

На правах рукописи

ШАМАЕВА ТАТЬЯНА ФЕДОРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ГОЛОВНОГО МОЗГА ЛИЦ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМ
СИНДРОМОМ И ЕЁ ДИНАМИКА ПОД ВЛИЯНИЕМ
АДАПТИВНОЙ САМОРЕГУЛЯЦИИ**

03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ- 2020

Работа выполнена в Физиологическом отделе им. И.П. Павлова
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Институт экспериментальной медицины»

Научные руководители: **Клименко Виктор Матвеевич**, доктор
медицинских наук, профессор

Поляков Юрий Израилевич, доктор
медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Александров Александр Алексеевич**,
доктор биологических наук, профессор,
заведующий кафедрой высшей нервной
деятельности и психофизиологии
Биологического факультета ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный
университет»

Лытаев Сергей Александрович, доктор
медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ
ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки «Институт эволюционной
физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук»

Защита диссертации состоится « » 2020 г. в часов на заседании
Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций
(Д 002.020.01) при Институте физиологии им. И.П. Павлова Российской
академии наук (199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института физиологии
им. И.П. Павлова Российской академии наук (Санкт-Петербург, наб.
Макарова, д.6) и на сайте <http://www.infran.ru/>

Автореферат разослан « » _____ 2020 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета
доктор биологических наук

Ордян Наталья Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. По данным ВОЗ более 300 миллионов человек страдают тревожно-депрессивными расстройствами, из них около 800 тысяч ежегодно погибают в результате самоубийства в возрасте 15-29 лет (WHO, 2017). С каждым годом увеличивается количество исследований, посвященных изучению особенностей биоэлектрической активности головного мозга у лиц с тревожно-депрессивными расстройствами. На сегодняшний день был выявлен ряд параметров ЭЭГ, изменения которых наблюдались у лиц с такими заболеваниями, но полученные данные зачастую разнородны и противоречивы (Carvalho et al., 2011; Tas et al., 2015; Kropotov, 2016; Fitzgerald, Watson, 2018). Одной из возможных причин может быть то, что многие исследования были посвящены поиску общих нейрофизиологических особенностей, характерных для всех клинических вариантов депрессий, без учета этиологической и синдромальной классификации. Согласно этиологическому принципу депрессию разделяют на реактивную и эндогенную. Сильные отрицательные эмоции в ответ на воздействие факторов внешней среды могут создавать условия для формирования реактивной или психогенной депрессии. В настоящее время наиболее изучены нейрхимические, нейроанатомические и нейрофизиологические изменения при реактивной депрессии, поскольку этот вид депрессии можно моделировать с использованием лабораторных животных (Воронина, Гарибова и др., 2017). Эндогенная депрессия может развиваться без провоцирующих факторов и видимых на то причин. Данные об особенностях мозговой активности у человека с депрессивным расстройством эндогенного генеза практически отсутствуют. Соответственно, поиск нейрофизиологических маркеров эндогенной депрессии является крайне актуальным.

Проблема верификации диагноза и адекватного лечения депрессии при выраженности и депрессивного и тревожного компонента (тревно-депрессивный синдром) занимает особое положение в клинической практике. Этот синдром является ведущим для всей группы аффективных расстройств (Tuger et al., 2003). Выявление характерных особенностей организации биопотенциалов коры головного мозга у людей, страдающих тревожно-депрессивным синдромом, может помочь в диагностике таких заболеваний, а также при выборе адекватной терапии.

Традиционным распространенным лечением депрессивных расстройств в настоящее время является использование антидепрессантов и

анксиолитиков, однако при сочетании тревоги и депрессии ответ на лечение менее эффективен, ремиссия не продолжительна, а социальная дезадаптация более выражена (Jeon, Han et al., 2017). В связи с этим при лечении тревожно-депрессивных расстройств все чаще прибегают к различным методам немедикаментозной терапии, которые способствуют ускорению процессов реабилитации пациентов.

Согласно данным Американского Национального исследования коморбидности почти у 60% лиц с тревожными расстройствами выявляется депрессия (Kessler et al., 2003). За последние десятилетия при такой распространенности аффективных расстройств, метод адаптивной саморегуляции, также известный как метод ЭЭГ-обратной связи или биоуправления, все чаще используется в виде дополнительной терапевтической методики, помимо медикаментозного лечения и физиотерапии. Метод ЭЭГ-обратной связи позволяет человеку с помощью специальных приборов, регистрирующих биоэлектрическую активность головного мозга, научиться контролировать процессы, которые обуславливают динамику электрофизиологических показателей мозговой активности, путем «обратного возврата» значений физиологических параметров в доступной форме (в виде аудио- и видео-информации). В качестве источника сигнала обратной связи могут быть использованы различные параметры ЭЭГ головного мозга. Совокупность этих параметров и локализация электродов на поверхности головы человека служит основанием для формирования протокола адаптивной саморегуляции, в результате применения которого и происходит терапия.

Разработка протокола биоуправления на основе выявленных различий организации ЭЭГ лиц с тревожно-депрессивным синдромом с учетом индивидуальных особенностей позволит повысить качество оказываемой терапевтической помощи при таких заболеваниях.

