметить, что данные изменения в большинстве случаев наблюдаются у лиц пожилого возраста, в связи с чем, они могут быть обусловлены существующим сосудистым поражением. У пожилых пациентов с депрессией при проведении МРТ нередко выявляется распространённая атрофия головного мозга, включающая орбитофронтальную кору, переднюю поясную, паргиппокампальную извилину, базальные ганглии и миндалину (Disabato, Sheline, 2012). Предполагается, что развитие депрессии в данном случае может быть обусловлено поражением критической массы вещества головного мозга, включая структуры, стратегически важные для эмоционального

реагирования. Указанный механизм может играть ключевую роль в развитии сенильной депрессии (Weisenbach et al., 2012).

Мета-анализ большого количества МР-морфометрических исследований, выполненный Е. Bora и соавт. (2012), выявил, что большая меланхолическая депрессия достоверно ассоциирована с атрофией префронтальной коры, передней поясной извилины, стриатума и скорлупы, а у пожилых пациентов – также с уменьшением объёма таламусов. Схожие результаты были получены и в мета-анализе, проведённом Р.С. Koolschijn и соавт. (2009), а также в мета-анализе исследований, проведенных с помощью МР-спектроскопии. Выявлено, что наиболее характерным для депрессии является снижение нейрональной активности в области передней поясной извилины (Luukx et al., 2012). Тем не менее, при депрессии также обнаружено увеличение активации некоторых частей передних отделов поясной извилины, в частности её субгенуальной части, активность которой в норме увеличивается на негативный стимул (Savitz, Drevets, 2009).

Определённый интерес для изучения патогенеза депрессии представляют случаи развития данного заболевания при органическом поражении головного мозга, например, ишемическом инсульте или рассеянном склерозе. Депрессия развивается у 27-54% больных с рассеянным склерозом, что существенно больше, чем в общей популяции. Депрессия может иметь психогенный характер, отражая реакцию личности на наличие тяжёлого инвалидизирующего заболевания, снижение качества жизни, потерю трудоспособности, материальной и бытовой самостоятельности (Vattakatuchery et al., 2011). Однако связь депрессивных расстройств со степенью инвалидизации выявляется не всегда (Chwastiak, D.M. Ehde, 2007). Возникновение аффективных нарушений при рассеянном склерозе можно объяснить поражением демиелинизирующими процессом функциональных кругов мозга, участвующих в регуляции эмоций и поведения, таких как лобно-стриарный, а также медиальный и дорсолатеральный орбитофронтальный круги. В 42% случаев при депрессии обнаружаются очаги демиелинизации в дугообразных волокнах левого полушария, медиальной области левой лобной

доли, а также атрофия передней части левой височной доли (Vattakatuchery et al., 2011). Постинсультная депрессия часто возникает при поражении левой лобной доли (Narushima et al., 2003). Таким образом, при органических поражениях ЦНС, ассоциированных с развитием депрессии, также как и при биполярном расстройстве и униполярной депрессии, выявляется преимущественное поражение структур левого полушария, что согласуется с современными представлениями о латерализации функций эмоционального реагирования (Roxo et al., 2011).

фМРТ-исследования демонстрируют некоторые важные различия паттернов активации отдельных мозговых структур при униполярной депрессии и биполярном расстройстве. По данным мета-анализа, проведённого G. Delvecchio и соавт. (2012), развитие обоих заболеваний сопровождается гиперактивацией структур лимбической системы. В то же время при биполярном расстройстве выявлена гиперактивация таламуса и базальных ганглиев и гипоактивация префронтальной коры на печальное событие, а при униполярной депрессии – гипоактивация соматосенсорной коры. Важно отметить, что у пациентов с депрессией наблюдается двойная диссоциация паттернов корковой активации по сравнению со здоровыми людьми при изучении ответов на эмоционально значимые события в виде гиперактивации префронтальной коры на радостные и гипоактивация на печальные события (Keedwell et al., 2005). Предполагается, что гипофункция префронтальной коры при депрессии может приводить к нарушению торможения негативно окрашенных воспоминаний (Rive et al., 2013). Во многих исследованиях также показано, что при депрессии наблюдается увеличение активности миндалин на негативное событие, более выраженное слева (Fu et al., 2004; Hamilton, Gotlib, 2008). Данный феномен исчезает после лечения селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (Sheline et al., 2001).

Суммируя результаты нейровизуализационных исследований при депрессии, J.B. Savitz и W.C. Drevets (2009) считают целесообразным выделение следующих наиболее характерных изменений при депрессии (обозначены авторами как маркеры депрессивного расстройства): 1) атрофия гиппокампа; 2)

участки с повышенным сигналом в белом веществе головного мозга (МРТ в режиме Т2); 3) увеличение активности миндалин при предъявлении негативного стимула; 4) структурные и функциональные изменения в передней поясной извилине; 5) нарушение лобно-лимбических взаимодействий.

1.4.3. Электроэнцефалографические изменения

Развитие депрессивных состояний сопровождается разнообразными нарушениями всех частотных диапазонов ЭЭГ, появлением асимметрии ритмов, изменениями коэффициентов когерентности (Изнак, 1997; Стрелец и соавт., 1997).

Для депрессивных состояний характерны разнообразные изменения альфа-ритма. Так, при эндогенной депрессии выявлено увеличение индекса альфа-ритма, в то время как при дистимических расстройствах нередко наблюдается снижение индекса альфа-ритма и десинхронизированный тип ЭЭГ (Itil et al., 1994). Разнообразные изменения альфа-активности и степени синхронизации могут отражать различия в психопатологических особенностях депрессивных расстройств. По данным Л.Б. Иванова и соавт. (2009), существует связь между особенностями пространственного распределения альфа-активности и характером аффективного расстройства, а зона максимальной проекционной зоны альфа-ритма зависит от особенностей предъявляемых пациентом жалоб.

Для изучения особенностей интегративной деятельности мозговых структур при депрессивных расстройствах активно используется когерентный анализ ЭЭГ, позволяющий определить вовлечение разных зон коры в выполнение функций мозга (Мельникова и соавт., 2009). Снижение коэффициента когерентности по отношению к норме наиболее выражено при эндогенной депрессии в лобных отделах, а при реактивной и органической депрессии – в центральных корковых отделах. Кроме того, развитие эндогенной депрессии, в отличие от реактивных депрессивных расстройств, сопровождается повышением уровня когерентности между височными зонами (Лапин и соавт., 2008; Мельникова и соавт., 2008). По

данным А.А. Ивонина и соавт. (2008), особенности пространственной локализации и распределения биоэлектрической активности и степень когерентности в значительной степени определяются выраженностью тревоги и астении – сопутствующих симптомов, определяющих патopsихологический вариант депрессивного расстройства. У пациентов с преобладанием депрессивных проявлений без выраженных астений и тревоги определяется снижение межрегиональных связей фронтального отдела правого полушария и повышение уровня системного взаимодействия потенциалов коры левого полушария. У пациентов с выраженными сопутствующими симптомами выявляется значительное снижение уровня межрегионального взаимодействия потенциалов в лобных отделах коры обоих полушарий с одновременным повышением связей теменных, затылочных и задне-височных отделов (Ивонин и соавт., 2008). Выраженное влияние сопутствующих симптомов депрессии на картину ЭЭГ выявлено также в исследовании Т.В. Lee и соавт. (2011). Показано, что ни один из показателей количественной ЭЭГ не коррелирует с тяжестью собственно симптомов депрессии, однако увеличение спектральной мощности и снижение когерентности между височными, височно-теменными и теменно-лобными отделами коры головного мозга статистически значимо коррелирует с тяжестью сопутствующей тревоги.

Одной из особенностей депрессивных расстройств является изменение характера проявлений заболевания в зависимости от времени суток. В исследовании Т.С. Мельниковой и соавт. (2011) было выявлено, что у пациентов с эндогенной депрессией спектральная мощность альфа-ритма выше в утренние часы без заметной межполушарной асимметрии, в то время как в вечернее время, на фоне снижения мощности альфа-ритма, наблюдаются более высокие значения данного показателя в правой затылочной доле. Как в утренние, так и в вечерние часы когерентность альфа-ритма выше в правом полушарии.

В ЭЭГ-исследованиях показано, что наблюдаемая асимметрия альфа-ритма в лобных отделах может отражать латерализацию функции эмоционального реагирования (Tomarken et al., 1992; Allen et al., 2004a). Предполагается, что

отрицательные эмоции приводят к преимущественной активации правого полушария, а положительные – левого (Ahem, Schwartz, 1985; Coan, Allen, 2003). Регистрируемая в покое асимметрия альфа-ритма позволяет предсказать реакцию испытуемого на стимулы противоположной эмоциональной окраски (Wheeler et al., 1993). У пациентов с депрессией асимметрия активности лобных долей показана в функциональных нейровизуализационных исследованиях. В связи с этим, значительный интерес представляют работы, посвящённые изучению межполушарной асимметрии альфа-ритма при депрессивных расстройствах.

В полном соответствии с изложенной выше гипотезой, у пациентов с депрессией выявляется увеличение мощности альфа-активности в лобных отделах левого полушария, что свидетельствует о гипоактивации данных отделов головного мозга (Henriques, Davidson, 1991; Davidson, 1998; Deslandes et al., 2008; Kemp et al., 2010; Saletu et al., 2010). По данным исследования B. Saletu и соавт. (2010), снижение активности во фронтальных отделах левого полушария и увеличение активности в правом полушарии статистически значимо коррелируют с тяжестью депрессии по шкале Гамильтона. Важно отметить, что асимметрия альфа-ритма выявляется у пациентов как с эндогенной, так и с экзогенной депрессией, но также может обнаруживаться у лиц без депрессии в анамнезе (Allen et al., 2004b). Кроме того, по данным некоторых авторов, данный феномен может быть обнаружен также у детей, чьи матери страдали депрессией (Dawson et al., 1997). Исследования по изучению наследования фронтальной асимметрии ЭЭГ продемонстрировали значительную роль генетических факторов в её развитии (Anokhin et al., 2006; Smit et al., 2007), в связи с чем, есть основания рассматривать асимметрию альфа-ритма в лобных отделах в качестве маркёра депрессивных расстройств (Allen et al., 2004b; Stewart et al., 2010).

Важно отметить, что фронтальная асимметрия ЭЭГ при депрессии выявлена не во всех исследованиях (Carvalho et al., 2011; Segrave et al., 2011). Данный признак может отражать стабильные индивидуальные особенности и не быть связанным с депрессией (Vuga et al., 2006). Остаётся окончательно не изученным

влияние гендерного фактора на развитие фронтальной асимметрии (Stewart et al., 2010).

Увеличение мощности альфа-ритма при депрессивных расстройствах также выявлено в теменно-височных отделах левого полушария, что может отражать характерные для депрессии изменения вегетативной составляющей эмоционального реагирования (Bruder et al., 2005; 2011). Данный признак характерен в большей степени для пациентов с чистой депрессией, в то время как при депрессии, сочетающейся с выраженной тревогой, напротив, выявляется уменьшение мощности альфа-ритма в указанных регионах, свидетельствующее об их гиперактивации (Keller et al., 2000). Интересной находкой при депрессии является также усиление медленно-волновой тета-активности, локализованное методом sLORETA (от англ. - standardized low-resolution electromagnetic tomography) в субгенуальной части передней поясной извилины (Jaworska et al., 2011), что соответствует данным, полученным в нейровизуализационных исследованиях (Savitz, Drevets, 2009).

1.4.4. Когнитивные вызванные потенциалы и независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов при депрессиях

В настоящее время метод регистрации вызванных потенциалов (ВП) находит всё большее применение, как при проведении исследовательских работ, так и в повседневной клинической практике в качестве неинвазивного и объективного способа тестирования функционального состояния нервной системы (Гнездецкий, 2003; Sand et al., 2013).

Исследование ВП на человеке впервые было проведено английским учёным G.D. Dawson в середине XX века путём использования техники когерентного синхронного накопления для детектирования слабых сигналов мозга. С тех пор достигнуты значительные успехи в области совершенствования технических возможностей регистрации ВП. Основная сложность заключается в том, что ВП имеют значительно более низкую амплитуду, чем фоновая ЭЭГ и другие формы

биоэлектрической активности. В связи с этим, для детекции ВП применяют специальные методы, позволяющие улучшить отношение сигнал/шум, например, синхронное или когерентное накопление (усреднение).

Предложено несколько вариантов классификации ВП – в зависимости от модальности предъявляемых стимулов (зрительные, слуховые, соматосенсорные, обонятельные, вкусовые и другие), по условиям выделения и генерации компонентов (потенциалы ближнего и дальнего поля), по характеру выделяемых ответов на экзогенные и эндогенные стимулы (Гнездицкий, 2003). Предъявление стимула или выполнение задачи (например, счёт редких значимых стимулов в Odd-ball парадигме) ассоциированы с изменением активности определённых структур головного мозга, регистрируемым с поверхности скальпа в виде компонентов ВП, имеющих определённые пространственные и временные характеристики. Традиционно компоненты ВП подразделяются на позитивные и негативные пики, а их классификация основана на различиях латентности. Возможен и другой подход – разделение компонент ВП в зависимости от их функциональной значимости, поскольку некоторые компоненты (например, негативность рассогласования, негативность ошибки, процессная негативность, N2 NOGO компонента, P3b-компоненты) выявляются только при использовании определённых поведенческих парадигм (Кропотов, 2010).

Особое место в ряду ВП занимают когнитивные или связанные с событием ВП (англ. – event-related potentials). Эндогенные потенциалы являются объективным показателем состояния когнитивных функций и могут использоваться для их оценки в клинической практике и при проведении исследований в области когнитивной нейробиологии (D.E. Linden, 2005; J. Polich, 2007). Наиболее тесно с когнитивными процессами восприятия и внимания связаны компоненты P300 (поздние позитивные компоненты), имеющие латентность 250-400 мс и отчётливо выявляемые при использовании oddball-парадигмы в ответ на предъявление редкого значимого стимула. Одной из компонент этой группы является P3b, регистрируемая в ответ на предъявление стимулов, после которых необходимо совершение когнитивного или моторного

действия. Другая компонента – Р3а – отчётливо выявляется при значимом изменении сенсорной информации, отражает реакцию на «новизну». Формирование данных компонент связано с разными генераторами. Методом LORETA установлено, что компонента Р3а формируется за счёт активности поясной, лобной и передней теменной областей, а компонента Р3в – лобной, теменной, лимбической и височно-затылочной областей (Volpe et al., 2007). По данным E. Wronka и соавт. (2012), основными генераторами Р3а являются лобная кора и поясная извилина, Р3в – верхняя теменная долька и задняя часть поясной извилины.

Существенные трудности при изучении генераторов компонент ВП связаны с тем, что их формирование может быть обусловлено активностью нескольких генераторов при использовании разных стимулов и в разных условиях. Активность нескольких генераторов вызывает появление электрических полей, распространяющихся далеко за пределы их формирования. Результат их линейной суммации может быть зарегистрирован с помощью накожных электродов. Таким образом, регистрируемые с поверхности скальпа компоненты ВП отражают суммарную активность нескольких генераторов (Кропотов, 2010; Kropotov et al., 2013). Поскольку ВП могут быть описаны суммой линейных комбинаций, для выделения сигналов, связанных с активностью разных генераторов, может быть использован метод независимых компонент, широко применяющийся в различных сферах. (Stone, 2002; James, Hesse, 2005). Метод независимых компонент, разработанный в 1980-1990-х годах рядом авторов, как метод эффективного решения задачи «слепого» разделения источников сигналов. Под словосочетанием «слепого разделения» имеется в виду, что нет информации об источниках сигналов, нет данных о вариантах их смешивания, кроме знания о независимости сигналов. «Источник» - независимый компонент смешанного сигнала. Задача состоит в том, чтобы выделить из смешанного сигнала его компоненты.

В конце 90-х годов 20 века метод независимых компонент был впервые использован для резекции физиологических артефактов. В последующем было

показано, что использование метода анализа независимых компонент вызванных потенциалов позволит значительно повысить физиологическую точность результатов и их интерпретации (Кропотов, 2005).

Применение метода независимых компонент демонстрирует, что традиционная компонента P300 в Go/NoGo тесте может быть разложена на несколько составляющих, имеющих собственные временные и пространственные характеристики и функциональный смысл (Kropotov et al., 2011). Локализация источников независимых компонент может быть достаточно точно определена методом sLORETA (Pascual-Marqui, 2002). Метод оценки независимых компонент ВП представляет значительный интерес для выявления нарушения различных составляющих психических функций, что может использоваться для определения маркеров дисфункций мозга (Кропотов, 2010; Kropotov et al., 2013).

Результаты исследований когнитивных ВП при депрессивных расстройствах достаточно противоречивы. В исследовании, проведённом группой учёных под руководством F. Karaaslan (2003), изучались слуховые когнитивные ВП у пациентов с депрессией и здоровых людей. Было выявлено, что у пациентов с депрессией вне зависимости от наличия психотических симптомов наблюдается увеличение латентности компоненты P300 по сравнению с контрольной группой. Снижение амплитуды P300 наблюдается только у пациентов с психотическими эпизодами в анамнезе. При регистрации ВП на момент выздоровления или клинической ремиссии отмечалась нормализация параметров когнитивных ВП. Анализируя результаты исследования, авторы высказали предположение, что увеличение латентности P300 является признаком депрессивного расстройства, а снижение амплитуды отражает наличие психотических симптомов. Увеличение латентности когнитивных ВП показано также в исследовании M. Urretavizcaya и соавт. (2003). Кроме того, выявлено, что увеличение латентности больше у пациентов с депрессией в сочетании с когнитивными нарушениями, а также у тех пациентов, которые в последующем плохо отвечают на терапию антидепрессантами. В то же время в некоторых других исследованиях показано, что при депрессии происходит снижение амплитуды, P300. В работе B.N.

Gangadhar и соавт. (1993) статистически значимое снижение амплитуды выявлено у пациентов с монополярной меланхолической депрессией по сравнению со здоровыми лицами. Отмечена статистически значимая негативная корреляционная связь между амплитудой P300 и тяжестью симптомов депрессии. По данным M. Ruchsow и соавт. (2000), при депрессии наблюдается как уменьшение амплитуды, так и увеличение латентности P300, при этом снижение амплитуды коррелирует с тяжестью симптомов депрессии и возрастом пациентов, а увеличение латентности – только с возрастом.

Значительный интерес представляет изучение компоненты N200 когнитивных ВП у пациентов с депрессией. Компонента N200 в настоящее время рассматривается в качестве индикатора процессов подавления в связи с тем, что у здоровых испытуемых её амплитуда значительно повышается при NoGo-стимуле по сравнению с Go-стимулом (Falkenstein et al., 1999). В ряде исследований показано, что основными генераторами N200 являются медиальная лобная кора, дорсолатеральная префронтальная кора и передняя поясная извилина (Bekker et al., 2005; Dias et al., 2006).

В исследовании, проведённом Kaiser и соавт. (2003), изучались особенности процессов подавления у пациентов с униполярной депрессией и здоровых лиц с помощью слуховой парадигмы Go/NOGo. Было выявлено, что пациенты с депрессией хуже выполняют NoGo-задачу, которая требует выполнения операции торможения, и у них фиксируется меньшая по амплитуде положительная волна с латентностью, соответствующей N200 у здоровых лиц. Авторы исследования сделали заключение, что развитие депрессии сопровождается нарушением операции подавления и снижением исполнительного контроля. У пациентов с поздней депрессией B.W. Zhang и соавт. (2007) выявили увеличение компоненты N200 по сравнению со здоровыми лицами сопоставимого возраста при одновременном снижении компоненты P3b в NoGo-пробах, также отражающей процесс торможения подготовленного действия и операции мониторинга. Последнее наблюдение было подтверждено в исследовании M. Ruchsow и соавт. (2010). В исследовании R. Katz и соавт. (2010) было показано, что снижение

амплитуды N200 происходит и при поздней депрессии. Кроме того, в данном исследовании было продемонстрировано смещение генератора компоненты N200 в задние отделы средней лобной извилины, в то время как у здоровых лиц данный генератор был локализован в передней поясной извилине. Представленные данные позволяют предполагать, что развитие депрессии сопровождается снижением исполнительного контроля и операций торможения, связанными с дисфункцией медиальных отделов лобных долей и передней поясной извилины, что согласуется с результатами нейровизуализационных исследований (Rive et al., 2013).

Для более тонкого изучения нарушения когнитивного контроля над эмоционально негативной информацией при депрессии группой учёных под руководством M.A. Vanderhasselt (2012) была использована специально разработанная парадигма. После предъявления задания участникам исследования демонстрируется грустное или счастливое лицо. Задания могут быть 3-х вариантов: «фактический» (в этом случае при предъявлении грустного лица необходимо нажимать кнопку «грустный» или при предъявлении счастливого лица - кнопку «счастливый»), «наоборот» (испытуемый должен нажимать кнопку «счастливый» при предъявлении грустного лица и наоборот) и «нажимать» (в этом случае испытуемый просто нажимает одноимённую кнопку вне зависимости от предъявленной эмоции). Исследование сопровождалось записью когнитивных ВП, анализировались негативные волны N2 и N450. Было выявлено, что пациенты с большой депрессией в состоянии ремиссии медленнее отвечают в том случае, когда необходимо нажать «счастливый» при предъявлении грустного лица, чем в тех случаях, когда необходимо нажать «грустный» в ответ на счастливое лицо. Данных различий не было выявлено в контрольной группе. Было обнаружено снижение амплитуды разностной компоненты N450 (ВП в испытании «фактическое» вычитались из ВП в испытании «наоборот») при предъявлении негативного стимула и задании нажать кнопку «счастливый». Компонента N450, вероятно, отражает когнитивные процессы, связанные с мониторингом и обнаружением конфликтов, а её генератор обнаружен в передней поясной

извилине (West, Alain, 2000). Результаты данного исследования, по мнению его авторов, свидетельствуют о наличии когнитивного дефицита над контролем отрицательных эмоций у пациентов с депрессией даже в состоянии ремиссии (Vanderhasselt et al., 2012). Снижение амплитуды компонент N200 и N450 у пациентов с депрессией показано также при выполнении цветового теста Струпа, при этом источники сниженной активности локализованы в дорзальной части передней поясной извилины и левой дорсолатеральной префронтальной коре (Holmes, Pizzagalli, 2009).

В исследовании, проведённом под руководством A.L. Sumich (2006) было выявлено, что у пациентов с субклинической депрессией отсутствует характерная для здоровых испытуемых межполушарная асимметрия (справа больше, чем слева) амплитуды компоненты N200 в когнитивных ВП, зарегистрированных при проведении слухового oddball-теста. По данным Ю.Д. Кропотова (2010), при депрессии наблюдается снижение амплитуды ВП в ответ на NoGo-стимулы слева, но не справа, что может свидетельствовать о гипофункции медиального и вентролатерального отделов префронтальной коры левого полушария и согласуется с асимметрией альфа-ритма в лобных отделах. Данные изменения, по мнению Ю.Д. Кропотова, могут быть использованы в качестве возможного эндофенотипа эмоциональных расстройств.

Таким образом, к настоящему времени достигнуты впечатляющие успехи в области изучения нейрофизиологических основ возникновения психических заболеваний, в том числе депрессивных расстройств. Получены данные, свидетельствующие о роли нейрохимических, медиаторных, структурных и функциональных изменений; уточняется роль отдельных структур и образований головного мозга в происхождении указанных заболеваний. Для изучения патогенеза психических заболеваний в настоящее время широко используют весь арсенал современных методов исследований, включая нейровизуализационные и нейрофизиологические методы. Однако, несмотря на столь высокий интерес ученых к нейрофизиологии депрессивных расстройств, крайне недостаточно данных об этиологически различных депрессиях, практически нет данных о

психопатологически разных депрессивных синдромах. Использование нового метода анализа вызванных потенциалов путем разложения на независимые компоненты и выявления истинных генераторов сигнала позволит расширить представления о патофизиологии депрессии, а, соответственно, и усовершенствовать диагностику депрессивных расстройств.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Характеристика исследуемой группы

В исследовании приняли участие 102 пациента с депрессивными расстройствами (диагноз выставлялся врачами-психиатрами по месту лечения пациента, в дальнейшем верифицировался на основании МКБ-10, синдромальных классификаций автором - ассистентом кафедры психиатрии и наркологии, врачом-психиатром) в возрасте от 20 до 59 лет. Средний возраст пациентов составил 42 года.

В исследовании приняли участие пациенты с депрессивной симптоматикой в рамках депрессивного эпизода при биполярном аффективном расстройстве (F31.3), в рамках депрессивного эпизода при рекуррентном депрессивном расстройстве (F 33.0, F33.1, F33.2), а также пациенты с превалированием депрессивной симптоматики в рамках расстройства приспособительных реакций (F 43.2). Дополнительным критерием включения являлась оценка по шкале Монтгомери-Асберг 20 и более баллов.

Диагноз депрессивный эпизод выставлялся согласно следующим критериям МКБ-10:

- сниженное настроение
- утрата интересов и удовольствия
- снижение энергичности, выраженная утомляемость
- ослабление внимания
- идеи депрессивного круга (идеи виновности, унижения)

- пессимистичное представление о будущем
- нарушенный сон
- ухудшение аппетита
- суицидные идеи, действия
- суточные колебания настроения
- психомоторная заторможенность (или ажитация в некоторых случаях)
- снижение либидо
- длительность измененного состояния не менее 2 –х недель

В случае наличия в анамнезе пациента эпизодов гипоманиакального или маниакального характера выставлялся диагноз Биполярное аффективное расстройство, депрессивный эпизод. Диагноз Рекуррентное депрессивное расстройство основывался на текущем депрессивном эпизоде и депрессивных эпизодах в анамнезе пациента.

Также в исследовании участвовали пациенты с депрессивной реакцией, обусловленной расстройством адаптации (F43.2). Диагноз нарушения адаптации выставлялся в соответствии со следующими критериями:

- наличие одного из причинных факторов, а именно исключительно сильного, выходящего за рамки повседневного опыта, стрессового события или значительного изменения в жизни приводящего к постоянному психологическому дистрессу
- любой из причинных факторов является первичным, без его воздействия расстройство не возникло бы.
- Наличие следующих клинических симптомов:
 - Депрессивное настроение, тоска, тревога
 - Чувство неспособности справиться с ситуацией
 - Снижение продуктивности в повседневных делах
 - Склонность к драматическому поведению
- Доказанная временная связь между стрессором и возникшей реакцией (не более 3-х месяцев от начала действия стрессора)

Таким образом, в исследовании приняли участие пациенты со следующей нозологической идентификацией.

- с депрессивным эпизодом в рамках биполярного аффективного расстройства – 33 человека
- с депрессивным эпизодом в рамках рекуррентного депрессивного расстройства – 54 человека
- с депрессивной реакции в рамках расстройства адаптации – 15 человек.

Пациенты были разделены по этиологическому критерию на группу с эндогенными депрессиями и группу с реактивной природой депрессивного расстройства.

Таким образом, группа с эндогенной этиологией составила 87 человек, группа с реактивной депрессией - 15 человек.

По синдромальному признаку, согласно классификации Нуллера Ю.Л., Михаленко И.Н. (1988) в группе пациентов с эндогенной этиологией расстройства было выделено 3 дополнительные группы пациентов:

- пациенты с меланхолической депрессией – 25 человек
- пациенты с тревожно-депрессивным синдромом – 47 человек
- пациенты с депрессивно-деперсонализационной симптоматикой – 15 человек

В исследование не включались пациенты с депрессивными эпизодами в рамках каких-либо других расстройств (например, шизофрении, органического поражения головного мозга, психических расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, в рамках расстройства личности, врожденного или приобретенного слабоумия).

Выраженность депрессивной симптоматики определялась с помощью клинико-психопатологического метода, психометрических шкал.

На момент проведения исследования все пациенты принимали психотропные препараты. 63 пациента принимали антидепрессанты (из группы ингибиторов обратного захвата серотонина - пароксетин, из группы ингибиторов

обратного захвата серотонина и норадреналина - дулоксетин, из группы ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина и допамина - венлафаксин), и препарат из группы анксиолитиков (феназепам). 19 человек принимали только антидепрессанты из вышеуказанных групп, 11 человек принимали только феназепам, 9 человек принимали, наряду с указанными выше антидепрессантами, антипсихотики (кветиапин, хлорпротиксен), нормотимики (седалит).

Все больные давали информированное согласие на проведение диагностических процедур.

Группа сравнения (контрольная группа) – международная нормативная база данных вызванных потенциалов HBI DataBase здоровых испытуемых (310 здоровых испытуемых от 20 до 59 лет).

Критериями отбора испытуемых для нормативной базы данных являлись отсутствие психических заболеваний, наркотической зависимости, алкоголизма или серьезных проблем со здоровьем в анамнезе.

2.2. Методы исследования больных

2.2.1. Клинико-психопатологический метод

Клинико-психопатологический метод – основной в клинической психиатрии метод изучения психических расстройств. Метод включает в себя расспрос (психиатрическое интервьюирование) и наблюдение. В рамках интервьюирования подробно собираются данные анамнеза (как субъективного, так и объективного характера), тщательно выясняются жалобы пациента психического и соматического свойства. В процессе всей беседы проводится наблюдение за пациентом, в рамках которого оцениваются скорость психических процессов, мимика, пантомимика, моторика, интонации, эмоциональные реакции и другие аспекты психических функций. В результате формируется представление о психическом статусе пациента. На основе данных анамнеза,

жалоб пациента и его психического статуса выявляется психопатологическая структура синдрома, выставляется предположительный диагноз.

В нашей работе клинико-психопатологический метод использовался для верификации диагноза согласно МКБ-10, а также для разделения пациентов по этиологическому и психопатологическому критериям (группы указаны выше).

2.2.2. Психометрический метод

Для оценки выраженности конкретных симптомов депрессии использовались соответствующие рейтинговые шкалы.

Для оценки депрессии использовалась стандартизированная шкала Монтгомери-Асберг (Montgomery, Asberg, 1979). Шкала учитывает основные симптомы депрессии, содержит 10 пунктов. Выраженность депрессии определялась суммой баллов. В исследование принимались пациенты с суммой баллов 20 и более.

Для оценки выраженности тревоги в структуре психопатологического синдрома использовалась клиническая рейтинговая шкала тревоги Гамильтона (Hamilton, 1960). Шкала тревоги Гамильтона является «золотым стандартом» клинических научных исследований, так как позволяет клинически достоверно оценить выраженность тревожных расстройств.

Шкала состоит из 14 пунктов, 13 пунктов относятся к проявлениям тревоги в повседневной жизни. 14-ый - к проявлению тревоги при осмотре.

Согласно данным обследования по этой шкале у 15 пациентов общая сумма баллов составила менее 17 баллов, что свидетельствует о минимальной выраженности тревоги, у 59 человек отмечалась средняя выраженность тревожного компонента – от 18 до 24 баллов, у 28 человек была выявлена тяжелая тревога (свыше 25 баллов)

Для оценки деперсонализационного компонента применялась шкала деперсонализации Нуллера (Нуллер, 1988). Выраженность деперсонализации определялась суммой баллов, набранных по всем 16 пунктам. Пациенты,

набравшие по этой шкале 15 баллов и более, были отнесены к группе пациентов с депрессивно-деперсонализационной симптоматикой (группа составила 15 человек).

2.2.3. Зрительный двустимульный тест Go/NoGo

Для регистрации когнитивных вызванных потенциалов использовался психофизиологический зрительный двустимульный тест в парадигме Go/NoGo на селективное внимание. Зрительные стимулы предъявлялись на мониторе компьютера, слуховые стимулы подавались через динамики.

Тест включал 400 проб в парадигме Go/NoGo. В качестве зрительных стимулов использовались изображения животных, растений, человека. Каждая проба состояла из пары зрительных стимулов:

- животное-животное (проба Go)
- животное-растение (проба NoGo)
- растение-растение (проба Ignore)
- растение-человек. Эта проба сопровождалась звуковым сигналом громкостью 7дБ (проба Novel).

Пробы подавались в случайном порядке. Перед началом предъявления теста давалась четкая инструкция нажимать на кнопку в случае предъявления пары животное-животное и не нажимать при предъявлении других пар стимулов. Таким образом, в пробе Go испытуемый после предъявления двух картинок нажимал на кнопку, в пробе NoGo предъявление второго стимула тормозило подготовленное нажатие. Появление звукового сигнала в Пробе Novel вызывало ориентировочную реакцию, что предотвращало ослабление внимания во время выполнения теста.

Структура пробы представлена на рисунке 1: общая длительность пробы – 3000 мс, престимульный интервал – 300 мс, суммарная длительность обоих стимулов - 100 мс, интервал между двумя стимулами в паре составлял 1000 мс, длительность интервала между парами стимулов - 1800 мс.

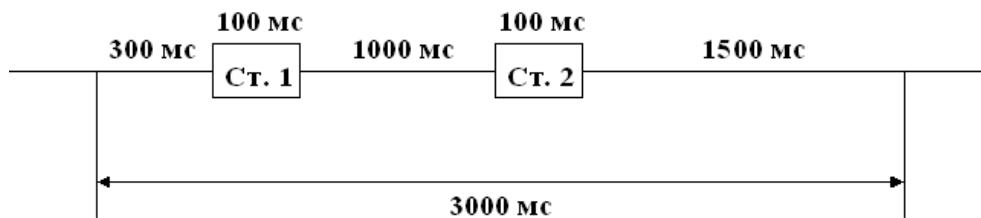


Рисунок 1 - Структура пробы.

2.2.4. Регистрация электроэнцефалографических данных и ВП

Регистрация электроэнцефалографических данных и вызванных потенциалов проводилась в спокойной обстановке, перед проведением исследования пациент отдыхал не менее 60 минут. Исследование проводилось в экранированной комнате, пациент находился в положении полулежа в удобном кресле, на расстоянии 1 метр располагался монитор и динамики. Во избежание дополнительных артефактов записи пациенту давалась инструкция сидеть по возможности неподвижно, стараться не моргать, сфокусировав взгляд в одной точке. Перед началом теста проводились тренировочные пробы.

Регистрация электроэнцефалографических данных производилась с помощью 19-канального цифрового электроэнцефалографа «Мицар» (производства ООО «Мицар», С.-Петербург). На поверхности головы согласно международной системе 10-20 (Jasper, 1958) располагались хлорсеребряные чашечковые электроды. Показатели регистрировались со следующих отведений: Fp1; Fp2; F7; F3; Fz; F4; F8; T3; C3; Cz; C4; T4; T5; P3; Pz; P4; T6; O1; O2. На мочках ушей располагались референтные электроды. Заземляющий электрод располагался в центральной лобной области. Перед установкой электрода соответствующую область максимально освобождали от волосяного покрова, обрабатывали спиртом, электрод заполняли небольшим количеством электроэнцефалографической пасты «EEG paste Ten20 conductive». Во время регистрации сопротивление электродов не превышало 5 кОм. Частота оцифровки ЭЭГ составляла 250 Гц. Параметры фильтров высокой и низкой частоты

составляли соответственно 0,3 Гц и 30 Гц, также использовался режекторный фильтр - 50 Гц.

Дополнительно регистрировался сигнал от нажатия кнопки, что позволяло контролировать правильность выполнения и время реакции.

Перед проведением зрительного двустимульного теста проводилась регистрация фоновой активности в течение 3-х минут при открытых глазах, также в течение 3-х минут при закрытых глазах.

2.2.5. Обработка данных

Все электроэнцефалографические записи перед обработкой переводились в средний взвешенный монтаж. В сочетании с использованием метода электромагнитной томографии низкого разрешения (sLORETA) такой вариант позволяет получить значительно более точные изображения топографии компонент вызванных потенциалов (Kropotov, 2008).

Коррекция артефактов производилась визуально и автоматически. Коррекция артефактов от движения глаз осуществлялась с помощью метода независимых компонент. Для этого выбирался представительный фрагмент записи ЭЭГ (около 120 секунд), содержащий характерные для данного испытуемого артефакты, и к нему применялся метод независимых компонент, дающий на выходе временную динамику глазных движений и топографии соответствующих артефактов. После этого на основе матриц топографий, построенных для каждого вида артефактов, вычислялись пространственные фильтры, которые затем применялись ко всей записи ЭЭГ.

Автоматическая обработка с помощью метода независимых компонент позволила значимо увеличить количество безартефактных эпох анализа и, следовательно, увеличить надежность получаемых результатов. Артефактами также считались пробы с большой амплитудой (+ 100 мкВ). Перед вычислением

вызванных потенциалов также производилась предварительная обработка, в ходе которой устранялись артефакты.

Во избежание эффектов, связанных с привыканием, из анализа исключались первые пять проб в начале каждого исследования и после каждого перерыва. Пробы с ошибками пропуска и ложных нажатий исключались из анализа вызванных потенциалов. Отдельно подсчитывалось количество пропусков и ложных (неправильных) нажатий, проводилось сравнение между группами. Усреднение фрагментов ЭЭГ производилось отдельно для каждого типа проб.

Независимые компоненты вызванных потенциалов рассчитывались автоматически в программе WinEEG с использованием алгоритма INFOMAX. Для выделения восьми компонент использовались пространственные фильтры, рассчитанные на основании нормативной базы данных. Эти компоненты были выбраны на основании анализа независимых компонент вызванных потенциалов у здоровых испытуемых из базы данных по Go/NoGo тесту как имеющие максимальную амплитуду и выделяемые у большинства индивидуумов. Фильтры рассчитывались на основании матриц топографий, построенных для каждого компонента, выделенные независимые компоненты усреднялись отдельно для каждой группы испытуемых.

При сравнении усредненных вызванных потенциалов, а также независимых компонентов, анализировался интервал в 500 мс после начала предъявления второго стимула.

Статистический анализ усредненных вызванных потенциалов проводился автоматически с использованием параметрического Т-критерия Стьюдента. Параметрический критерий был использован в связи с доказанным нормальным распределением усредненного вызванного потенциала (Кропотов, 2008). Результаты статистического анализа представлены на рисунках в главе, посвященной результатам, в виде столбиков, высота которых показывает уровень статической значимости различий.

Для определения локализации независимых компонент вызванных потенциалов и получения соответствующих топографий использовалась sLORETA.

ГЛАВА 3. Результаты исследований

В рамках исследования были проанализированы нейрофизиологические показатели группы пациентов с депрессивным расстройством (102 человека в возрасте от 20 до 59 лет). После предъявления каждому пациенту варианта VCPT GO/NoGO теста были рассчитаны вызванные потенциалы на второй стимул в четырех типах проб: Go (животное-животное), NoGo (животное-растение), NoGo-Go и Novel (растение-человек+звук), на последующем этапе рассчитывались независимые компоненты.

Выделенные усредненные вызванные потенциалы согласно теории Кропотова Ю.Д. представляют собой совокупность компонент. Для разложения на компоненты использовался метод независимых компонент подробно описанный выше. Разложение на компоненты и используемые для этого фильтры соответствуют фильтрам, используемым в работе J.D. Kropotov с соавторами (Kropotov et al., 2011). Проведенное разложение на независимые компоненты в вызванных потенциалах здоровых испытуемых из международной Базы Данных HBI Data Base, позволило выбрать 8 основных компонент с максимальной амплитудой. На основании этого анализа были построены пространственные фильтры, используемые в дальнейшем анализе вызванных потенциалов и их компонент пациентов с депрессивными расстройствами.

3.1. Поведенческие показатели

Go/NoGo тест позволяет оценить и проанализировать не только нейрофизиологические показатели, но и скорость реакции ответа на стимул и количество совершаемых ошибок. Ложным нажатием считалось нажатие кнопки после второго стимула в пробе NoGo, то есть нажатие на кнопку после предъявления пары «животное-растение», пропуском считалось отсутствие нажатия на кнопку после предъявления пары «животное-животное». Время

реакции измерялось от момента предъявления второго стимула в паре до нажатия на кнопку.

Среднее количество совершенных ошибок представлено в таблице 1.

Таблица 1. Среднее количество ошибок, совершенных при выполнении теста, среднее время реакции здоровых и больных депрессивным расстройством

Группы	Пропуски	Ложные нажатия	Время реакции (мс)	Дисперсия времени реакции
Здоровые	1,90	1,04	376,93	7,96
Больные	8,23	1,84	397,53	10,60

Статистическая оценка выявила у больных достоверно большее количество пропусков, то есть проб Go, в которых испытуемый не нажимал на кнопку ($Z = -7,57222$, $p < 0,0000001$). Также были выявлены значимые различия по времени реакции ($Z = -2,48384$, $p < 0,0129$), дисперсия времени реакции в группе больных была достоверно больше ($Z=-5,97093$ $p<0,000001$). Достоверных различий в количестве ложных нажатий выявлено не было

Достоверных отличий внутри группы пациентов с депрессивным расстройством при анализе всех поведенческих показателей выявлено не было.

3.2. Анализ вызванных потенциалов

Анализ вызванных потенциалов проводился в несколько этапов, соответственно группам пациентов.

Первое сравнение – сравнение группы пациентов, включая все варианты синдромов, а также реактивную и эндогенную природу расстройства, и здоровых испытуемых.

Второе сравнение - сравнение вызванных потенциалов пациентов с психопатологическими разными депрессивными синдромами

Третье сравнение – сравнение пациентов с депрессивным расстройством эндогенной и реактивной природы

Во всех трех подгруппах анализировались вызванные потенциалы на второй стимул в 4 типах проб. Интервалы, используемые при анализе, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Параметры волн вызванных потенциалов, проанализированных в группе пациентов с депрессивным расстройством.

Указана латентность после начала предъявления второго стимула в паре.

Проба	Интервал (мс)	Полярность волны	Топография
«р-р»	60-110	позитивная	затылочно-височная
«р-р»	115-155	негативная	затылочная
«р-р»	180-280	позитивная	затылочная
«р-г»	80-130	позитивная	затылочно-височная
«р-г»	150-200	позитивная	центральная
«р-г»	200-300	позитивная	затылочно-височная
«Го»	60-100	позитивная	затылочно-височная
«Го»	120-160	негативная	затылочная
«Го»	180-250	позитивная	затылочная
«Го»	210-410	позитивная	теменно-центральная
«НоГо»	60-110	позитивная	затылочно-височная
«НоГо»	110-170	негативная	затылочная
«НоГо»	190-260	позитивная	затылочная
«НоГо»	310-460	позитивная	центральная
«НоГо»	200-270	негативная	лобная

3.2.1.Сравнение вызванных потенциалов здоровых испытуемых и пациентов с депрессивными расстройствами

Сравнение вызванных потенциалов здоровых испытуемых и пациентов с депрессивным расстройством (рисунок 2) в пробе «растение – растение» выявило значимые статически высоко достоверные отличия ($p < 0,01$) в затылочно – височных областях. Позитивная волна Р1 (интервал 60 – 110 мс), негативная волна N1(интервал 115 - 155 мс) у пациентов с депрессией статически достоверно меньше по амплитуде.

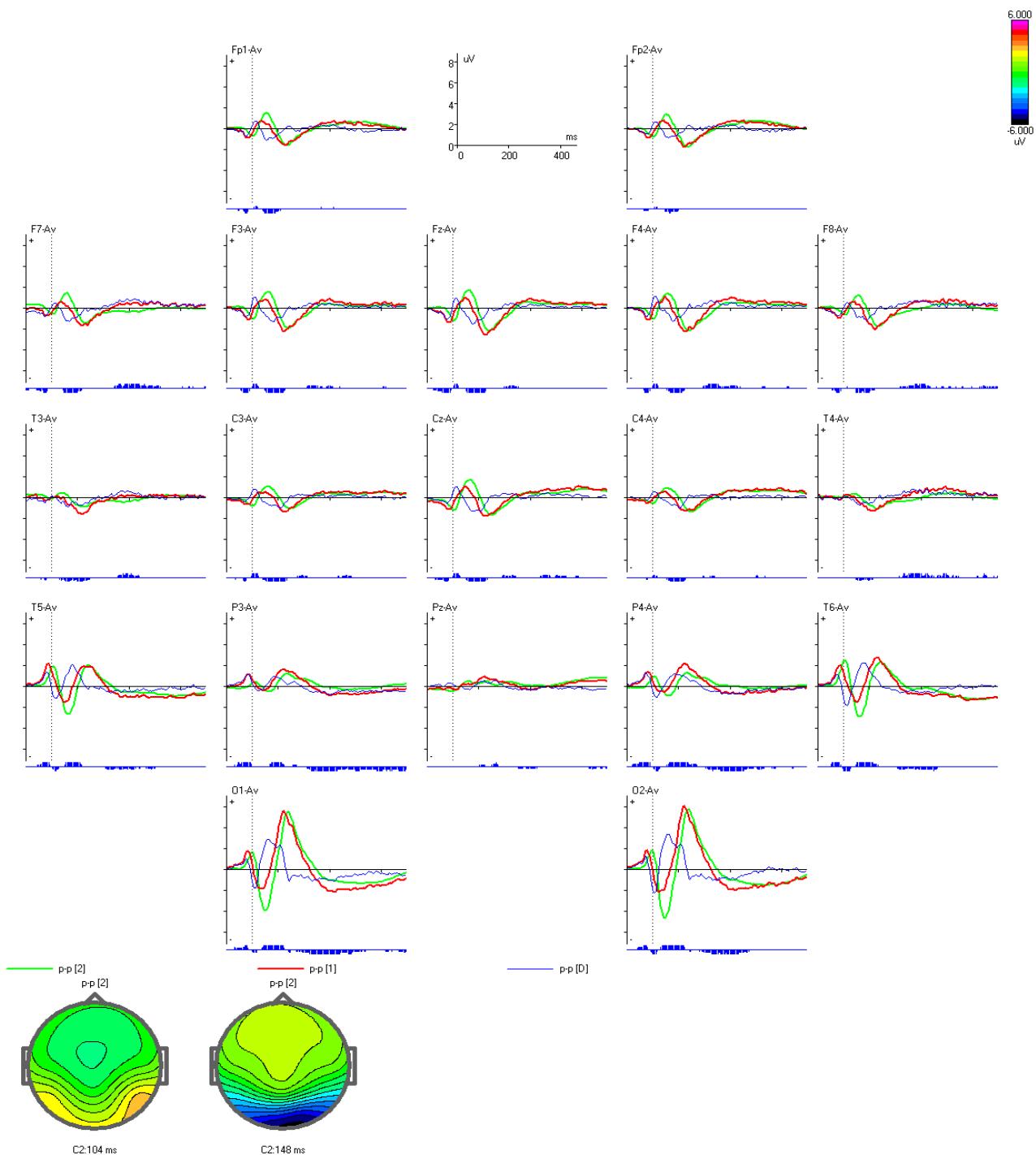


Рисунок 2 - Вызванные потенциалы в ответ на второй стимул в паре «растение-растение» (проба Ignore), усредненные по группам пациентов с депрессивным расстройством и здоровых испытуемых и топография основных волн.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Зеленая линия – ВП здоровых испытуемых, красная линия – ВП группы пациентов с депрессивным расстройством, синяя - разница. Статистическая достоверность

разницы - синие столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

Сравнение вызванных потенциалов здоровых испытуемых и пациентов с депрессивным расстройством (рисунок 3) в пробе «растение – человек + звук» (проба Novel) показало статически высоко достоверные отличия ($p < 0,01$) при обработке звукового стимула в теменно-центральной области C_Z по амплитуде негативной волны с интервалом 80-130 мс и позитивной волне с интервалом 150-200мс. У пациентов с депрессией эти волны в указанном промежутке статически достоверно меньше по амплитуде. Также достоверно отличаются волны в теменно-височных отведениях с интервалом 200-300 мс, со значимо меньшей амплитудой у больных с депрессивными расстройствами.

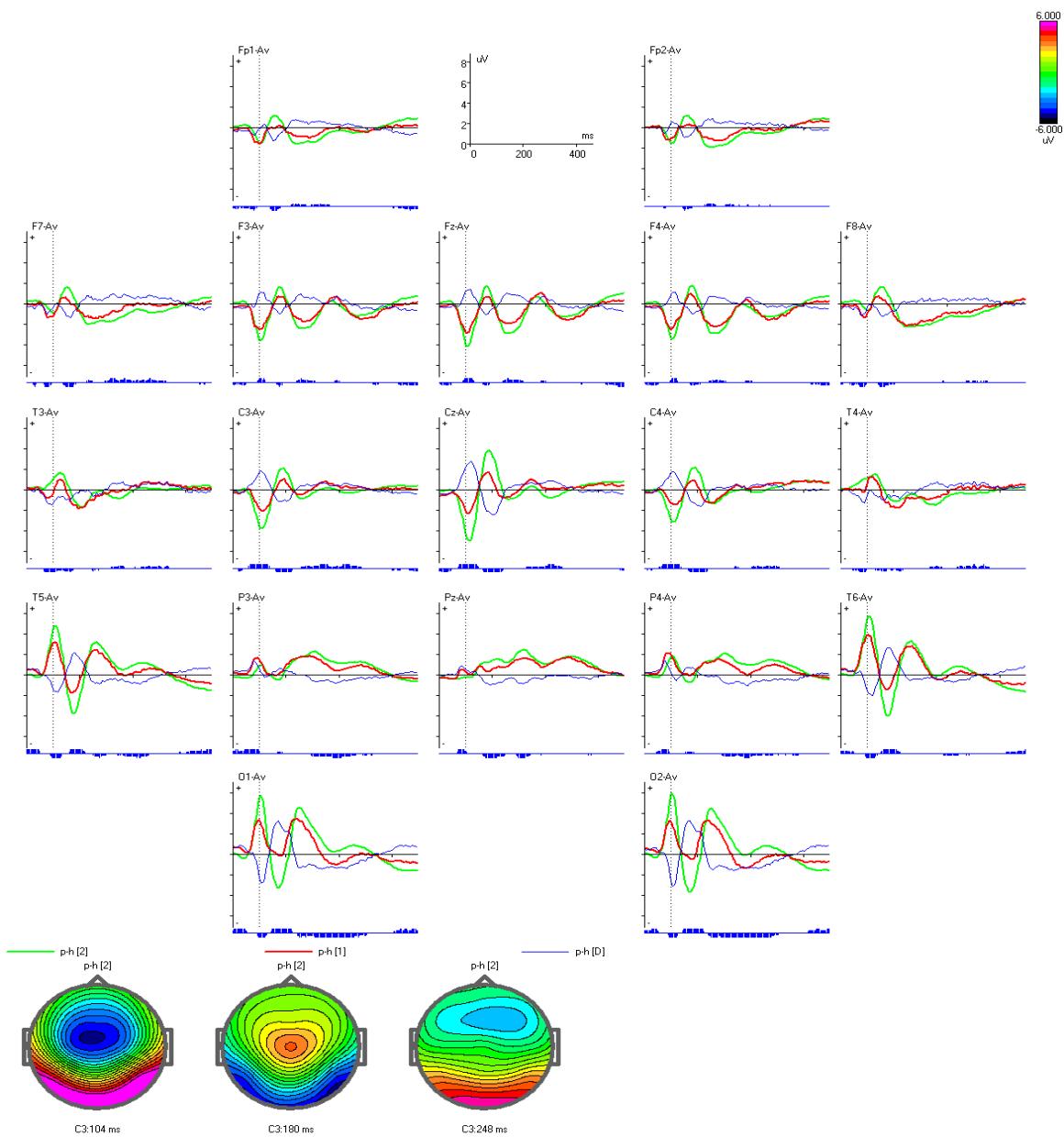


Рисунок 3 - Вызванные потенциалы в ответ на второй стимул в паре «растение-человек+звук» (проба Novel), усредненные по группам пациентов с депрессивным расстройством и здоровых испытуемых и топография основных волн.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Зеленая линия – ВП здоровых испытуемых, красная линия – ВП группы пациентов с депрессивным расстройством, синяя – разница. Статистическая достоверность разницы – синие столбики под графиком, минимальная высота столбика

соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

Сравнение ВП группы здоровых испытуемых и пациентов с депрессивным расстройством в пробе «животное-животное» (проба Go) (рисунок 4) выявило следующие достоверные отличия: снижение амплитуды потенциалов во всех областях регистрации ВП, высоко значимые отличия в теменной области коры (P_Z), в волне P300, у пациентов с депрессивным расстройством волна значимо меньше по амплитуде, (достоверность - $p < 0,001$), и достоверные различия в затылочной области коры, волна N170 у пациентов с депрессивным расстройством также значимо и достоверно ($p < 0,001$) меньше по амплитуде по сравнению со здоровыми испытуемыми.

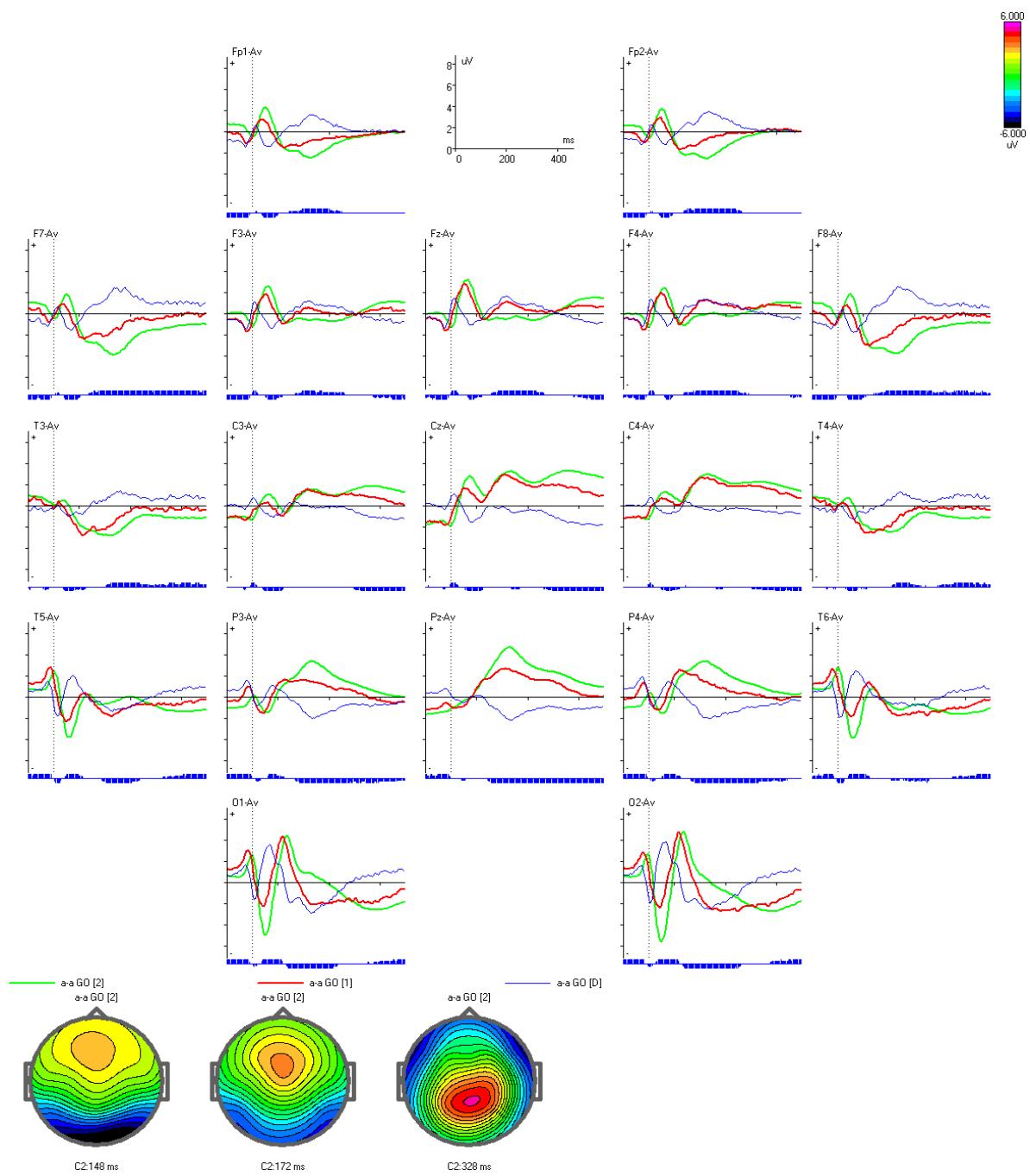


Рисунок 4 - Вызванные потенциалы в ответ на второй стимул в паре «животное-животное» (проба Go), усредненные по группам пациентов с депрессивным расстройством и здоровых испытуемых, топография основных волн.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре.

Зеленая линия – ВП здоровых испытуемых, красная линия – ВП группы пациентов с депрессивным расстройством, синяя - разница. Статистическая

достоверность разницы - синие столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

Сравнение вызванных потенциалов здоровых испытуемых и пациентов с депрессивным расстройством в пробе NoGo (рисунок 5) выявило значимые отличия ($p < 0,001$) в центральной области (C_z) в виде уменьшения амплитуды волны в интервале 310-460 мс, а также уменьшения амплитуды волны в затылочно-височных областях в интервале 110-170 мс с достоверностью $p < 0,001$.

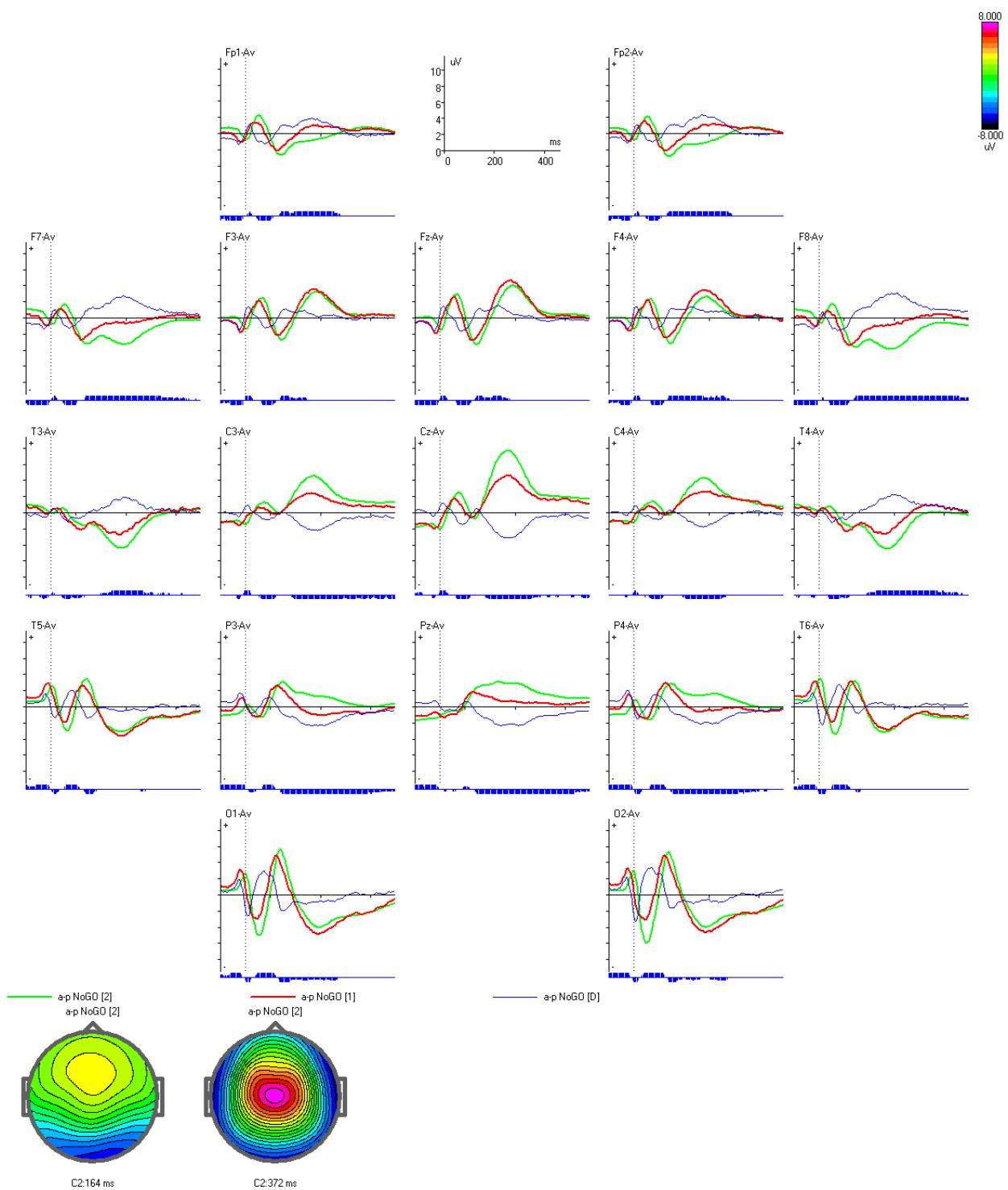


Рисунок 5 - В вызванные потенциалы в ответ на второй стимул в паре «животное-растение» (проба NoGo), усредненные по группам пациентов с депрессивным расстройством и здоровых испытуемых, топографии основных волн.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре.

Зеленая линия – ВП здоровых испытуемых, красная линия – ВП группы пациентов с депрессивным расстройством, синяя - разница. Статистическая достоверность разницы - синие столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

3.2.2. Сравнение вызванных потенциалов 3 групп пациентов с психопатологическими различными депрессивными синдромами

Все пациенты с депрессивным расстройством эндогенной этиологии были разделены на три подгруппы в соответствии с доминирующим психопатологическим синдромом.

Далее показаны результаты сравнения следующих групп:

Пациенты с тревожно-депрессивным синдромом – 47 человека

Пациенты с депрессивно-деперсонализационным синдромом – 15 человек

Пациенты с меланхолическим синдромом - 25 человек

На рисунке 6 показано сравнение вызванных потенциалов в подгруппах пациентов с депрессивными синдромами между собой в пробе «растение-растение» (проба Ignore). Как видно из представленных графиков, значимых отличий по амплитуде между группами при предъявлении этой пробы выявлено не было.

Пробы "растение-растение"

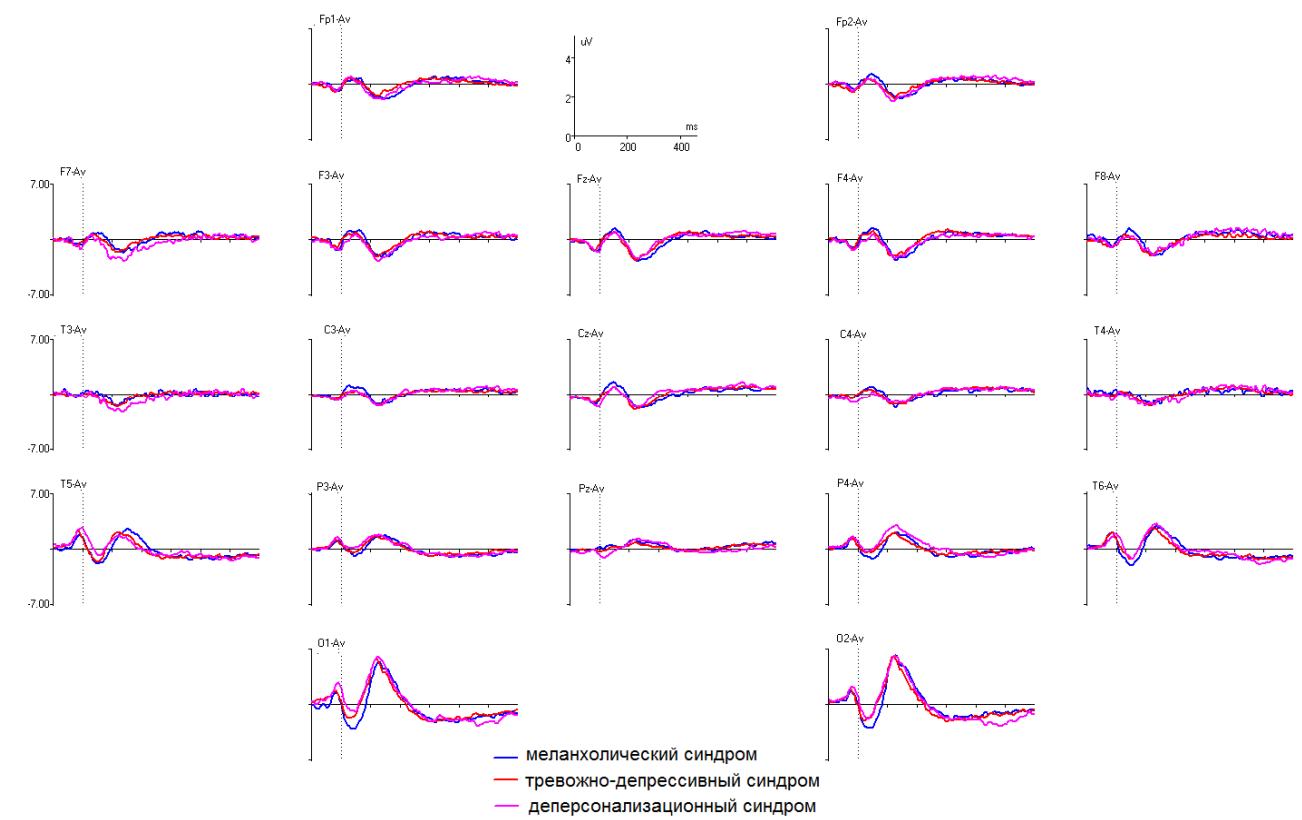


Рисунок 6 - Вызванные потенциалы на второй стимул в паре «растение-растение» (проба Ignore), усредненные по группам пациентов с различными психопатологическими депрессивными синдромами (меланхолический синдром, тревожно-депрессивный синдром, деперсонализационный синдром).

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре.

Синяя линия – пациенты с меланхолическим синдромом

Красная линия – пациенты с тревожно-депрессивным синдромом

Розовая линия – пациенты с деперсонализационным синдромом

Сравнение ВП пациентов с разными психопатологическими синдромами в пробе «растение – человек + звук» (проба Novel) также не выявило практически никаких отличий между группами (рисунок 7). Незначительные, но достоверные отличия по амплитуде выявлены в височно-лобных областях (отведения F7,F8) с максимумом отличий на 192 мс. Наибольшая амплитуда у пациентов с

деперсонализационным синдромом, чуть меньше амплитуда у пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой, наименьшая амплитуда у пациентов с меланхолическим синдромом (рисунок 8).

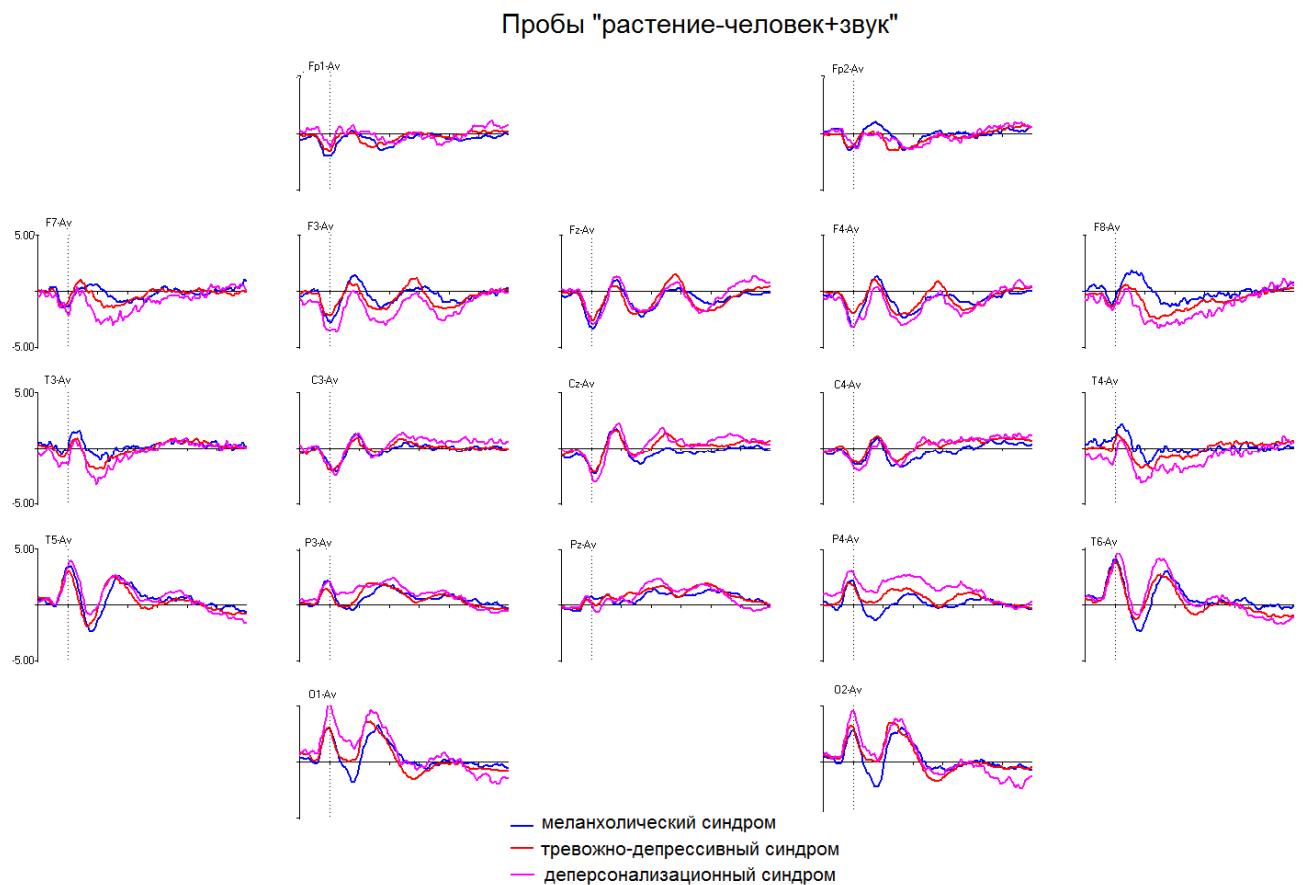


Рисунок 7 - Вызванные потенциалы на второй стимул в паре «растение-человек+звук» (проба Novel), усредненные по группам пациентов с различными психопатологическими депрессивными синдромами (меланхолический синдром, тревожно-депрессивный синдром, деперсонализационный синдром).

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре.

Синяя линия – пациенты с меланхолическим синдромом

Красная линия – пациенты с тревожно-депрессивным синдромом

Розовая линия – пациенты с деперсонализационным синдромами

Пробы "растение-человек+звук"

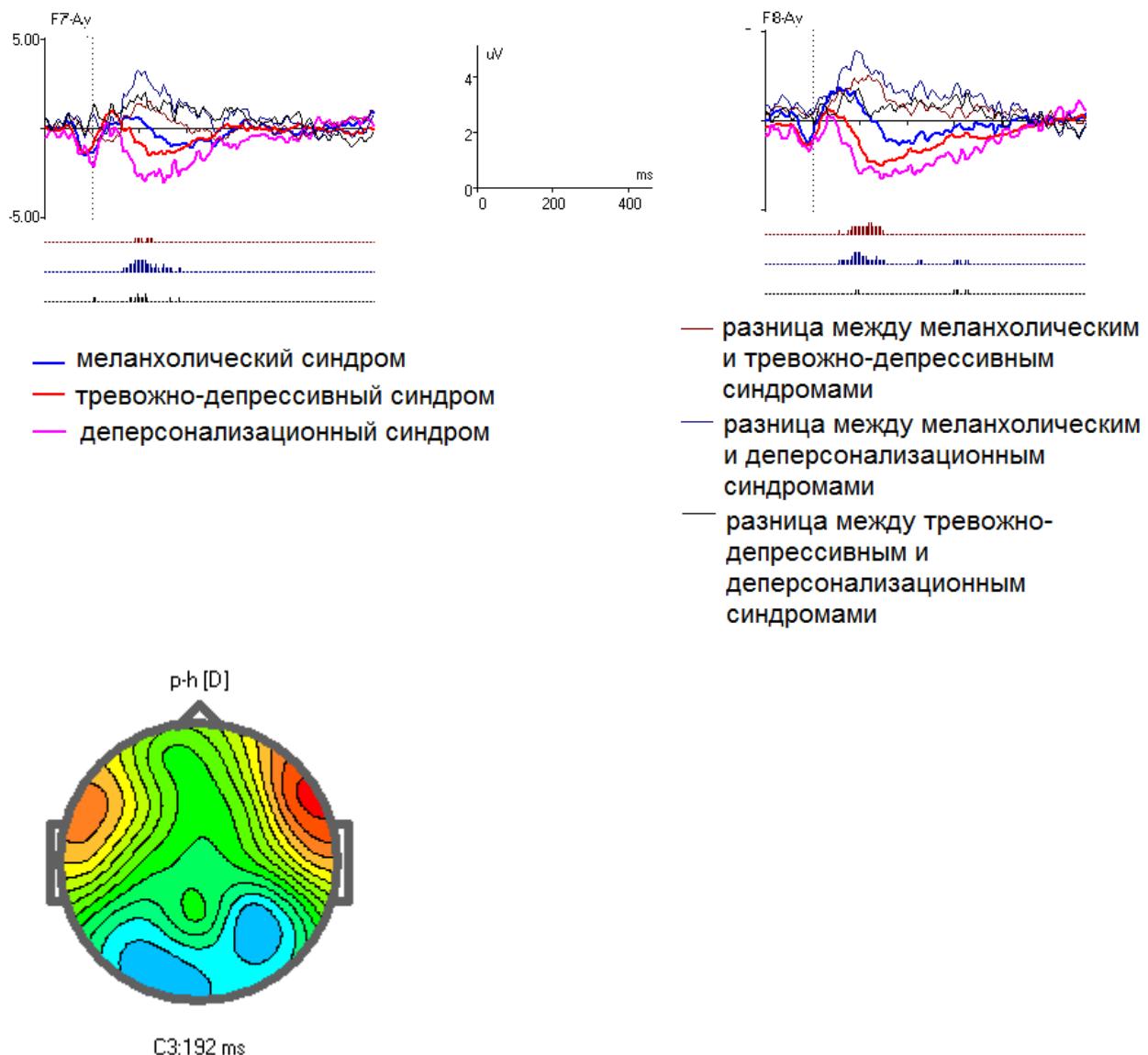


Рисунок 8 - Статистически значимые отличия по амплитуде вызванных потенциалов на второй стимул в паре «растение – человек + звук» (проба Novel), усредненных по группам пациентов с различными психопатологическими депрессивными синдромами (меланхолический синдром, тревожно-депрессивный синдром, деперсонализационный синдром) и их топография.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре.

Синяя линия – пациенты с меланхолическим синдромом

Красная линия – пациенты с тревожно-депрессивным синдромом

Розовая линия – пациенты с деперсонализационным синдромом

Темно - красный пунктир – разница между меланхолическим и тревожно-депрессивным синдромами

Темно-синий пунктир - разница между меланхолическим и деперсонализационным синдромами

Черный пунктир – разница между тревожно-депрессивным и деперсонализационным синдромами

Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

На рисунках 9 и 10 показано сравнение ВП пациентов с разными депрессивными синдромами при предъявлении пробы «животное-животное» (пробы Go). Наиболее значимым отличием между группами в этой пробе является разность амплитуд в отведении C_Z (лобно-центральная кора) с максимумом отличий на 300 мс. Наибольшая положительная амплитуда отмечалась у пациентов с деперсонализационным синдромом, меньшая амплитуда у пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой и наименьшая амплитуда у меланхолических пациентов.

Пробы GO

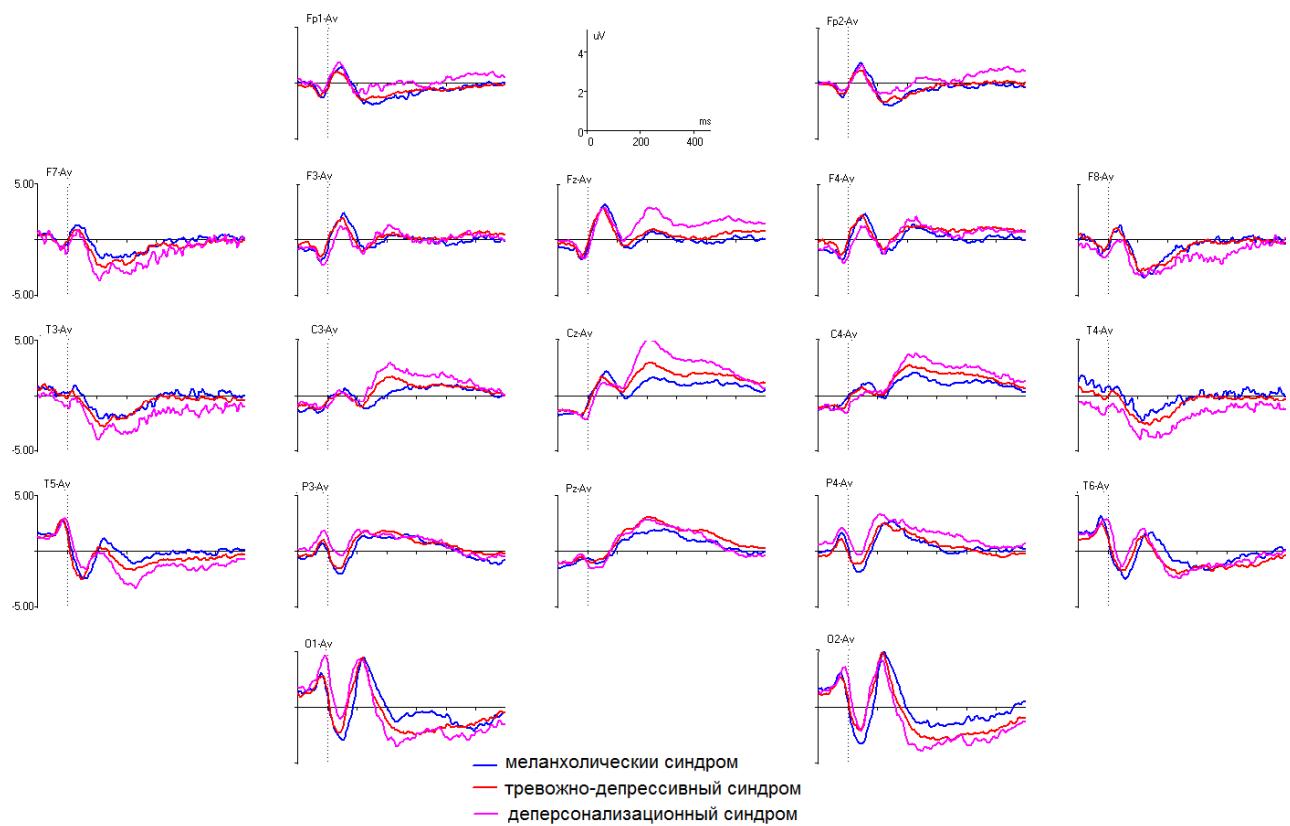


Рисунок 9 - Вызванные потенциалы на второй стимул в паре «животное-животное» (проба Go), усредненные по группам пациентов с различными психопатологическими депрессивными синдромами (меланхолический синдром, тревожно-депрессивный синдром, деперсонализационный синдром).

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре.

Синяя линия – пациенты с меланхолическим синдромом

Красная линия – пациенты с тревожно-депрессивным синдромом

Розовая линия – пациенты с деперсонализационным синдромами

Пробы GO

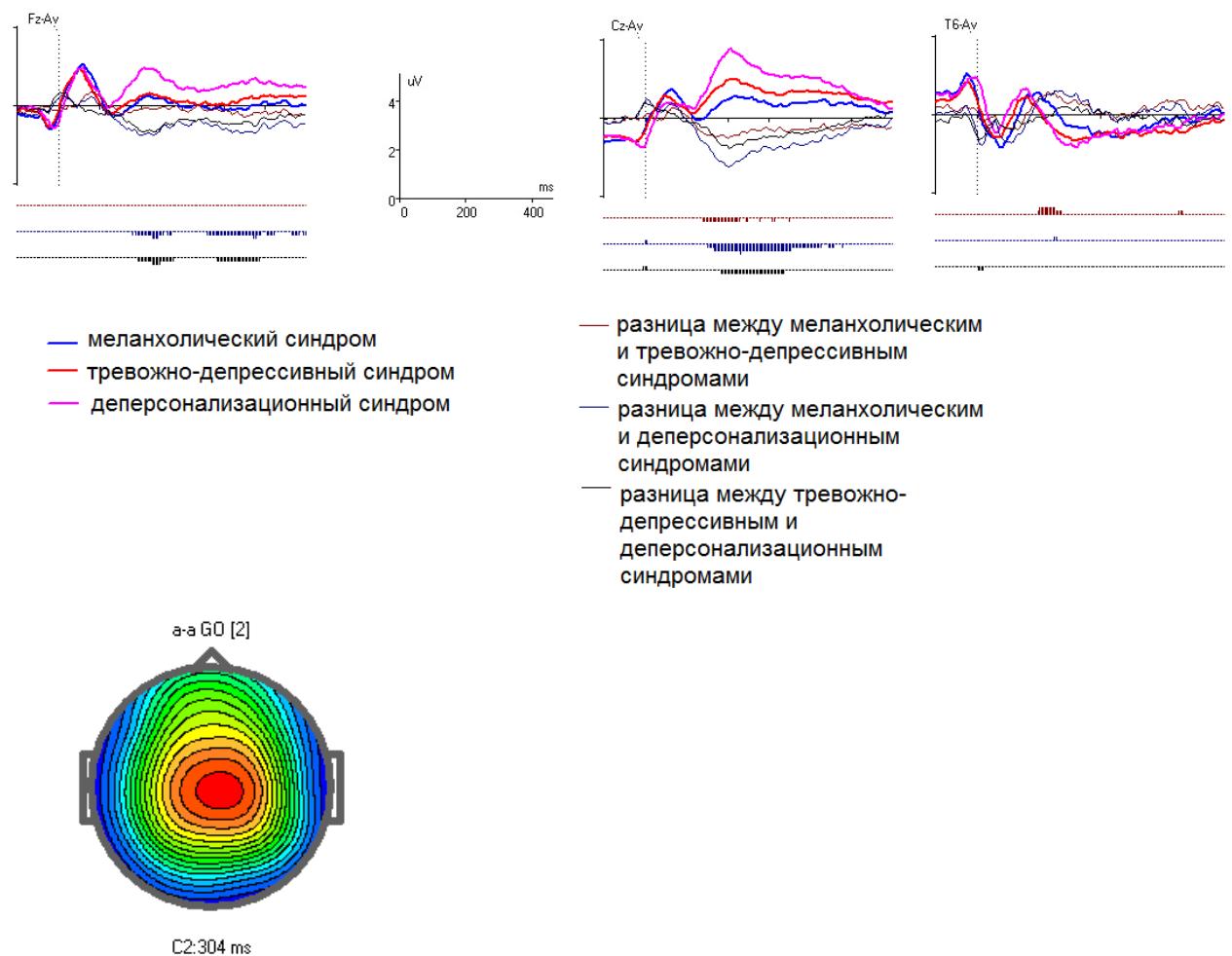


Рисунок 10 - Статистически значимые отличия по амплитуде вызванных потенциалов на второй стимул в паре «животное-животное» (проба Go), усредненные по группам пациентов с различными психопатологическими депрессивными синдромами (меланхолический синдром, тревожно-депрессивный синдром, деперсонализационный синдром) и их топография.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре.

Синяя линия – пациенты с меланхолическим синдромом

Красная линия – пациенты с тревожно-депрессивным синдромом

Розовая линия – пациенты с деперсонализационным синдромом

Темно - красный пунктир – разница между меланхолическим и тревожно-депрессивным синдромами

Темно-синий пунктир - разница между меланхолическим и деперсонализационным синдромами

Черный пунктир – разница между тревожно-депрессивным и деперсонализационным синдромами

Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

При сравнении ВП (рисунки 11 и 12) тех же групп пациентов при предъявлении пробы «животное-растение» (проба Nogo) выявлена достоверная разница в центральных отделах (отведение C_Z) с максимумом отличий на 324 мс между пациентами с меланхолическим синдромом и пациентами с деперсонализационным синдромом, а также между пациентами с меланхолическим синдромом и пациентами с тревожно-депрессивным синдромом. Других значимых отличий выявлено не было.

Пробы NoGO

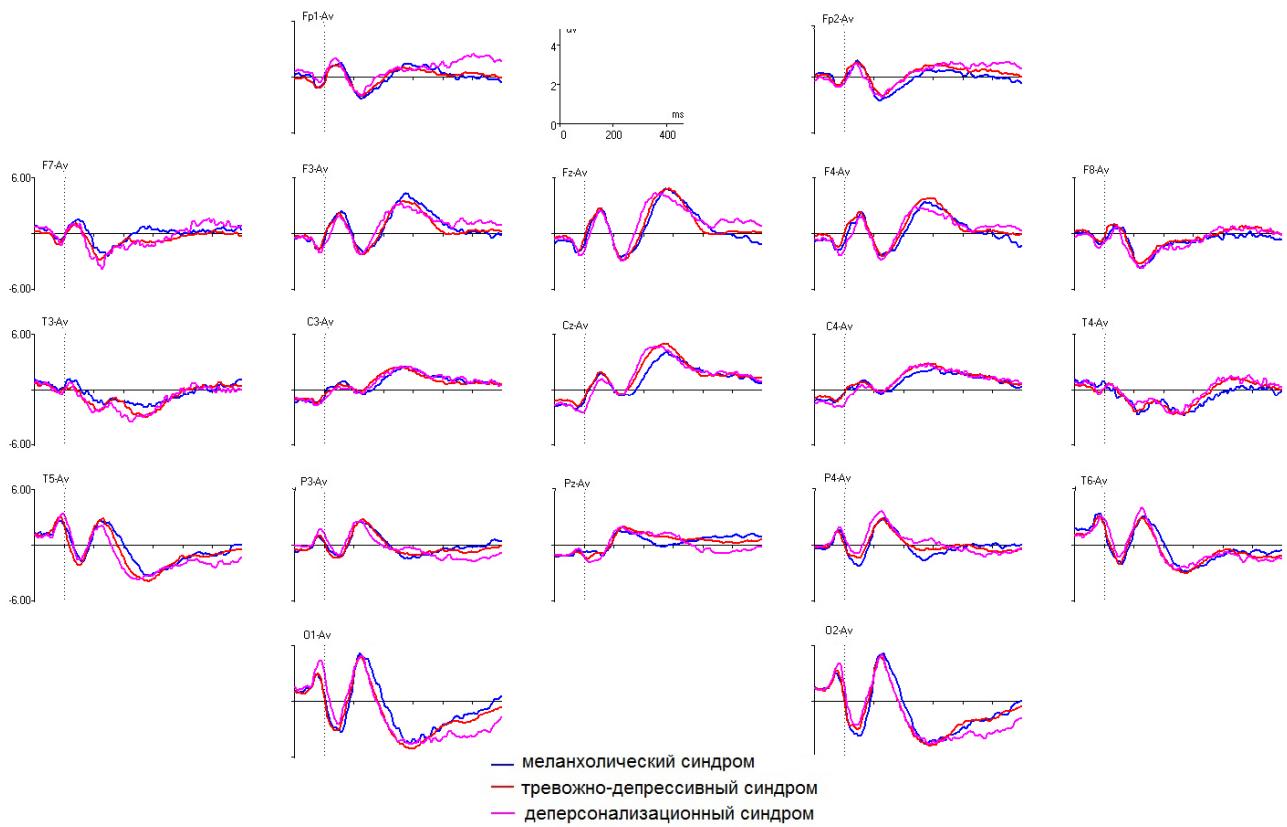


Рисунок 11 - Вызванные потенциалы на второй стимул в паре «животное-животное» (проба NoGo), усредненные по группам пациентов с различными психопатологическими депрессивными синдромами (меланхолический синдром, тревожно-депрессивный синдром, деперсонализационный синдром).

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре.

Синяя линия – пациенты с меланхолическим синдромом

Красная линия – пациенты с тревожно-депрессивным синдромом

Розовая линия – пациенты с деперсонализационным синдромом

Пробы NoGO

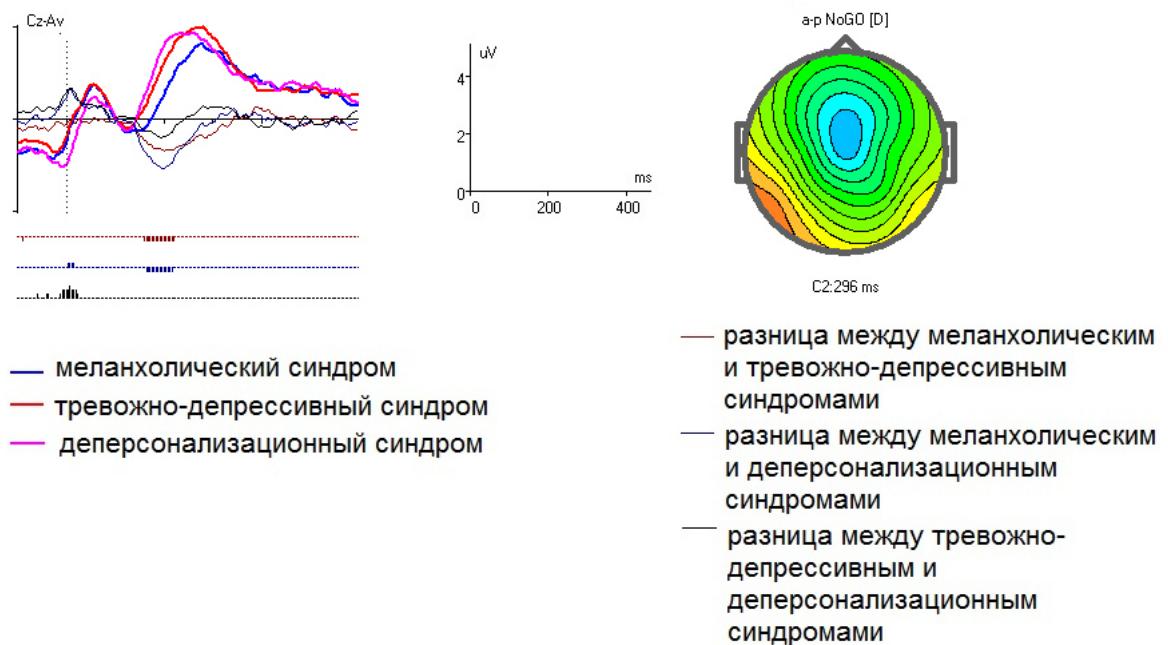


Рисунок 12 - Статистически значимое отличие по амплитуде вызванных потенциалов на второй стимул в паре «животное-животное» (проба NoGo), усредненные по группам пациентов с различными психопатологическими депрессивными синдромами (меланхолический синдром, тревожно-депрессивный синдром, деперсонализационный синдром) и его топография.

По оси ординат – амплитуда (μV), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре.

Синяя линия – пациенты с меланхолическим синдромом

Красная линия – пациенты с тревожно-депрессивным синдромом

Розовая линия – пациенты с деперсонализационным синдромами

Темно - красный пунктир – разница между меланхолическим и тревожно-депрессивным синдромами

Темно-синий пунктир – разница между меланхолическим и деперсонализационным синдромами

Черный пунктир – разница между тревожно-депрессивным и деперсонализационным синдромами

Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

3.2.3. Сравнение вызванных потенциалов пациентов с депрессивными расстройствами разной этиологии: эндогенной и реактивной

Все депрессивные пациенты были разделены на группы по этиологическому принципу на пациентов с эндогенной природой расстройства и пациентов с реактивной этиологией. В сравнении участвовали пациенты с эндогенной депрессией (87 человек) и пациенты с реактивной депрессией (15 человек).

На рисунке 13 видно, что значимых отличий в ВП в пробе «растение-растение» (пробы Ignore) не выявлено. Минимальные различия между группами можно отметить в лобных отведениях с максимумом отличий по амплитуде на 216 мс.

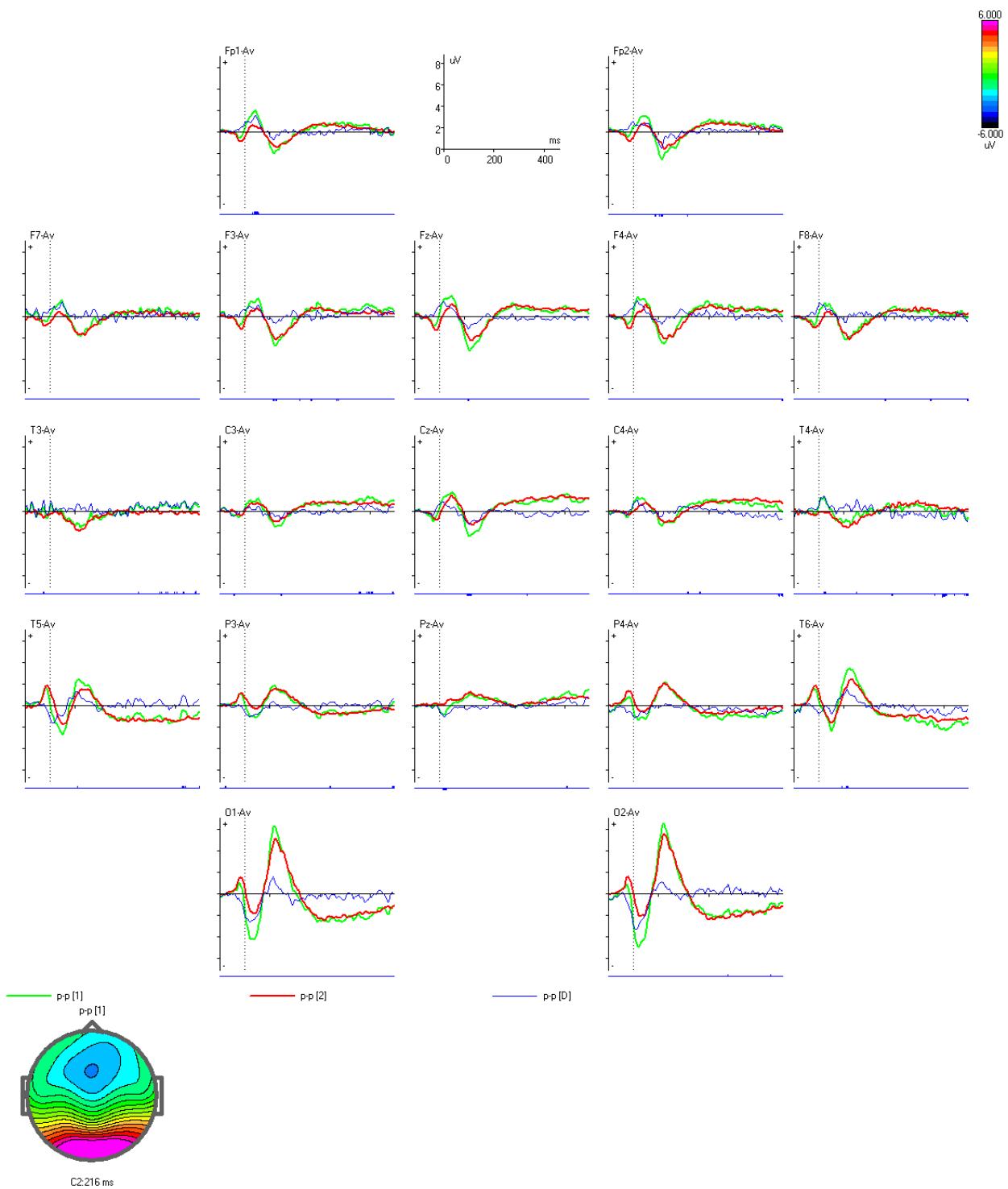


Рисунок 13 - Вызванные потенциалы на второй стимул в паре «растение-растение» (проба Ignore), усредненные по группам пациентов с эндогенной и реактивной природой депрессивного синдрома и топография их отличий.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре.

Зеленая линия – пациенты с реактивной депрессией

Красная линия с эндогенной депрессией.

Синяя линия - разница

Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

Сравнение пациентов с депрессией эндогенной природы с пациентами с реактивными нарушениями в пробе «растение – человек + звук» (пробы Novel) (см. Рисунок 14) также не показало значимых отличий. Минимальное, но достоверное отличие обнаруживается в правой височной области на 100 мс от момента предъявления второго стимула. У пациентов с эндогенной депрессией амплитуда значительно меньше, чем у пациентов с реактивной депрессией.

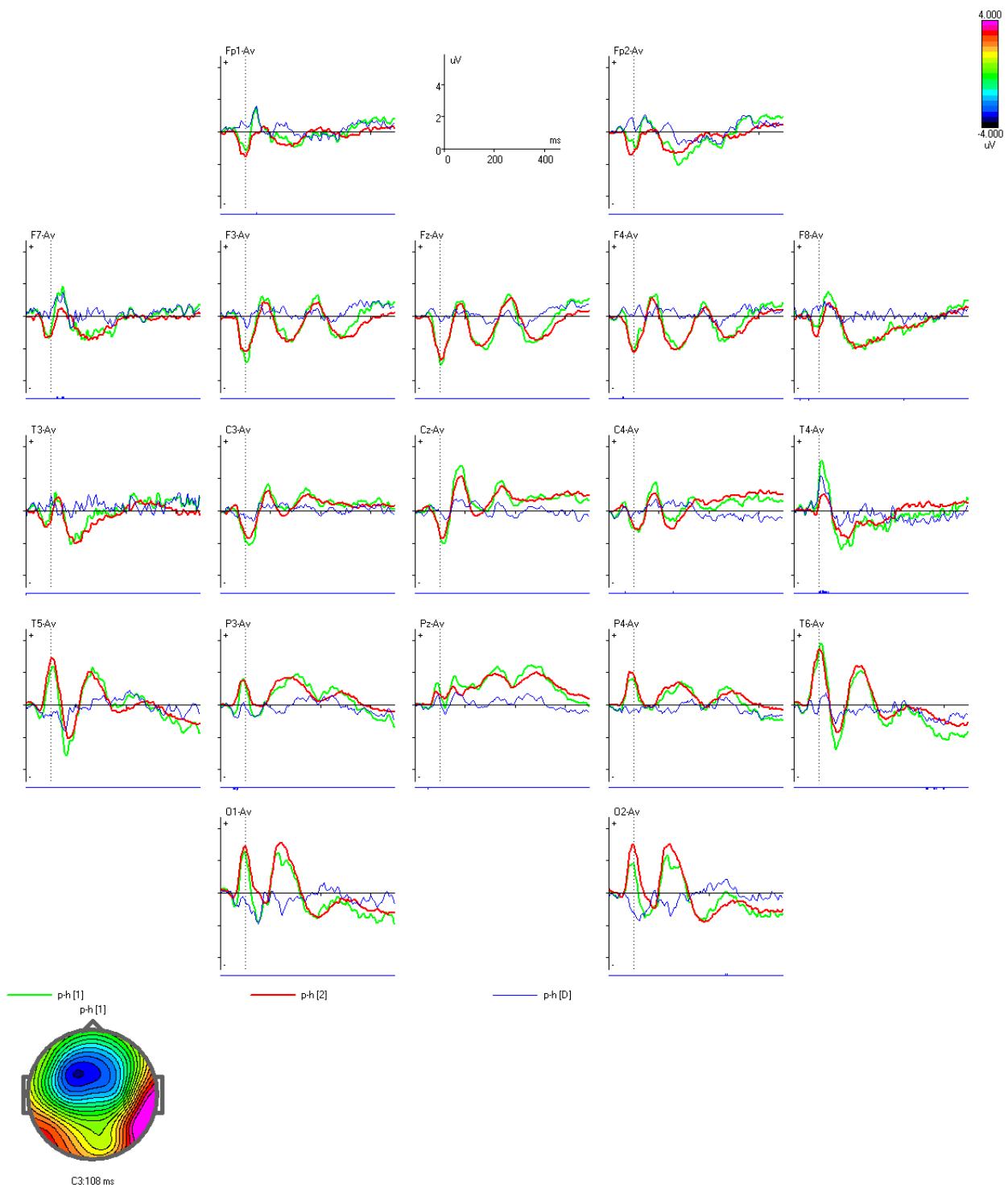


Рисунок 14 - Вызванные потенциалы на второй стимул в паре «растение – человек + звук» (проба Novel), усредненные по группам пациентов с эндогенной и реактивной природой депрессивного синдрома и топография их отличий.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре.

Зеленая линия – пациенты с реактивной депрессией

Красная линия с эндогенной депрессией.

Синяя линия – разница

Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

На рисунке 15 показано сравнение пациентов с эндогенной депрессией и пациентов с реактивной депрессией в пробе «животное-животное» (проба Go).

Как видно из графиков, достоверное значимое отличие определяется только в центральной лобной области (F_Z). У пациентов с реактивной депрессией амплитуда в интервале 210-410 мс меньше, чем у пациентов с эндогенной депрессией.

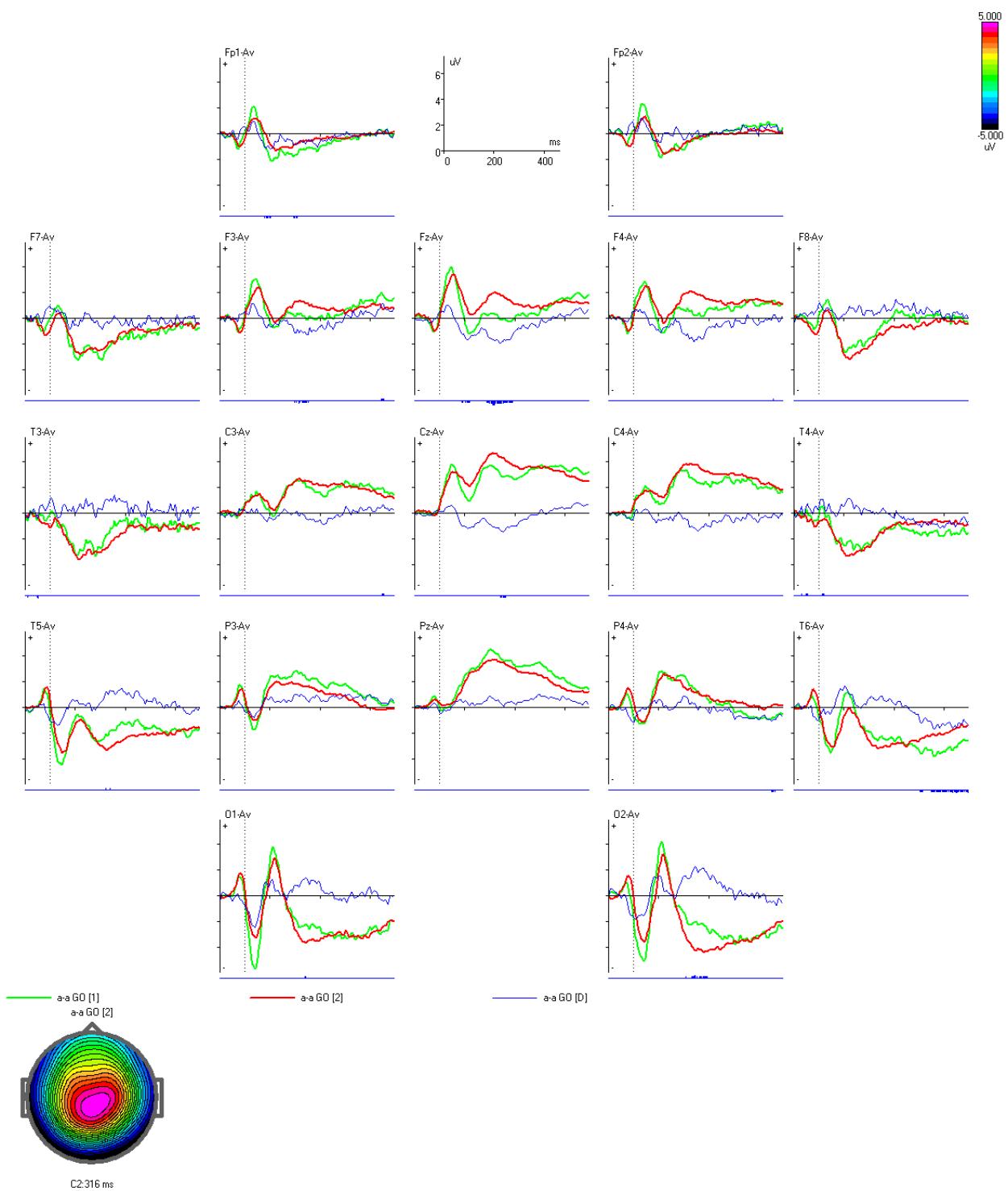


Рисунок 15 - Вызванные потенциалы на второй стимул в паре «животное-животное» (проба Go), усредненные по группам пациентов с эндогенной и реактивной природой депрессивного синдрома и топография их отличий.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре.

Зеленая линия – пациенты с реактивной депрессией

Красная линия с эндогенной депрессией.

Синяя линия - разница

Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

Сравнение пациентов с разными по этиологии типами депрессий в пробе «животное-растение» (проба NoGo) (рисунок 16) не выявило отличий.

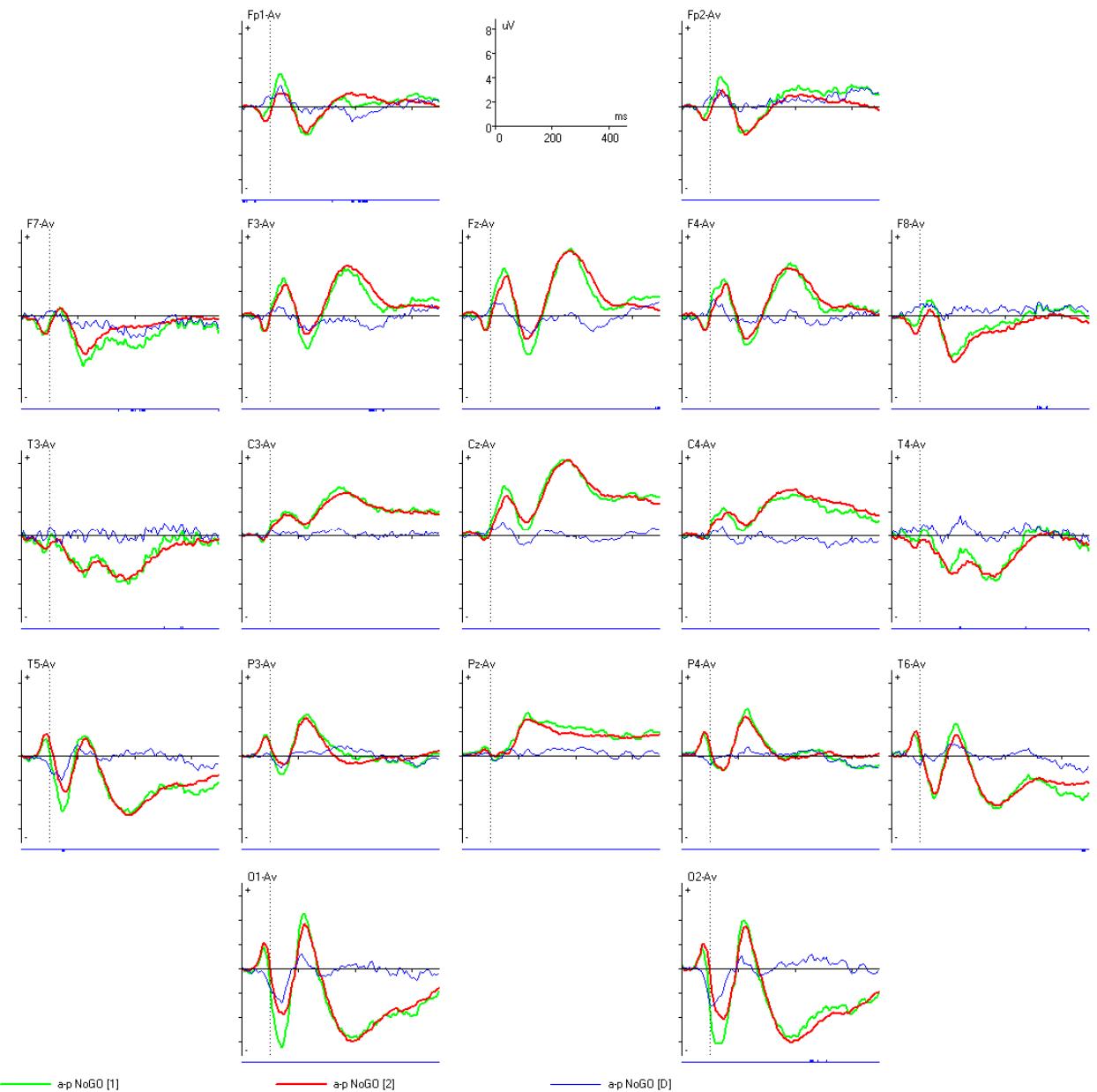


Рисунок 16 - Вызванные потенциалы на второй стимул в паре «животное-растение» (проба NoGo), усредненные по группам пациентов с эндогенной и реактивной природой депрессивного синдрома.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс).
Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре.

Зеленая линия – пациенты с реактивной депрессией

Красная линия с эндогенной депрессией.

Синяя линия – разница

Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

3.3. Анализ независимых компонент вызванных потенциалов

В группах пациентов с депрессивными расстройствами и здоровых испытуемых были проанализированы параметры полуволн независимых компонент вызванных потенциалов, представленные в таблице 3.

Таблица 3. Параметры полуволн независимых компонент вызванных потенциалов. Указана латентность после начала предъявления второго стимула в паре.

Компонент	Проба	Интервал (мс)		Локализация источника (по sLORETA)
		норма	больны е	
BA 18 Medial	NoGo	120-	100-	затылочная кора
		180	150	
BA 18 Medial	NoGo	210-	180-	затылочная кора
		260	270	
BA 18 Medial	NoGo	410-	380-	затылочная кора
		580	490	
BA 39 Left	NoGo	90-140		левая затылочно-височная кора
BA 39 Left	NoGo	200-280		левая затылочно-височная кора
BA 39 Left	NoGo	365-410		левая затылочно-височная кора
BA 39 Right	NoGo	100-140	80- 120	правая затылочно-височная кора

BA 39 Right	NoGo	160-190	120-180	правая затылочно-височная кора
BA 39 Right	NoGo	210-290	180-290	правая затылочно-височная кора
Audit	p-h	100-170		левая верхне-теменная кора
Audit	p-h	170-230		левая верхне-теменная кора
Audit	p-h	250-300		левая верхне-теменная кора
P3a	p-h	120-150		премоторная кора
P3a	p-h	180-270		премоторная кора
P3a	p-h	270-440		премоторная кора
BA 5 Medial	Go	250-410		теменная кора
BA 6 Medial	NoGo	280-390		премоторная кора
BA 25 Medial	NoGo	340-450	300-420	передняя цингулярная кора

3.3.1.Сравнение независимых компонент вызванных потенциалов здоровых испытуемых и пациентов с депрессивными расстройствами

При сравнении групп здоровых испытуемых и пациентов с депрессивными расстройствами (рисунок 17) были выявлены достоверные отличия в 2-х компонентах в пробе Novel. Значимые отличия в интервале 100-170 негативной полуволны компоненты Audit (локализация - левая верхне-теменная кора или поле Бродмана 40). У депрессивных пациентов амплитуда полуволны достоверно меньше. Анализ полуволн этой компоненты в интервалах 170-230 мс и 250-300 мс не показал значимых отличий.

Анализ полуволн компоненты Р3а выявил значимые различия в интервалах 120-150 мс, 180-270 мс, 270-440 мс. Во всех трех интервалах амплитуда полуволн компоненты у пациентов с депрессивным расстройством была статистически меньше.

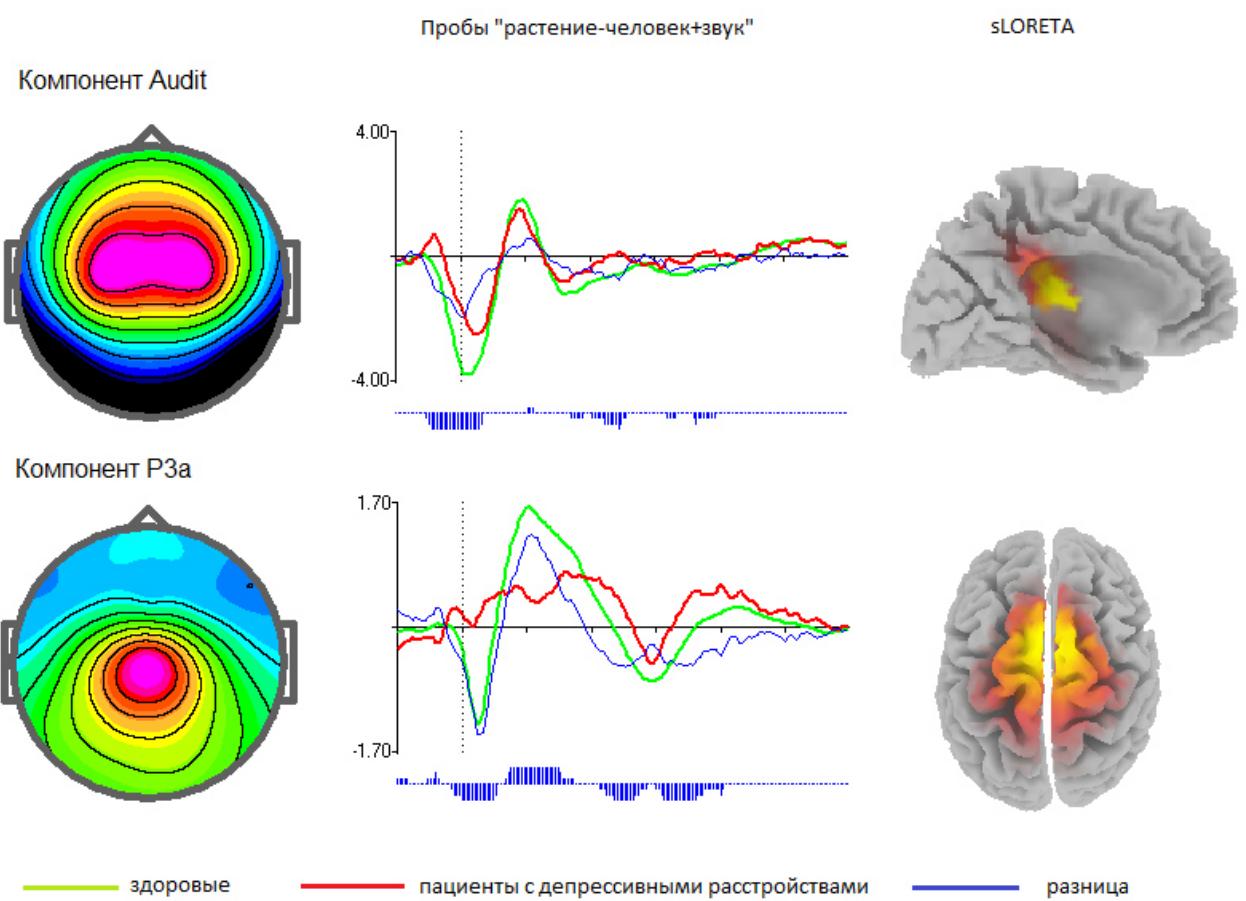


Рисунок 17 - Сравнение независимых компонент вызванных потенциалов в пробе «растение – человек+звук» (проба Novel) между пациентами с депрессивными расстройствами и здоровыми испытуемыми.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Зеленая линия – здоровые испытуемые, красная линия – пациенты с депрессивным расстройством. Синяя линия - разница. Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$.

Сравнение групп здоровых испытуемых с пациентами с депрессивным расстройством в пробах Go и NoGo (рисунок 18) выявило достоверные отличия в 6 независимых компонентах. Амплитуда полуволны компоненты BA 25 medial в интервале 300-420 мс у пациентов с депрессивными расстройствами больше в пробе Go, меньше в пробе NoGO. Анализ сравнения компоненты BA5 Medial показал, что у пациентов с депрессивной симптоматикой амплитуда полуволны этого компонента в интервале 250-410 мс статистически меньше. Амплитуда полуволн компоненты BA 18 Medial в пробе NoGo в интервалах 100-150 мс, 180-270 мс, 380-490 мс также была статистически меньше. Компонента BA 39 Left также отличалась в анализируемых группах по амплитуде полуволн в интервалах 90-140 мс, 200-280 мс, 365-410 мс, амплитуда этих полуволн была достоверно меньше у пациентов с депрессивными расстройствами. Также в меньшую сторону достоверна отличалась и полуволна компоненты BA 6 Medial в интервале 280-390 мс у пациентов с депрессивным расстройствами по сравнению с нормой. Амплитуда позитивной полуволны в интервале 80-120 мс и негативной полуволны в интервале 120-180 мс меньше у пациентов с депрессией, а амплитуда позитивной волны этой же компоненты в интервале 180-290 мс достоверно выше у пациентов с депрессивной симптоматикой.

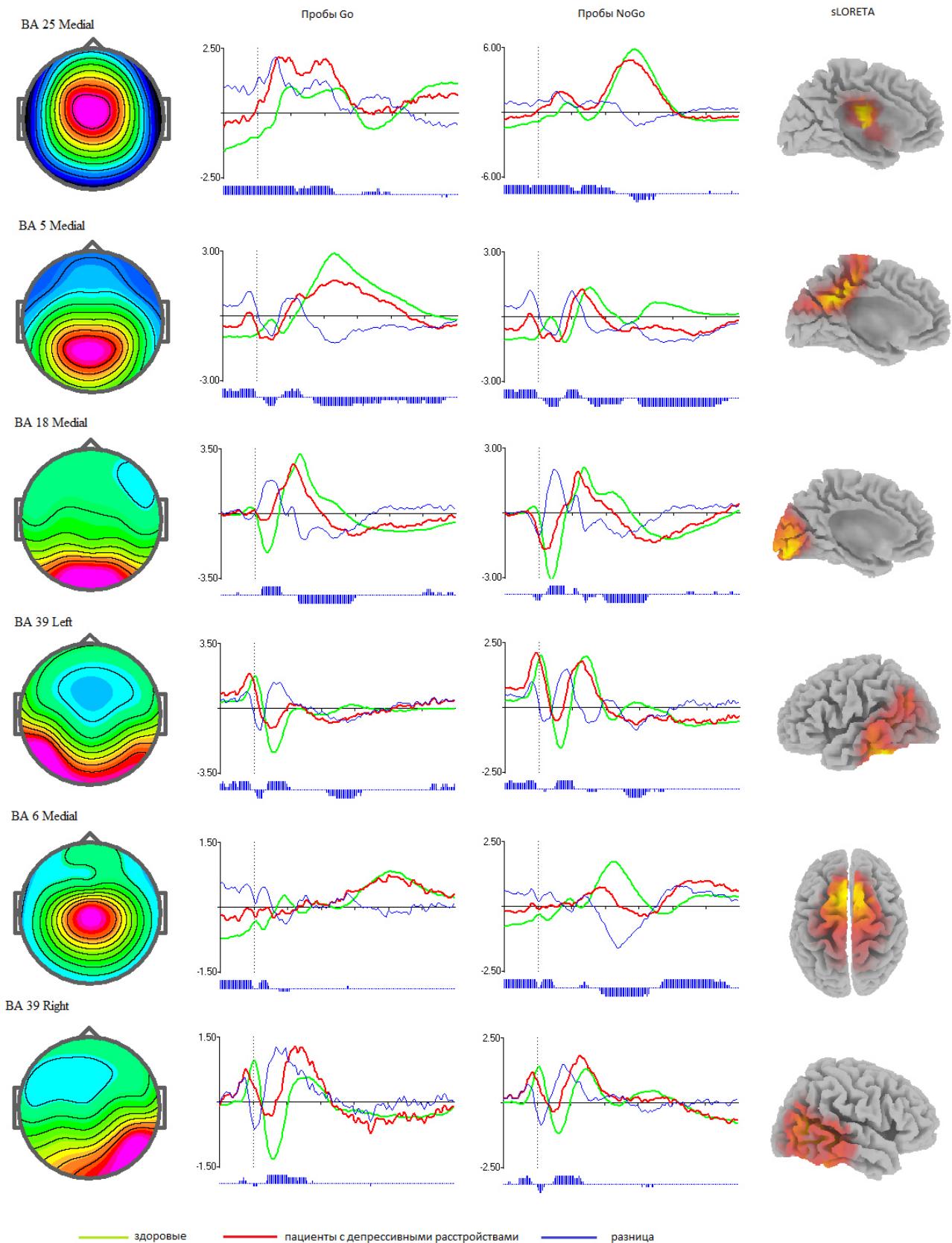


Рисунок 18 - Сравнение независимых компонент вызванных потенциалов в пробах «животное – животное» (пробы Go) и «животное – растение» (проба

NoGo) между пациентами с депрессивными расстройствами и здоровыми испытуемыми.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Зеленая линия – здоровые испытуемые, красная линия – пациенты с депрессивным расстройством. Синяя линия - разница. Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

3.3.2. Сравнение независимых компонент вызванных потенциалов пациентов с психопатологически различными депрессивными синдромами

Сравнение независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов пациентов с различными психопатологическими синдромами (согласно классификации Нуллера Ю.Л.) в пробе Novel (рисунок 19) выявило достоверные отличия в амплитуде полуволны компоненты Audit в интервале 170-230 мс. Амплитуда этой полуволны достоверно больше у пациентов с деперсонализационной симптоматикой, несколько меньше у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом и наиболее мала у пациентов с меланхолической депрессией.

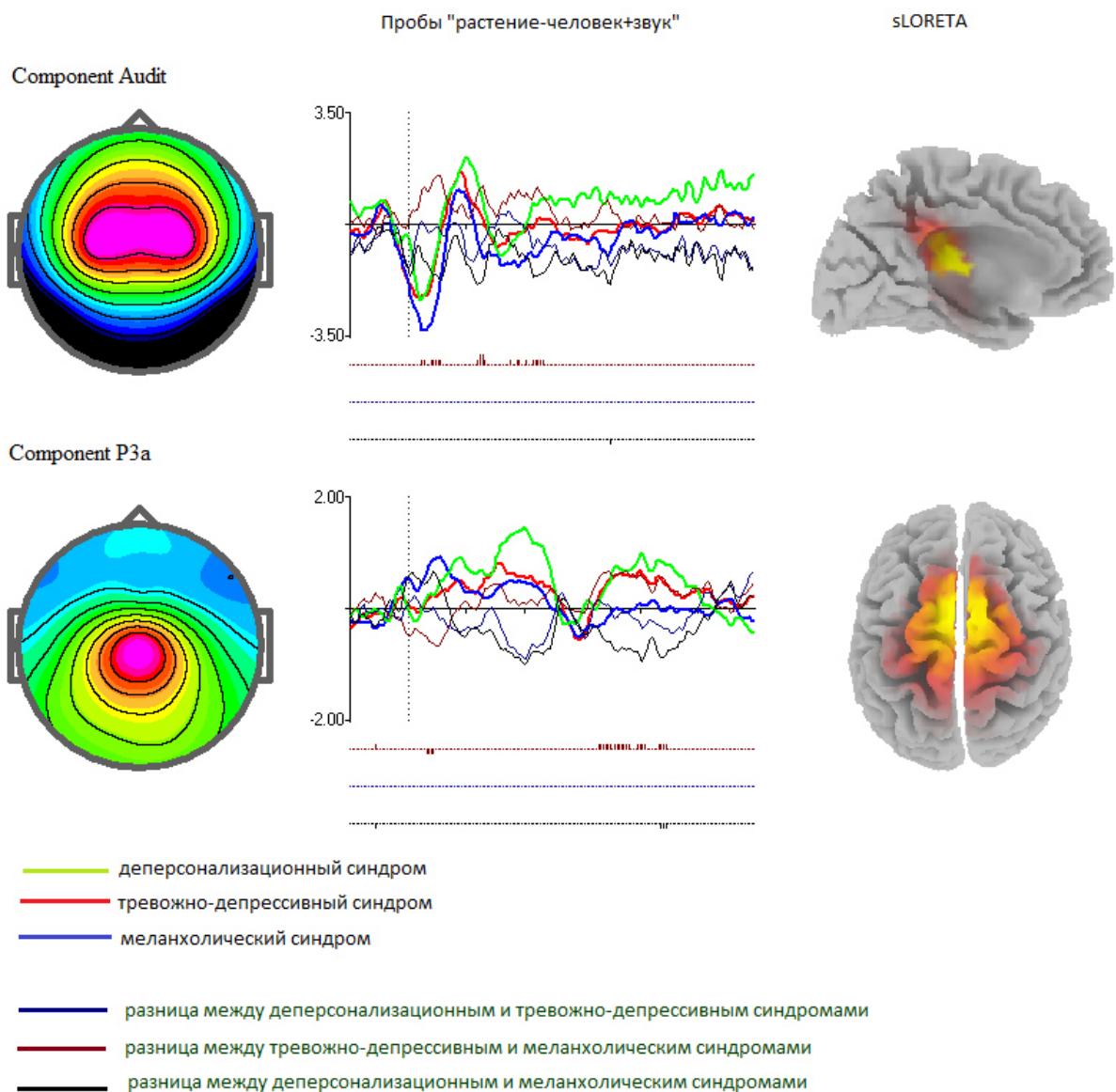


Рисунок 19 - Сравнение независимых компонент вызванных потенциалов в пробе «растение – человек+звук» (проба Novel) между пациентами с прихопатологически разными депрессивными синдромами.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Зеленая линия – пациенты с депрессивно-деперсонализационным синдромом, красная линия – пациенты с тревожно-депрессивным синдромом. Синяя линия – пациенты с меланхолическим синдромом. Темно-синяя линия – разница между депрессивным и тревожно-депрессивным синдромами. Бордовая линия – разница между тревожно-депрессивным и меланхолическим синдромами. Черная линия – разница между деперсонализационным и меланхолическим синдромами

Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

Сравнение независимых компонент вызванных когнитивных потенциалов в пробах Go/NoGo выявило достоверные различия между психопатологически разными депрессивными синдромами (рисунок 20). Значимые различия были обнаружены при анализе полуволн компоненты BA 25 Medial в интервале 300-420 мс. Амплитуда полуволны этой компоненты была достоверно выше у пациентов с депрессивно-деперсонализационной симптоматикой в сравнении с остальными синдромами.

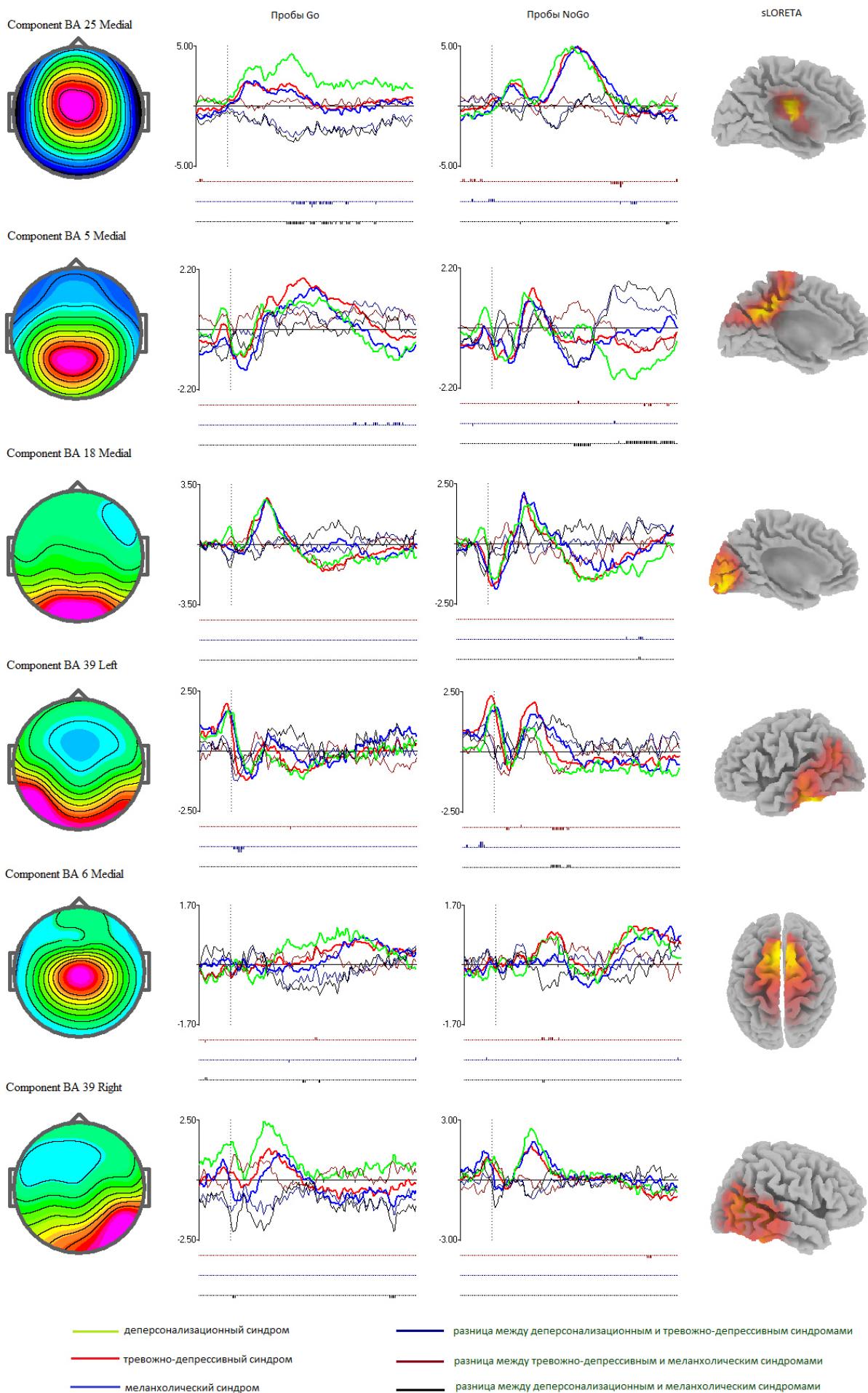


Рисунок 20 - Сравнение независимых компонент вызванных потенциалов в пробах «животное – животное» (пробы Go) и «животное – растение» (проба NoGo) между пациентами с прихопатологически разными депрессивными синдромами.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Зеленая линия – пациенты с депрессивно-деперсонализационным синдромом, красная линия – пациенты с тревожно-депрессивным синдромом. Синяя линия – пациенты с меланхолическим синдромом. Темно-синяя линия – разница между депрессивным и тревожно-депрессивным синдромами. Бордовая линия – разница между тревожно-депрессивным и меланхолическим синдромами. Черная линия – разница между деперсонализационным и меланхолическим синдромами

Статистическая достоверность разницы – столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота – $p < 0,01$, максимальная высота – $p < 0,001$

3.3.3. Сравнение независимых компонент вызванных потенциалов пациентов с депрессивным расстройством разной этиологии: эндогенной и реактивной

Сравнение независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов пациентов с реактивной и эндогенной природой расстройства в пробе Novel не выявило достоверных отличий (рисунок 21).

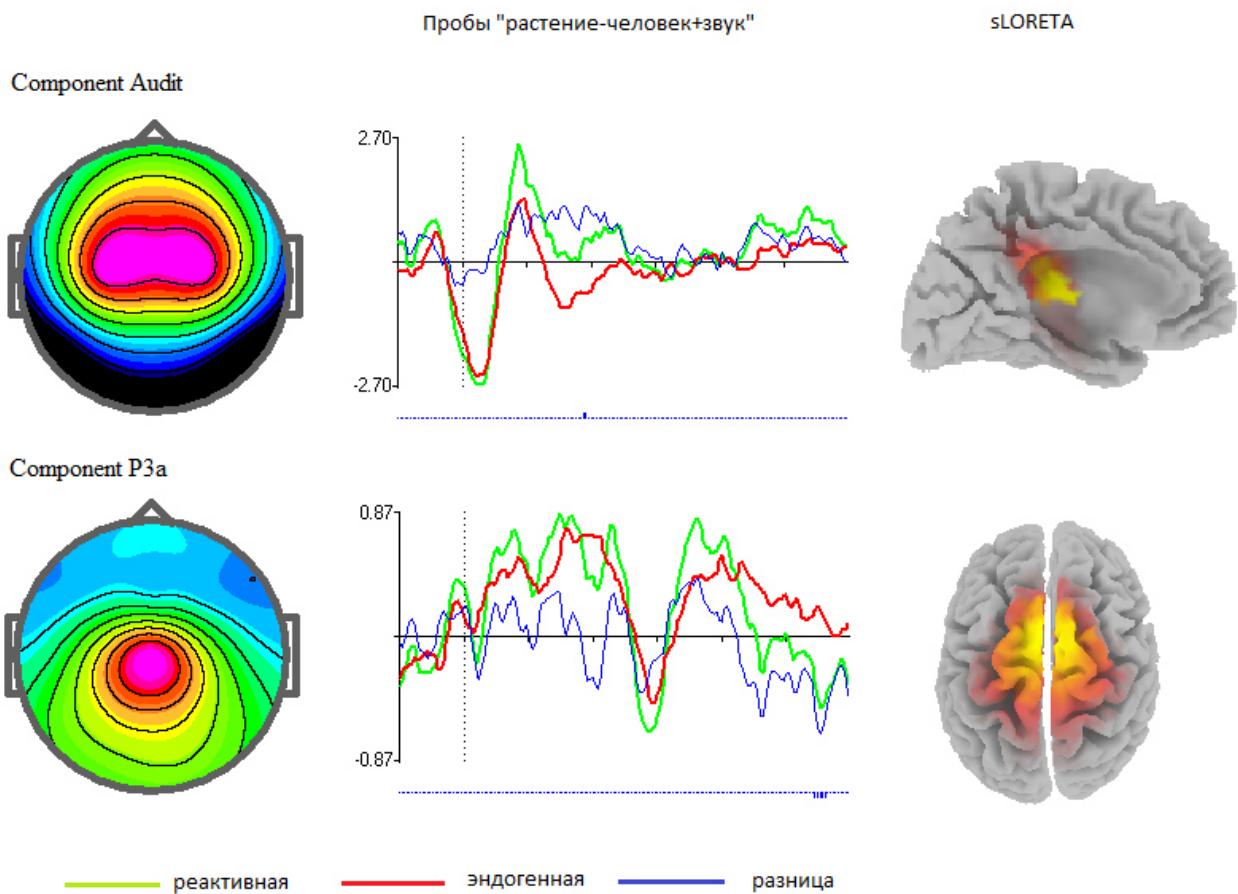


Рисунок 21 - Сравнение независимых компонент вызванных потенциалов в пробе «растение – человек+звук» (проба Novel) между пациентами с реактивной и эндогенной природой депрессивных расстройств.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Зеленая линия – здоровые испытуемые, красная линия – пациенты с депрессивным расстройством. Синяя линия – разница. Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

Сравнение независимых компонент вызванных потенциалов пациентов с реактивной и эндогенной этиологией в пробах Go и NoGo (рисунок 22) показало значимые различие в амплитуде полуволны компоненты BA 25 Medial в интервале 300-420 мс. Амплитуда этой компоненты достоверно выше у пациентов с реактивной природой депрессивного расстройства.

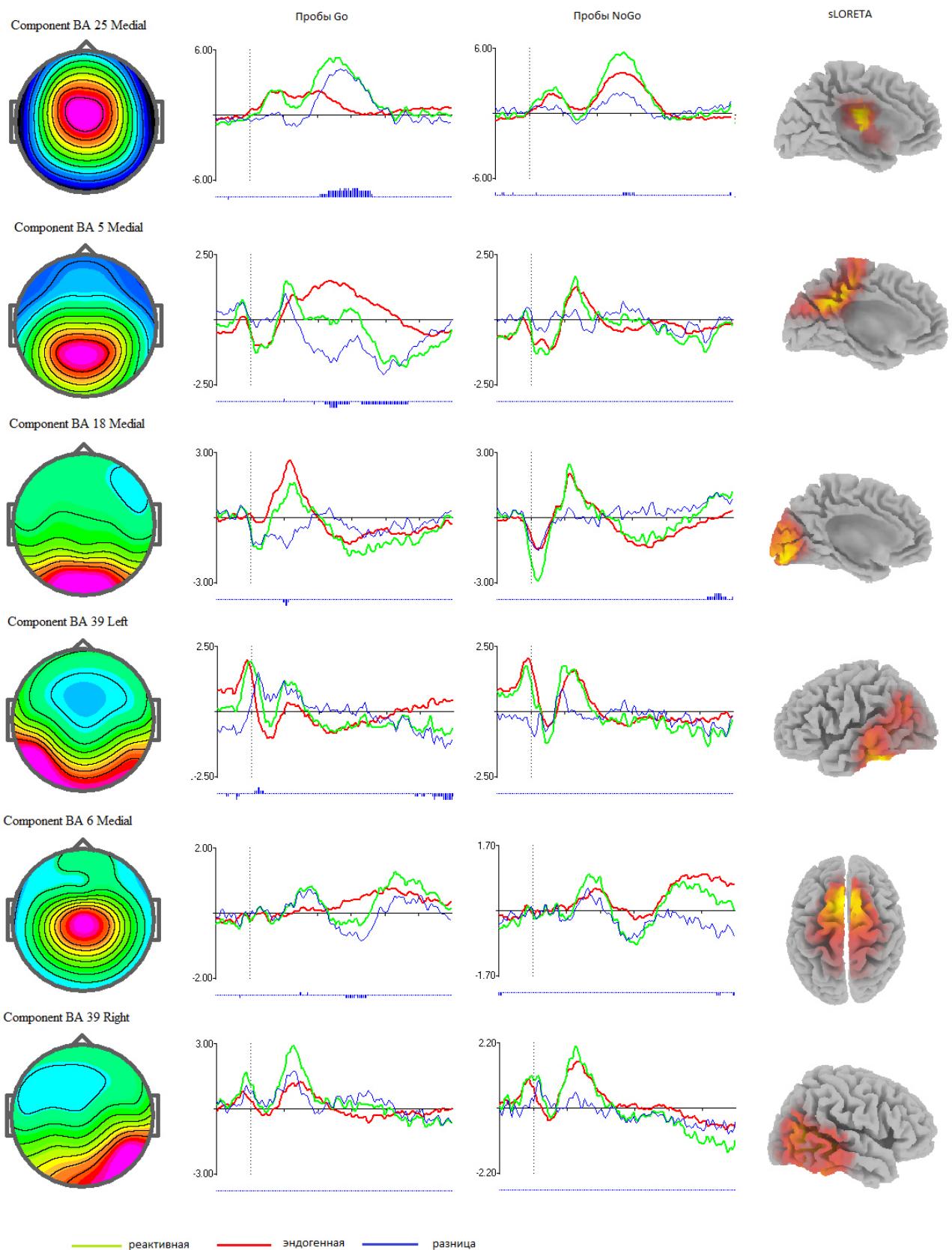


Рисунок 22. Сравнение независимых компонент вызванных потенциалов в пробах «животное – животное» (пробы Go) и «животное – растение» (проба

NoGo) между пациентами с реактивной и эндогенной природой депрессивных расстройствам.

По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Зеленая линия – пациенты с реактивной депрессией, красная линия – пациенты с эндогенной депрессией. Синяя линия - разница. Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

Глава 4. Обсуждение результатов

Более ранние исследования когнитивных функций с использованием двустимульного теста Go/NoGo позволили выявить модель поведения испытуемых при выполнении теста в парадигме Go/NoGo. Парадигма Go/NoGo подразумевает необходимость реагировать на стимул Go определенным образом, согласно инструкции (например, нажатием клавиши) и воздерживаться от действия после предъявления NoGo стимула, в процессе предъявления стимулов испытуемый формирует определенную модель поведения (Folstein, Van Petten, 2008). Формируемая модель поведения включает 2 части: сенсорную и двигательную.

В нашей работе был использован Go/NoGo тест, в котором предупреждающим первым стимулом было предъявление картинки животного, после чего в качестве второго стимула предъявлялось либо изображение животного, либо растения, что приводило к совпадению с моделью и последующему нажатию клавиши, либо к рассогласованию, соответственно, отказу от действия.

В работе впервые для анализа электрофизиологических показателей пациентов с депрессивными расстройствами был использован новый метод анализа вызванных потенциалов – метод независимых компонент, позволивший выявить источник сигнала и локализовать его с помощью программы sLORETA. На основании нормативной базы были выделены 8 основных независимых компонент ВП, по которым сравнивались пациенты со здоровыми испытуемыми и внутри группы больных. Топография независимых компонент определялась с помощью программы sLORETA.

Ранние компоненты усредненных ВП связывают с сенсорным анализом, то есть обработкой физических параметров зрительных и слуховых стимулов, поздние компоненты отражают этапы более сложной когнитивной обработки стимула, а также принятие решений и подготовкой действий, связанных с этими стимулами.

Метод независимых компонент, используемый для анализа большого количества нейрофизиологических данных здоровых испытуемых при предъявлении двустимульного зрительного теста Go/NoGo, позволил выделить компоненты, связанные как с обработкой сенсорных стимулов, так и с процессами управления действиями (Kropotov et al., 2011). Процессы сенсорного рассогласования, возникавшие в связи несоответствием ожидаемого и предъявляемого стимулов, находили свое отражение в изменении амплитуд компонент. Компоненты, отражающие процессы вовлечения в действие, подавление действия, мониторинг конфликта между необходимым и запланированным действием, генерировались в лобных и теменных отделах коры и были близки аналогичным компонентам вызванных потенциалов в oddball и Go/NoGo тестах (Kropotov et al., 2011).

Поведенческие показатели

Пациенты с депрессивными расстройствами, по сравнению со здоровыми испытуемыми, совершают достоверно больше пропусков во время выполнения теста, что свидетельствует о снижении концентрации внимания.

Достоверное увеличение времени реакции у пациентов с депрессивными переживаниями может свидетельствовать о замедлении общего психомоторного темпа, что является характерным именно для этой группы аффективных пациентов (Смулевич, 1997). Увеличение дисперсии времени реакции у пациентов с депрессивными расстройствами может свидетельствовать о нестабильности процессов, обеспечивающих объем и концентрацию внимания.

Внутри группы больных значимых отличий по поведенческим показателям не обнаружено, что косвенно может свидетельствовать о том, что такие факторы как этиология, ведущий психопатологический синдром не влияли на выполнение теста, а также отчетливо показывает гомогенность группы пациентов по уровню психомоторного темпа, являющегося одним из основных критериев депрессивного расстройства в целом.

Сравнение вызванных потенциалов и независимых компонент вызванных потенциалов общей группы пациентов с депрессивными расстройствами с группой здоровых испытуемых

Результаты исследований когнитивных ВП при депрессивных расстройствах по данным современной литературы достаточно противоречивы. Данные, связанные с обработкой зрительных стимулов и отражающиеся в ранних волнах вызванных потенциалов, полученные в нашем исследовании и ранее в работах других исследователей (Urretavizcaya, 2003, Gangadhaer, 1993) перекликаются. Обнаруживается достоверное снижение амплитуды волн Р1, Н1 в пробах Ignore - «растение-растение», Novel – «растение-человек+звук», Go – «животное-животное», NoGo – «животное-растение», что может быть связано со снижением уровня внимания при выполнении теста у пациентов с депрессивным расстройством. Этот феномен отмечался у всех групп пациентов с депрессивными расстройствами в нашем исследовании и имеет четкое подтверждение в клинической картине заболевания. (Тиганов, 1997, Нуллер, 1981)

Противоречивость данных в большей степени проявляется в оценке поздних волн когнитивных вызванных потенциалов, в том числе в волнах Р300, связанных со сложными этапами обработки зрительной информации и когнитивными процессами. В исследовании группы ученых под руководством F. Karaaslan (2003) снижение амплитуды волны Р300 наблюдалось только у пациентов с психотическими симптомами в рамках депрессивного расстройства. В нашем исследовании, как и в работах M. Ruchsow, M. Urretavizcaya, Gangadhar, отмечалось снижение амплитуды поздних волн когнитивных вызванных потенциалов у всех пациентов с депрессивным расстройством, независимо от этиологии, ведущего синдрома. Более поздние волны ВП отражают когнитивные процессы принятия решения, реакцию на новый стимул, оценку «правильности» действия, вовлечение в действие, подавление запланированного действия. Снижение амплитуды этих волн у пациентов с депрессивным расстройством, вероятно, связаны с временным нарушением когнитивных процессов, нарушением мотивационной сферы, что наряду с гипотимией является основой

клинической картины депрессии. Выделяется Р3а («автоматический») компонента волны Р300, определяющийся в пробе Novel, отражающая реакцию на новизну и Р3в компонента («произвольный»), определяющаяся в пробе NoGo. Обе этих компоненты волны Р300 у пациентов с депрессивным расстройством меньше по амплитуде.

Согласно нейроанатомическим исследованиям с использованием интракортикальных электродов источники генерации «произвольного» Р300 находятся в верхней височной борозде и задней верхней теменной коре, а источники генерации «автоматического» Р300 локализуются в дорзолатеральной префронтальной коре, верхней крайней извилине и цингулярной извилине (Halgren et al., 1998).

По данным полученным с использованием функциональной ядерно-магнитной резонансной томографии на здоровых испытуемых было показано, что области генерации Р3а и Р3в компонент соответствуют фронтальным и височно-теменным областям, соответственно (McCarthy et al., 1997; Menon et al., 1997; Ford et al., 1999).

Эти данные согласуются с нейровизуализационными исследованиями у депрессивных пациентов, демонстрирующими уменьшение объема серого вещества префронтальной коры и передней поясной извилины (Brambilla et al., 2005), а также уменьшение потребления глюкозы в этих же областях (Mayberg, 2003)

Сравнение независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов обнаруживает схожие по физиологическому смыслу и топографии изменений отличия между пациентами и группой здоровых испытуемых.

При сравнении независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов общей группы пациентов с депрессивными расстройствами и здоровых испытуемых наблюдаются схожие достоверные изменения.

Наибольшее отличие между группами наблюдалось для поздних волн, как вызванных потенциалов, так и независимых компонент вызванных потенциалов позитивной полярности (Р300 компонента вызванных потенциалов), что отражает

нейрофизиологические различия когнитивных процессов, связанных с принятием решения и управлением действиями.

В общей группе пациентов отмечалось выраженное снижение амплитуды независимой компоненты Р3а (проба Novel), отражающей реакцию на новый стимул и локализующейся по данным программы sLoreta в премоторной области коры, что аналогично компоненту Р3а вызванных потенциалов и согласуется с данными нейровизуализационных методик. Наибольшее достоверное отличие этого компонента определялось в интервале 180-270 мс.

В пробах Go и NoGo достоверно отличались все шесть независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов. Компонента ВА 5 Medial, наилучшим образом выделяемая в ответ на пробу Go, аналогична параметрам волны Р3b вызванных потенциалов и имеет сходную топографию в центральной теменной области. В ряде работ показано, что функциональное значение этой компоненты – вовлечение в действие. У пациентов с депрессивным расстройством амплитуда полуволны этой компоненты достоверно меньше, чем у здоровых испытуемых в интервале 250-410 мс, что вероятно является физиологическим обоснованием сходного клинического феномена.

Независимая компонента ВА 6 Medial выделяется в вызванных потенциалах на NoGo-стимулы, согласно данным sLORETA, генерируется в премоторной коре. отражает процесс торможения подготовленного действия (Kropotov, et al., 2011). Амплитуда этой компоненты была достоверно меньше в группе пациентов с депрессивным расстройством в интервале 280-390 мс. Эти результаты согласуются с данными ПЭТ-исследований по снижению метаболизма глюкозы в префронтальной коре (Mayberg, 2003).

Независимая компонента ВА 25 Medial, иначе именуемая как компонента мониторинга действия, согласно данным sLoreta генерируется в передней цингулярной коре (Поляков и др., 2011) и характеризует сравнение планируемого и реального действия. Амплитуда этой компоненты в интервале 300-420 в пробе Go была достоверно выше у пациентов с депрессивным расстройством, что согласуется с данными ряда исследователей, об увеличении активации некоторых

частей передней поясной извилины, в частности ее субгенуальной части у пациентов с депрессией(Savitz, Drevets, 2009). Вероятно, этим объясняется необходимость значимо большего напряжения и усилий при необходимости мониторинга действий для пациентов с депрессивным расстройством.

Амплитуда независимых компонент, генерируемых в затылочной и теменно-височных областях, а именно компонент BA 39 Left, BA39 Right, BA 18 medial, связанных с ранними этапами обработки зрительных стимулов, а также амплитуда ранней компоненты Audit, у пациентов с депрессивным расстройством достоверно ниже, чем у здоровых испытуемых, что очевидно согласуется с замедленной реакцией пациентов на сенсорные стимулы, а в некоторых случаях и с гипостезией (Смулевич, 1997).

Сравнение вызванных потенциалов и независимых компонент вызванных потенциалов у пациентов с психопатологически разными депрессивными синдромами

Следует отметить, что внутри группы пациентов с депрессивным расстройством выявляется меньше достоверных отличий между синдромами, чем между общей группой пациентов и группой здоровых испытуемых, что в свою очередь свидетельствует об относительной гомогенности анализируемой общей группы пациентов и правильности объединения. Тем не менее, выявлены различия вызванных потенциалов в лобно-височных отведениях с максимумом отличий на 192 мс в ответ на пробу Novel. Характер волн интересен тем, что высота амплитуды коррелировала с выраженностью тревоги в структуре психопатологического синдрома. Так наименьшая амплитуда отмечалась у пациентов с меланхолической симптоматикой (соответственно, с минимальной выраженностью тревоги), чуть большая амплитуда у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом и максимальная амплитуда у пациентов с депрессивно-деперсонализационной симптоматикой (этому синдрому соответствует максимальная выраженность тревоги). Подобные изменения явно свидетельствуют о вовлеченности нейронов этих областей в механизмах формирования тревоги

Отличия между группами пациентов с разными психопатологическими синдромами наблюдаемые в вызванных потенциалах на второй стимул в пробе Go, схожи по структуре. Максимальная амплитуда волны с латентностью 300 мс теменно-центральной области отмечалась у пациентов с деперсонализационной симптоматикой, средняя - у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом, минимальная амплитуда была свойственна пациентам с меланхолической депрессией. В пробе NoGo ярко выделились отличия по амплитуде волны вызванных потенциалов с максимумом в правой височно-теменной области у пациентов с меланхолической симптоматикой, что, по-видимому, связано с увеличением латентного периода вызванных потенциалов, отражающих обработку зрительных стимулов у пациентов с меланхолической депрессией. Психомоторная заторможенность, характерная для классической меланхолической депрессии, возможно, является следствием замедления проведения информации уже на сравнительно ранних этапах обработки зрительных стимулов, так и на этапах принятия решения. Важно отметить, что наиболее выраженные отличия между синдромами были выявлены для амплитуды волны Р3 Go. Отличия коррелировали с выраженностью тревоги в структуре синдрома, что является синдромообразующим симптомом наряду с тоской, согласно классификации Нуллера Ю.Л. (Нуллер, 1977).

При сравнении независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов наибольший интерес вызывают отличия группы пациентов с деперсонализационной симптоматикой от других групп. Достоверные отличия этой группы пациентов от других проявились в ответ на второй стимул в пробе Go в компоненте, генерируемой в цингулярной извилине (компоненте ВА 25 Medial) и отражающей процесс мониторинга результатов действия в интервале 300-420 мс. Интересно отметить, что компонента, отражающая детекцию конфликта между планируемым действием и реальным, у пациентов с деперсонализационным синдромом ведет себя схожим образом в случаях наличия и отсутствия конфликта, то есть передняя цингулярная кора избыточно реагирует в случаях отсутствия рассогласования между планируемым и реальным

действием. Можно предположить, что именно это нарушение лежит в основе формирования тревоги, в последующем переходящей на уровень деперсонализационных переживаний, когда в клинической картине превалируют жалобы на отсутствие ощущений, неспособность распознать положительные и отрицательные эмоции.

Сравнение вызванных потенциалов и независимых компонент вызванных потенциалов пациентов с эндогенной и реактивной этиологией депрессии.

При сравнении пациентов с разной природой депрессивного расстройства было выявлено значительно меньше достоверных отличий, чем между общей группой пациентов и здоровыми испытуемыми. Так в пробе Ignore в вызванных потенциалах достоверных отличий найдено не было. Минимальные статистически значимые различия были обнаружены в пробе Novel в правой височной области на 100 мс от момента предъявления второго стимула, у пациентов с эндогенной депрессией амплитуда этой волны была достоверно ниже. В пробе Go были найдены также минимальные различия между группами центральных лобных областях в интервале 210-410 мс. У пациентов с реактивной депрессией амплитуда этой волны была достоверно меньше, чем у эндогенных пациентов. В пробе NoGo достоверных отличий обнаружено не было.

Наиболее значимые различия в вызванных потенциалах наблюдались на второй стимул в пробе Go в лобном отведении Fz в интервале 270-380 мс, амплитуда позитивной волны была достоверно выше в группе с эндогенной депрессией. Однако, при сравнении независимых компонент вышеупомянутых групп у пациентов с реактивной депрессией было выявлено снижение амплитуды теменной компоненты и повышение амплитуды компоненты, генерируемой в передней цингулярной извилине, что свидетельствует о том, что метод независимых компонент позволяет разделить сигналы, распределения которых в традиционных вызванных потенциалах перекрываются. На это же указывает тот факт, что в вызванных потенциалах значимых отличий на пробу NoGo не обнаруживается, а при анализе методом независимых компонент выявляется

достоверное изменение амплитуды в компоненте, генерируемой в передней цингулярной извилине.

Интересно отметить, что у пациентов с реактивной природой депрессивного расстройства компонента мониторинга результатов действия ведёт себя схожим образом при наличии и отсутствии рассогласования планируемого и реального событий. В то время как у пациентов с эндогенной депрессией временная динамика компоненты мониторинга меняется в зависимости от наличия или отсутствия конфликта.

При сравнении этиологически различных групп также обнаружены различия в компоненте, генерируемой в теменной области и отвечающей за вовлечение в действие (BA5 Medial), при реактивной депрессии явное достоверное снижение амплитуды этой компоненты, что, возможно, является следствием сконцентрированности таких пациентов на психотравмирующей ситуации и снижению способности полноценно воспринимать окружающие события и вникать в их суть.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании показана возможность объективизации депрессивного расстройства, что позволяет использовать полученные физиологические критерии для верификации диагностики, проведенной клинико-психопатологическим методом. Возможность такой объективизации не только существенно повышает надежность диагностики депрессивных расстройств (как в клинических, так и в экспертных целях), но и позволяет глубже разобраться в физиологических механизмах формирования различных типов депрессивных синдромов.

Так, показано, что у пациентов с депрессивным расстройством увеличивается амплитуда независимой компоненты когнитивных вызванных потенциалов, генерируемой в цингулярной извилине, снижение амплитуды компоненты, генерируемой в премоторной коре, снижение амплитуды поздних позитивных компонент, генерируемых в теменной и премоторной коре.

Наличие деперсонализационной симптоматики в структуре депрессивного синдрома коррелирует с увеличением амплитуды независимой компоненты, генерируемой в передних отделах цингулярной извилины.

При тревожно-депрессивном синдроме актуальна амплитуда независимой компоненты когнитивных вызванных потенциалов, генерируемой в верхней височной коре (она выше по сравнению с меланхолическим депрессивным синдромом).

Крайне важной представляется и роль используемого метода независимых компонент для объективизации характера этиологической природы депрессивного расстройства. У больных с эндогенной депрессией по сравнению с пациентами с реактивной природой расстройства, амплитуда компоненты, генерируемой в цингулярной извилине значимо ниже.

Кроме того, в процессе проведения исследования формируется уверенность в правильности и адекватности выбора психофизиологического теста в парадигме Go/NoGo для анализа независимых компонент ВП, отражающих тот или иной тип психической активности (мониторинг результатов действия, вовлечение в

действие, торможение предполагаемого действия, реакция на новизну, первичная сенсорная обработка сигнала и др.), в том числе эмоционального состояния, так как на их основе и зиждется психологическая и психопатологическая симптоматика.

Таким образом, полученные нейрофизиологические данные в ближайшее время могут позволить получить новые стандарты диагностики депрессивных расстройств на основе объективных критериев электрофизиологических показателей.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность выполнения психофизиологического зрительного двустимульного теста в парадигме Go/NoGo на селективное внимание у пациентов с депрессивными синдромами по сравнению со здоровыми испытуемыми значительно ниже, что выражалось в увеличении количества пропусков значимого стимула и увеличении дисперсии времени реакции.
2. Для депрессивного расстройства характерно увеличение амплитуды независимой компоненты, генерируемой в цингулярной извилине и связанной с мониторингом действия, снижение амплитуды компоненты, генерируемой в премоторной коре и связанной с реакцией на новый стимул, снижение амплитуды поздних позитивных компонент вызванных потенциалов, связанных с вовлечением и подавлением действия, генерируемых в теменной, премоторной коре.
3. Преобладание деперсонализационной симптоматики в клинической картине заболевания сопровождается увеличением амплитуды независимой компоненты, генерируемой в передней цингулярной извилине и связанной с мониторингом результатов действия, что может служить дополнительным объективным критерием указанного состояния.
4. Одним из отличительных нейрофизиологических признаков тревожно-депрессивного синдрома в сравнении с меланхолическим является увеличение амплитуды независимой компоненты, генерируемой в верхневисочной коре и связанной с первичной зрительной обработкой сигнала.
5. Эндогенный характер депрессии по сравнению с реактивным характером депрессивного расстройства нейрофизиологически верифицируется уменьшением амплитуды независимой компоненты, генерируемой в цингулярной извилине и отвечающей за мониторинг действия, и увеличением амплитуды независимой компоненты, генерируемой в теменной коре и отвечающей за вовлечение в действие.

6. Предлагаемый метод анализа независимых компонент вызванных потенциалов позволяет нейрофизиологически объективизировать депрессию, проводить дифференциальную диагностику этиологии и психопатологической структуры синдромов, таким образом оптимизировать комплексную диагностику депрессивных расстройств.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВП – вызванные потенциалы

ГАМК - гамма-аминомасляная кислота

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

Мкв – микровольты

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС – миллисекунды

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

Соавт. - соавторы

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ЭЭГ - электроэнцефалография

DSM-IV (от англ. - Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) –

Руководство по диагностике и статистике психических болезней

sLORETA (от англ. - standardized low-resolution electromagnetic tomography) –
стандартизированная электромагнитная томография низкого разрешения

VARETA (от англ. - variable resolution electromagnetic tomography) –
электромагнитная томография вариабельного разрешения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и соавт. Депрессия в неврологической практике. - М.: МИА, 2007. – 208 с.
2. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике // М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 264 с.
3. Голант Р.Я. Симптом отрицания и отчуждения восприятия // Соврем. психоневрология. – 1940. - № 4. – С. 132-134.
4. Гурович И. Я., Любов Е. Б., Чапурин С. А. Бремя депрессивных расстройств в отечественных психиатрических службах // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова // - 2010. - №3. – С.77-82.
5. Жариков Н.М., Тюльпин А.Г. Психиатрия: учебник. – М.: Медицина, 2002. – 544 с.
6. Жмиров В.А. Психиатрия. – М.: Джангар, 2008. – 1272 с.
7. Иванов Л.Б., Стрекалина Н.Н., Чулкова Н.Ю. и соавт. Варианты пространственного распределения альфа-активности в зависимости от формы аффективных расстройств // Функциональная диагностика. – 2009. – Том 1. – С.41—49.
8. Изнак А.Ф. Современные представления о нейрофизиологических основах депрессивных расстройств // В кн.: Депрессия и коморбидные расстройства. (Под ред. А.Б. Смулевича). - М.: 1997. – С. 166—179.
9. Кропотов Ю.Д. Мозговая организация восприятия и памяти: гипотеза программирования действий // Физиология человека. - 1989. – Т. 15 - № 3 - С. 19-27.
10. Кропотов Ю.Д. Роль стриатума в селекции действий. // Физиологический журнал. - 1997. - Т. 83, №. 1 - С.45-48.
11. Кропотов Ю.Д. Современная диагностика и коррекция синдрома нарушения внимания. – СПб.: изд-во Элби-Спб, 2005. - 148 с.
12. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы и нейротерапия // Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. – 512 с.

- 13.Кропотов Ю.Д., Кропотова О.В., Пономарев В.А., Поляков Ю.И., Нечаев В.Б. Нейрофизиологические механизмы селекции действий и их нарушение при синдроме дефицита внимания // Физиология человека. - 1999. - Т. 25, № 1.- С. 98– 106.
- 14.Кудинова М.П. Мыслободский М.С. О зависимости параметров вызванного потенциала мозга человека от состояния внимания // Журнал высшей нервной деятельности. – 1968. – Т. 18, № 6. – С. 1027 - 1934.
- 15.Лапин И.А., Мельникова Т.С., Войцех В.Ф. Когерентный анализ ЭЭГ при депрессивных расстройствах различного генеза // Материалы общероссийской конференции «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011гг.)». - М.: 2008. - С.373–374.
- 16.Мельникова Т.С., Краснов В.Н., Лапин И.А. и соавт. Дневная динамика альфа-ритма на ЭЭГ при эндогенных депрессиях // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова // - 2011. - №8. – С.31-33.
- 17.Мельникова Т.С., Лапин И.А. Когерентный анализ ЭЭГ при депрессивных расстройствах различного генеза // Социальная и клиническая психиатрия. - 2008. - Т. 18(3). - С.27–32.
- 18.Мельникова Т.С., Лапин И.А., Саркисян В.В. Обзор использования когерентного анализа в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. - 2009. - Т. 19(1). - С.90–94.
- 19.Морозов Г.В. Основные синдромы психических расстройств // Руководство по психиатрии. – М.: Медицина, 1988. – С.85-180.
- 20.Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. – Л.: Медицина, 1988. – 264 с.
- 21.Нуллер Ю.Л. Деперсонализация - защитная реакция и психопатологический синдром // Эмоциональный стресс и пограничные нервно-психические расстройства. - Л., 1977. - С. 124-134.

- 22.Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация: проблема коморбидности // Депрессии и коморбидные расстройства. - М., 1997. - С. 103-112.
23. Перельман А.А. Об явлениях деперсонализации // Известия Азербайджан. Гос. ун-та. - 1927. - № 6. – С. 36-39.
- 24.Пограничная психическая патология в общемедицинской практике // Под ред. А.Б. Смулевича. – М.: Издательский дом "Русский врач". – 2000 - 160 с.
25. Полякова Г.Ю., Кропотов Ю.Д., Поляков Ю.И., Пронина М.В., Пономарев В.А., Точилов В.А. Независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов у больных с депрессивным расстройством. // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. - № 1 (42). – С. 19-24.
26. Евдокимов С.А., Пронина М.В., Полякова Г.Ю., Пономарев В.А., Поляков Ю.И., Кропотов Ю.Д. Анализ независимых компонент вызванных потенциалов пациентов с установленными диагнозами шизофрения, обсессивно-компульсивное и депрессивное расстройство. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2014. - т. 64. - №5. – С. 500-509.
27. Мучник П.Ю., Полякова Г.Ю., Снедков Е.В. Влияние диагностической установки психиатра на течение биполярного аффективного расстройства // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. - 2014. - №1. – С. 47-57.
- 28.Смулевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике. – М.: Берег, 2000. – 160 с.
- 29.Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б. Депрессия - актуальные проблемы систематики // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2012. - №11. – С.11-20.
- 30.Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Тхостов А.Ш. и др. Психопатология депрессий (к построению типологической модели) // В кн.: Депрессии и коморбидные расстройства. – М.: Медицина, 1997. – с. 28-53.
- 31.Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокардиология. – М.: МИА, 2005. – 784 с.
- 32.Стрелец В.Б., Данилова Н.Н., Корнилова И.В. Ритмы ЭЭГ и психологические показатели эмоций при реактивной депрессии // Журнал высшей нервной деятельности. – 1997. – Том 47(1). – С.11—17

33. Тиганов А.С. Аффективные расстройства и синдромообразование // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1999. - №1. – С.8-10.
34. Тиганов, А.С. К вопросу о классификации эндогенных аффективных расстройств // Сборник научных трудов. Аффективные расстройства. Междисциплинарный подход. - 2009. - С. 65-74
35. Тиганов, А.С. Эндогенные депрессии, вопросы классификации и систематики // Депрессии и коморбидные расстройства / под редакцией А.Б. Смулевича. М., 1997. –С. 12-26
36. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А. Психиатрия: руководство для врачей. - М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. – 489 с.
37. Ясперс К. Общая психопатология / Пер. с нем. Л.О. Акопяна. — Москва: Практика, 1997. — 1056 с.
38. Ahem G.L., Schwartz G.E. Differential lateralization for positive and negative emotions // Neuropsychol. – 1985. – Vol.23. – P.745—756.
39. Akin D., Manier D.H., Sanders-Bush E. et al. Decreased serotonin 5-HT2A receptor-stimulated phosphoinositide signaling in fibroblasts from melancholic depressed patients // Neuropsychopharmacology. – 2004. – Vol. 29. – P. 2081–2087.
40. Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C. et al. ‘Vascular depression’ hypothesis // Arch Gen Psychiatry. – 1997. – Vol. 54. – P.915–922.
41. Allen J.B., Coan J.A., Nazarian M. Issues and assumptions on the road from raw signals to metrics of frontal EEG asymmetry in emotion // Biological Psychology. – 2004a. – Vol. 67. – P.183–218.
42. Allen J.B., Urry H.L., Hitt S.K. et al. The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression // Psychophysiology. - 2004b. – Vol. 41. – P.269–280.
43. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

44. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder // J Psychiatry Neurosci. – 2009. – Vol. 34. – P.4–20.
45. Anokhin A.P., Heath A.C., Myers E. Genetic and environmental influences on frontal EEG asymmetry: A twin study // Biological Psychology. – 2006. – Vol. 71. – P.289–295.
46. Bekker E.M., Kenemans J.L., Verbaten M.N. Source analysis of the N2 in a cued Go/NoGo task // Brain Res Cogn Brain Res. – 2005. – Vol. 22(2). – P.221-31.
47. Bergqvist P.B., Bouchard C., Blier P. Effect of long-term administration of antidepressant treatments on serotonin release in brain regions involved in obsessive-compulsive disorder // Biol Psychiatry. – 1999. –Vol. 45. – P.164-74.
48. Berridge K.C. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience // Psychopharmacology. – 2007. – Vol. 191. – P.391–431.
49. Berton O. et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress // Science. – 2006. – Vol. 311. – P.864–868.
50. Bokura H., Yamaguchi S., Kobayashi S. Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task // Clin Neurophysiol. - 2001. – Vol. 112. – P.2224–32.
51. Bora E., Harrison B.J., Davey C.G. et al. Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal-thalamic circuits in major depressive disorder // Psychol Med. – 2012. – Vol. 42(4). – P.671-81.
52. Brambilla P., Glahn D.C., Balestrieri M et al. Magnetic resonance findings in bipolar disorder // Psychiatr Clin North Am. – 2005. – Vol. 28(2). – P.443-67.
53. Bromet E., Andrade L.H., Hwang I. et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode // BMC Med. – 2011. – Vol. 9. – P.90.
54. 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 // Biological Psychiatry. – 1997. – Vol. 41(9). – P.939-48.

- 55.Bruder G.E., Tenke C.E., Warner V. et al. Electroencephalographic measures of regional hemispheric activity in offspring at risk for depressive disorders // Biological Psychiatry. – 2005. – Vol. 57(4). – P.328-35.
- 56.Brunoni A.R., Lopes M., Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression // Int J Neuropsychopharmacol. – 2008. – Vol. 11(8). – P.1169-80.
- 57.Bull S.J., Huezo-Diaz P., Binder E.B. et al. Functional polymorphisms in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon-alpha and ribavirin treatment // Mol Psychiatry. – 2009. – Vol. 14(12). – P.1145.
- 58.Cannon D.M., Klaver J.M., Peck S.A. et al. Dopamine type-1 receptor binding in major depressive disorder assessed using positron emission tomography and $[^{11}\text{C}]$ NNC-112 // Neuropsychopharmacology. – 2009. – Vol. 34. – P.1277–1287.
- 59.Carvalho A., Moraes H., Silveira H. et al EEG frontal asymmetry in the depressed and remitted elderly: is it related to the trait or to the state of depression? // Journal of Affective Disorders. – 2011. – Vol. 129(1-3). –P. 143-8.
- 60.Chen Z.Y. et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior // Science. – 2006. – Vol. 314. – P.140–143.
- 61.Chepenik L.G., Fredericks C., Papademetris X. et al. Effects of the brain-derived neurotrophic growth factor val66met variation on hippocampus morphology in bipolar disorder // Neuropsychopharmacology. - 2009. – Vol. 34. – P.944–951.
- 62.Christian L.M., Franco A., Iams J.D. et al. Depressive symptoms are associated with elevated serum proinflammatory cytokines among pregnant women // Brain Behav Immun. – 2009. – Vol. 23(6). – P.750–4.
- 63.Christiansen L., Tan Q., Iachina M. et al. Candidate gene polymorphisms in the serotonergic pathway: influence on depression symptomatology in an elderly population // Biol Psychiatry. – 2007. – Vol. 61. – P.223–230.
- 64.Chwastiak L.A., Ehde D.M. Psychiatric issues in multiple sclerosis // Psychiatr Clin North Am. – 2007. – Vol. 30(4). – P.803-17.

65. Coan J.A., Allen J.B. The state and trait nature of frontal EEG asymmetry in emotion // In: Hugdahl K, Davidson RJ, editors. *The Asymmetrical Brain*. second ed. - Cambridge: MA, 2003. – P.565–615.
66. Coburn K.L., Lauterbach E.C., Boutros N.N. et al. The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: a report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* – 2006. – Vol. 18(4). – P.460-500.
67. Cousins D.A., Grunze H. Interpreting magnetic resonance imaging findings in bipolar disorder // *CNS Neurosci Ther.* – 2012. – Vol. 18(3). – P.201-7.
68. Dalgleish T. The emotional brain // *Nat Rev Neurosci.* – 2004. – Vol. 5(7). – P.583-9.
69. Davidson R. Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: conceptual and methodological conundrums // *Psychophysiology.* – 1998. – Vol. 35. – P.607-14.
70. Dawson G., Frey K., Panagiotides H. et al. Infants of depressed mothers exhibit atypical frontal brain activity: A replication and extension of previous findings // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* - 1997. – Vol. 38. – P.179–186.
71. DelBello M.P., Zimmerman M.E., Mills N.P. et al. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder // *Bipolar Disord.* - 2004. – Vol. 6. – P.43–52.
72. Delvecchio G., Fossati P., Boyer P. et al. Common and distinct neural correlates of emotional processing in Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: a voxel-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2012. – Vol. 22(2). – P.100-13.
73. Deslandes A.C., de Moraes H., Pompeu F.A. et al. Electroencephalographic frontal asymmetry and depressive symptoms in the elderly // *Biological Psychology.* – 2008. – Vol. 79(3). – P.317-22.
74. Dias E.C., McGinnis T., Smiley J.F. et al. Changing plans: neural correlates of executive control in monkey and human frontal cortex // *Exp Brain Res.* - 2006. – Vol. 174. – P.279–291.

75. Disabato B.M., Sheline Y.I. Biological basis of late life depression // Curr Psychiatry Rep. – 2012. – Vol. 14(4). – P.273-9.
76. Domschke K., Ohrmann P., Braun M. et al. Influence of the catechol-O-methyltransferase val158met genotype on amygdala and prefrontal cortex emotional processing in panic disorder // Psychiatry Res. – 2008. – Vol. 163. – P.13–20.
77. Dougherty D.D., Bonab A.A., Ottowitz W.E. et al. Decreased striatal D1 binding as measured using PET and $[^{11}\text{C}]$ SCH 23,390 in patients with major depression with anger attacks // Depress.Anxiety. – 2006. – Vol. 23. – P. 175–177.
78. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 67(5). – P.446–57.
79. Drevets W.C., Thase M.E., Moses-Kolko E.L. et al. Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review // Nucl Med Biol. – 2007. – Vol. 34(7). – P.865-77.
80. Duman R.S., Monteggia L.M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders // Biol Psychiatry. – 2006. – Vol. 59. – P.1116–1127.
81. Eisch A.J. et al. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression // Biol Psychiatry. - 2003. – Vol. 54. – P.994–1005.
82. Etkin A., Prater K.E., Hoeft F. et al. Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder // Am J Psychiatry. - 2010. – Vol. 167. – P.545–54.
83. Falkenstein M., Hoormann J., Hohnsbein J. ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition // Acta Psychol (Amst). – 1999. – Vol. 101. – P.267–91.
84. Folstein J.R., Van Petten C. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review // Psychophysiology. – 2008. – V.5, №1. – P. 152-170.

- 85.Frodl T.S., Koutsouleris N., Bottlender R. et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? // Arch Gen Psychiatry. – 2008. – Vol. 65. – P.1156–1165.
- 86.Fu C.H., Williams S.C., Cleare A.J. et al. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study // Arch Gen Psychiatry. – 2004. – Vol. 61. – P.877–889.
- 87.Gangadhar B.N., Ancy J., Janakiramaiah N. et al. P300 amplitude in non-bipolar, melancholic depression // J Affect Disord. – 1993. – Vol. 28(1). – P.57-60.
- 88.Gelenberg A.J. Depression symptomatology and neurobiology // J Clin Psychiatry. – 2010. – Vol. 71(1). - e02.
- 89.Gillespie C.F., Nemeroff C.B. Hypercortisolemia and depression // Psychosom Med. – 2005. – Vol. 67(Suppl 1). – P.26-8.
- 90.Gold S.M., Irwin M.R. Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis // Neurol Clin. – 2006. – Vol. 24. – P.507–519.
- 91.Gold P.W., Drevets W.C., Charney D.S. New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression // Biol Psychiatry. – 2002. – Vol. 52(5). – P.381–385.
- 92.Goldney R.D., Fisher L.J., Dal G.E. et al. Subsyndromal depression: prevalence, use of health services and quality of life in an Australian population // Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. – 2004. – Vol. 39. – P.293–298.
- 93.Goshen I., Kreisel T., Ben-Menachem-Zidon O. et al. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression // Mol Psychiatry. - 2008. – Vol. 13. – P.717–28.
- 94.Hamilton J.P., Gotlib I.H. Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression // Biol Psychiatry. – 2008. – Vol. 63(12). – P.1155-62.
- 95.Hamilton M. (1960) A rating scale for depression // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1960. Vol. 23 - P. 56-62

96. Halgren E., Marinkovic K., Chauvel P. Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* - 1998. - V. 106, № 2. - P. 156-164.
97. Hashmi A.M., Butt Z., Umair M. Is depression an inflammatory condition? A review of available evidence // *J Pak Med Assoc.* – 2013. – Vol. 63(7). – P.899-906.
98. Henriques J.B., Davidson R.J. Left frontal hypoactivation in depression // *Journal of Abnormal Psychology.* – 1991. – Vol. 100. – P.535–545.
99. Heuser I., Bissette G., Dettling M. et al. Cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and somatostatin in depressed patients and healthy controls: response to amitriptyline treatment // *Depress Anxiety.* – 1998. – Vol. 8(2). – P.71–79.
100. Hickie I., Naismith S., Ward P.B. et al. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression // *Br J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 186. – P.197–202.
101. Holmes A.J., Pizzagalli D.A. Response conflict and frontocingulate dysfunction in unmedicated participants with major depression // *Neuropsychologia.* – 2008. – Vol. 46(12). – P.2904-13.
102. Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis // *Psychosom Med.* – 2009. – Vol. 71(2). – P.171–86.
103. Hrdina P., Faludi G., Li Q. et al. Growth-associated protein (GAP-43), its mRNA, and protein kinase C (PKC) isoenzymes in brain regions of depressed suicides // *Molecular Psychiatry.* – 1998. – Vol. 3(5). – P.411–418.
104. Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2010. – Vol. 35. – P.129–50.
105. Itil T.M., Le Bars P., Eralp E. Quantitative EEG as biological marker // *Neuropsychopharmac.* – 1994. – Vol.10. – P.310.

106. James C.J., Hesse C.W. Independent component analysis for biomedical signals. // *Physiol Meas.* – 2005. – Vol. 26(1). – P.15-39.
107. Jans L.A., Riedel W.J., Markus C.R. et al. Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications // *Mol Psychiatry.* – 2007. – Vol. 12(6). – P.522-43.
108. Jasper H.H. The ten-twenty electrode system of the International Federation // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* - 1958. - V. 10. - P. 371-375.
109. Jaworska N., Blier P., Fusee W. et al. α Power, α asymmetry and anterior cingulate cortex activity in depressed males and females // *J Psychiatr Res.* – 2012. – Vol. 46(11). – P.1483-91.
110. Jiang C., Salton S.R. The Role of Neurotrophins in Major Depressive Disorder // *Transl Neurosci.* – 2013. – Vol. 4(1). – P.46-58.
111. Kaiser S., Unger J., Kiefer M. et al. Executive control deficit in depression: event-related potentials in a Go/Nogo task // *Psychiatry Res.* – 2003. – Vol. 122. – P.169–184.
112. Kanner A.M. Depression in neurological disorders. – The Lundbec Institute, 2005. – 161 p.
113. Karaaslan F., Gonul A.S., Oguz A. et al. P300 changes in major depressive disorders with and without psychotic features // *J Affect Disord.* – 2003. – Vol. 73(3). – P.283-7.
114. Katz R., De Sanctis P., Mahoney J.R. et al. Cognitive control in late-life depression: response inhibition deficits and dysfunction of the anterior cingulate cortex // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2010. – Vol. 18(11). – P.1017-25.
115. Keedwell P.A., Andrew C., Williams S.C. et al. A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals // *Biol Psychiatry.* – 2005. – Vol. 58(6). – P.495-503.
116. Keller J., Nitschke J.B., Bhargava T. et al. Neuropsychological differentiation of depression and anxiety // *Journal of Abnormal Psychology.* - 2000. – Vol. 109(1). – P.3-10.

117. Kemp A.H., Griffiths K., Felgham K.L. et al. Disorder specificity despite comorbidity: resting EEG alpha asymmetry in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder // Biological Psychiatry. - 2010. – Vol. 85(2). – P.350-4.
118. Kimpton J. The brain derived neurotrophic factor and influences of stress in depression // Psychiatr Danub. – 2012. – Vol. 24(Suppl 1). – P.169-71.
119. Kobayashi M., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology // Lancet Neurology. – 2003. - Vol.2. – P.145–56.
120. Koolschijn P.C., van Haren N.E., Lensveld-Mulders G.J. et al. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies // Hum Brain Mapp. – 2009. – Vol. 30(11). – P.3719-35.
121. Krishnan V., Nestler E.J. The molecular neurobiology of depression // Nature. – 2008. – Vol. 455(7215). – P.894-902.
122. Kropotov I.D., Pronina M.V., Poliakov I.I. et al. Functional biomarkers in the diagnostics of mental disorders: cognitive event-related potentials // Fiziol Cheloveka. – 2013. – Vol. 39(1). – P.14-25.
123. Kropotov J.D., Ponomarev V.A., Hollup S. et al. Dissociating Action Inhibition, Conflict Monitoring and Sensory Mismatch Into Independent Components of Event Related Potentials in GO/NOGO Task // Neuroimage. - 2011. - Vol. 57. - P.565.
124. Kumar A., Miller D. Neuroimaging in late-life mood disorders // Clin Neurosci. – 1997. – Vol. 4(1). – P.8-15.
125. Le Doux J.E. Emotion circuits in the brain // Annu Rev Neurosci. - 2000. – Vol. 23. – P.155-84.
126. Lee T.W., Yu Y.W., Chen M.C. et al. Cortical mechanisms of the symptomatology in major depressive disorder: a resting EEG study // J Affect Disord. – 2011. – Vol. 131(1-3). – P.243-50.
127. Lehmann L. S. Depersonalization // Amer. J. Psych. – 1974. – Vol. 131, № 11. – P. 1221-1224.

128. Leonard B.E. Evidence for a biochemical lesion in depression // J Clin Psychiatry. – 2000. – Vol. 61 (Suppl 6). – P.12-7.
129. Linden D.E. The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? // Neuroscientist. – 2005. – Vol. 11(6). – P.563-76.
130. Luykx J.J., Laban K.G., van den Heuvel M.P. et al. Region and state specific glutamate downregulation in major depressive disorder: a meta-analysis of (1)H-MRS findings // Neurosci Biobehav Rev. – 2012. – Vol. 36(1). – P.198-205.
131. Lyoo I.K., Hwang J., Sim M et al. Advances in magnetic resonance imaging methods for the evaluation of bipolar disorder // CNS Spectr. – 2006. – Vol. 11(4). – P.269-80.
132. MacQueen G.M., Campbell S., McEwen B.S. et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2003. – Vol. 100. – P.1387–1392.
133. Maletic V., Robinson M., Oakes T. et al. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings // Int J Clin Pract. – 2007. – Vol. 61(12). – P.2030-40.
134. Malynn S., Campos-Torres A., Moynagh P et al. The pro-inflammatory cytokine TNF- α regulates the activity and expression of the serotonin transporter (SERT) in astrocytes // Neurochem Res. – 2013. – Vol. 38(4). – P.694-704.
135. Mann J.J. The serotonergic system in mood disorders and suicidal behaviour // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2013. – Vol. 368(1615). - 20120537.
136. Mayberg H.S. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective // Neuroimaging Clin N Am. – 2003. – Vol. 13(4). – P.805-15.
137. McCarthy G., Luby M., Gore J., Goldman-Rakic P. Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI // Journal of Neurophysiology. – 1997. – V. 77. – P. 1630–1634.

138. Menon V., Ford J. M., Lim K. O., Glover G. H., Pfefferbaum A. Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporalparietal cortex activation during target detection // NeuroReport. – 1997. – V. 8. – P. 3029–3037.
139. Molendijk M.L., Spinhoven P., Polak M. et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484) // Mol Psychiatry. – 2013. - [Epub ahead of print].
140. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // Brit.J.Psychiat. 1979. Vol. 134. P. 382-389
141. Murray C.J., Lopez A.D. Evidence-based health policy - lessons from the Global Burden of Disease Study // Science. – 1996. – Vol. 274(5288). – P.740–743.
142. Narushima K., Kosier J.T., Robinson R.G. A reappraisal of poststroke depression, intra- and inter-hemispheric lesion location using meta-analysis // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. – 2003. – Vol. 15. – P. 422-430.
143. Neumeister A. et al. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects // Biol Psychiatry. – 2005. – Vol. 57. – P.935–7.
144. Niesler B., Kapeller J., Hammer C. et al. Serotonin type 3 receptor genes: HTR3A, B, C, D, E // Pharmacogenomics. – 2008. – Vol. 9. – P.501–504.
145. Nutt D.J. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment // J Clin Psychiatry. – 2006. – Vol.67 (Suppl 6). – P.3-8.
146. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. // Proc Natl Acad Sci USA. - 1998. – Vol.95. – P.290–295.
147. Palazidou E. The neurobiology of depression // Br Med Bull. – 2012. – Vol. 101. – P.127-45.
148. Pandey G.N., Dwivedi Y., Pandey S.C. et al. Protein kinase C in the postmortem brain of teenage suicide victims // Neurosci Lett. - 1997. – Vol. 228(2). – P.111–114.

149. Pascual-Marqui R.D. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details // Methods Find Exp Clin Pharmacol. – 2002. – Vol. 24 (Suppl D). – P.5-12.
150. Pickering M., O'Connor J.J. Pro-inflammatory cytokines and their effects in the dentate gyrus // Prog Brain Res. – 2007. – Vol. 163. – P.339–54.
151. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b // Clin Neurophysiol. – 2007. – Vol. 118(10). – P.2128-48.
152. Pollak Y., Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for ‘depression due to a general medical condition’, immunotherapy and antidepressive treatment // Int J Neuropsychopharmacol. – 2002. – Vol. 5. – P.389–99.
153. Ray R.D., Zald D.H. Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex // Neurosci Biobehav Rev. – 2012. – Vol. 36(1). – P.479-501.
154. Rive M.M., van Rooijen G., Veltman D.J. et al. Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies // Neurosci Biobehav Rev. – 2013. – Vol. 7634(13). - 00189-9.
155. Roberts L.E., Rau H., Lutzenberger W. et al. Mapping P300 waves onto inhibition: Go/No-Go discrimination // Electroencephal Clin Neurophysiol. – 1994. – Vol. 92. – P.44–55.
156. Rodríguez M.R., Nuevo R., Chatterji S. et al. Definitions and factors associated with subthreshold depressive conditions: a systematic review // BMC Psychiatry. – 2012. – Vol. 12. – P.181-187.
157. Roxo M.R., Franceschini P.R., Zubaran C. et al. The limbic system conception and its historical evolution // ScientificWorld Journal. - 2011. – Vol. 11. – P.2428-41.
158. Saletu B., Anderer P., Saletu-Zyhlarz G.M. EEG topography and tomography (LORETA) in diagnosis and pharmacotherapy of depression // Clin EEG Neurosci. – 2010. – Vol. 41(4). – P.203-10.

159. Sand T., Kvaløy M.B., Wader T. et al. Evoked potential tests in clinical diagnosis // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2013. – Vol. 133(9). – P.960-5.
160. Sargent P.A., Kjaer K.H., Bench C.J. et al. Brain serotonin1A receptor binding measured by positron emission tomography with $[^{11}\text{C}]$ WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment // *Arch Gen Psychiatry.* – 2000. – Vol. 57. – P.174–180.
161. Savitz J., Lucki I., Drevets W.C. 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder // *Prog Neurobiol.* – 2009. – Vol. 88(1). – P.17-31.
162. Savitz J.B., Drevets W.C. Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates // *Neuroscience.* – 2009. – Vol. 164(1). – P.300-30.
163. Savitz J.B., Drevets W.C. Neuroreceptor imaging in depression // *Neurobiol Dis.* – 2013. – Vol. 52. – P.49-65.
164. Segrave R.A., Cooper N.R., Thomson R.H. et al. Individualized alpha activity and frontal asymmetry in major depression // *Clinical EEG and Neuroscience.* – 2011. – Vol. 42(1). – P.45-52.
165. Sheline Y.I., Barch D.M., Donnelly J.M. et al. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study // *Biol Psychiatry.* – 2001. – Vol. 50. – P.651–658.
166. Sheline Y.I., Price J.L., Vaishnavi S.N. et al. Regional white matter hyperintensity burden in automated segmentation distinguishes late-life depressed subjects from comparison subjects matched for vascular risk factors // *Am J Psychiatry.* – 2008. – Vol. 165. – P.524–532.
167. Sheline Y.I., Wang P.W., Gado M.H. et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1996. – Vol. 93. – P.3908–3913.
168. Shelton R.C. The molecular neurobiology of depression // *Psychiatr Clin North Am.* – 2007. – Vol. 30(1). – P.1-11.

169. Shieh P.B., Hu S.C., Bobb K. et al. Identification of a signaling pathway involved in calcium regulation of BDNF expression // *Neuron*. - 1998. – Vol. 20(4). – P.727–740.
170. Shirayama Y., Chen A.C., Nakagawa S. et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression // *J Neurosci*. – 2002. – Vol. 22. – P.3251–3261.
171. Shrestha S., Hirvonen J., Hines C.S. et al. Serotonin-1A receptors in major depression quantified using PET: controversies, confounds, and recommendations // *Neuroimage*. – 2012. – Vol. 59(4). – P.3243-51.
172. Singh R., Shukla R., Dalal P.K. et al. P 300 event related potential in depression. // *Indian J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 42(4). – P.402-9.
173. Smit D.J.A., Posthuma D., Boomsma D.I. et al. The relation between frontal EEG asymmetry and the risk for anxiety and depression // *Biological Psychology*. – 2007. – Vol. 74. – P.26–33.
174. Sobocki P., Jönsson B., Angst J. et al. Cost of depression in Europe // *J Ment Health Policy Econ*. – 2006. – Vol. 9(2). – P.87-98.
175. Song C., Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35(3). – P.760-8.
176. Stewart J.L., Bismark A.W., Towers D.N. et al. Resting frontal EEG asymmetry as an endophenotype for depression risk: sex-specific patterns of frontal brain asymmetry // *J Abnorm Psychol*. – 2010. – Vol. 119(3). – P.502-12.
177. Stockmeier C.A., Mahajan G.J., Konick L.C. et al. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression // *Biol Psychiatry*. - 2004. – Vol. 56. – P.640–650.
178. Stone J.V. Independent component analysis: an introduction // *Trends Cogn Sci*. – 2002. – Vol. 6(2). – P.59-64.
179. Sumich A.L., Kumari V., Heasman B.C. et al. Abnormal asymmetry of N200 and P300 event-related potentials in subclinical depression // *J Affect Disord*. – 2006. – Vol. 92(2-3). – P.171-83.

180. Tomarken A.J., Davidson R.J., Wheeler R.E. et al. Individual differences in anterior brain asymmetry and fundamental dimensions of emotion // Journal of Personality and Social Psychology. - 1992. – Vol. 62(4). – P.676-87.
181. Toth M. 5-HT1A receptor knockout mouse as a genetic model of anxiety // Eur J Pharmacol. – 2003. – Vol. 463. – P.177–184.
182. Uhart M., Wand G.S. Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research // Addict Biol. – 2009. – Vol. 14(1). – P.43-64.
183. Urretavizcaya M., Moreno I., Benlloch L. et al. Auditory event-related potentials in 50 melancholic patients: increased N100, N200 and P300 latencies and diminished P300 amplitude // J Affect Disord. – 2003. – Vol. 74(3). – P.293-7.
184. Vallières L., Campbell I.L., Gage F.H. et al. Reduced hippocampal neurogenesis in adult transgenic mice with chronic astrocytic production of interleukin-6 // J Neurosci. – 2002. – Vol. 22(2). – P.486-92.
185. Vanderhasselt M.A., De Raedt R., Dillon D.G. et al. Decreased cognitive control in response to negative information in patients with remitted depression: an event-related potential study // J Psychiatry Neurosci. – 2012. – Vol. 37(4). – P.250-8.
186. Vattakatuchery J.J., Rickards H., Cavanna A.E. Pathogenic mechanisms of depression in multiple sclerosis // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. – 2011. – Vol. 23(3). – P.261-76.
187. Volpe U., Mucci A., Bucci P. et al. The cortical generators of P3a and P3b: a LORETA study // Brain Res Bull. – 2007. – Vol. 73(4-6). – P.220-30.
188. Vuga M., Fox N.A., Cohn J.F. et al. Long-term stability of frontal electroencephalographic asymmetry in adults with a history of depression and controls // Int J Psychophysiol. – 2006. – Vol. 59(2). – P.107-15.
189. Vythilingam M., Heim C., Newport J. et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression // Am J Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – P.2072–2080.

190. Weisenbach S.L., Boore L.A., Kales H.C. Depression and cognitive impairment in older adults // Curr Psychiatry Rep. – 2012. – Vol. 14(4). – P.280-8.
191. West R., Alain C. Effects of task context and fluctuations of attention on neural activity supporting performance of the Stroop task // Brain Res. - 2000. – Vol. 873. – P.102–11.
192. Wheeler R.E., Davidson R.J., Tomarken A.J. Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: a biological substrate of affective style // Psychophysiology. – 1993. – Vol. 30(1). – P. 82-9.
193. Wong M.L., Kling M.A., Munson P.J. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features:relation to hypercortisolism and corticotrophin-releasing hormone // PNAS – 2000. – Vol. 97. – P.325–330.
194. World Health Organisation. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organisation; 1992.
195. Wronka E., Kaiser J., Coenen A.M. Neural generators of the auditory evoked potential components P3a and P3b // Acta Neurobiol Exp (Wars). – 2012. – Vol. 72(1). – P.51-64.
196. Zhang B.W., Zhao L., Xu J. Electrophysiological activity underlying inhibitory control processes in late-life depression: a Go/Nogo study // Neurosci Lett. – 2007. – Vol. 419(3). – P.225-30.
197. Zhao X., Huang Y., Li J. et al. Association between the 5-HT1A receptor gene polymorphism (rs6295) and antidepressants: a meta-analysis // Int Clin Psychopharmacol. – 2012. – Vol. 27(6). – P.314-20.
198. Zorner B. et al. Forebrain-specific trkB-receptor knockout mice: behaviorally more hyperactive than ‘depressive’ // Biol Psychiatry. - 2003. – Vol. 54. – P.972–982.

199. Zunszain P.A., Anacker C., Cattaneo A. et al. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2011. – Vol. 35(3). – P.722-9.