Цель исследования:

выявление особенностей биоэлектрической активности мозга лиц с тревожно-депрессивным синдромом и оценка их изменений под влиянием применения курса ЭЭГ-адаптивной саморегуляции.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности спектральных характеристик ЭЭГ лиц с тревожно-депрессивным синдромом по сравнению со здоровыми испытуемыми.

2. Исследовать динамику ЭЭГ показателей и клинических признаков тревоги и депрессии у лиц с тревожно-депрессивным синдромом после комплексного применения фармакотерапии с курсом биоуправления, а также, получавших только фармакотерапию.

3. Исследовать различия спектральных характеристик ЭЭГ лиц с тревожно-депрессивным синдромом после комплексного медикаментозного лечения с курсом адаптивной саморегуляции и практически здоровых испытуемых.

Научная новизна результатов. Впервые с помощью объективных электрофизиологических методов были выявлены характерные особенности мозговой активности лиц с тревожно-депрессивным синдромом эндогенного генеза. Представленные результаты могут способствовать снижению влияния субъективного фактора при верификации диагноза и назначению эффективной фармакотерапии.

Для коррекции психоэмоционального состояния лиц с примерно равной степенью выраженности тревоги и депрессии применен оригинальный протокол адаптивной саморегуляции для снижения возбуждения коры головного мозга, где в качестве сигнала обратной связи использовалась громкость предъявляемых музыкальных композиций размеренного ритма с успокаивающей мелодией. Громкость музыки менялась в зависимости от соотношения пороговых значений мощности индивидуального альфа-ритма и мощности высокочастотной активности бета-диапазона.

Впервые изучена реорганизация биопотенциалов по всей поверхности коры головного мозга у лиц с тревожно-депрессивной симптоматикой после комплексного применения фармакотерапии с курсом ЭЭГ-биоуправления по сравнению с пациентами, получавшими исключительно медикаментозную терапию, что позволило высказать предположение о восстановлении высокой пластичности нейродинамических процессов.

Научно-практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений об электрофизиологических особенностях тревожно-депрессивных расстройств, подтверждая существующие литературные данные о тесной взаимосвязи активации лобно-центрально-теменной зоны правого полушария и тревожного возбуждения.

Выявленные специфические особенности ритмов ЭЭГ у лиц с тревожно-депрессивным синдромом позволили разработать эффективный

протокол ЭЭГ-биоуправления для долговременного купирования симптомов тревоги и депрессии, сохраняющегося в течение 6-12 месяцев. Это дает возможность включить его в систему оказания медицинской помощи в качестве дополнительного немедикаментозного терапевтического метода в повседневной клинической практике нейрофизиологов, неврологов, психиатров и смежных с ними специалистов в научных организациях, медицинских учреждениях и высших учебных заведениях медицинского профиля.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для лиц с тревожно-депрессивным синдромом характерно повышение спектральной мощности высокочастотной активности в лобно-центральных отведениях и снижение мощности альфа-ритма в центрально-теменно-затылочных отведениях, что, скорее всего, отражает гиперактивацию коры этих областей мозга.

2. Изменения спектральной мощности биоэлектрической активности в сторону нормализации работы высших интегративных систем головного мозга после курса адаптивной саморегуляции указывают на восстановление высокого уровня нейропластичности у лиц с тревожно-депрессивным синдромом эндогенного генеза, что может быть учтено при решении вопросов использования функциональных методов терапии.

3. Динамика психологических и нейрофизиологических показателей у лиц с тревожно-депрессивным синдромом свидетельствует о более высокой эффективности комплексного применения фармакотерапии с курсом адаптивной саморегуляции, чем исключительно фармакотерапия.

Личный вклад автора заключается в постановке цели и задач исследования, оценке их научной и практической значимости, планировании исследования и разработке его дизайна, непосредственном участии в организации работы, получении исходных данных, обработке и анализе полученных результатов, проведении статистической обработки данных, анализе отечественной и зарубежной литературы, формулировании выводов, подготовке научных публикаций, написании диссертации и автореферата.

Автор благодарит сотрудников отделения психиатрии Санкт-Петербургского государственного казенного учреждения здравоохранения «Психиатрической больницы Святого Николая Чудотворца» и врачей медицинского центра «Династия» за помощь в виде отбора испытуемых с тревожно-депрессивным синдромом и проведении клинико-

психопатологического исследования испытуемых, ценных советов, замечаний и поддержки.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования и разработанный протокол адаптивной саморегуляции внедрены в диагностический и терапевтический процесс медицинского центра «Династия» и СПб ГКУЗ «Психиатрической больницы Святого Николая Чудотворца» (г. Санкт-Петербург).

Апробация диссертационной работы проведена на международных, всероссийских и региональных конференциях, съездах и научных форумах, среди которых: XVIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых, секция «Биология» (Россия, Москва, 2011); Всероссийская молодежная конференция-школа «Нейробиология интегративных функций мозга» (Россия, Санкт-Петербург, 2011); XVIII Международный форум «Российский промышленник» и VII Петербургский международный инновационный форум (Россия, Санкт-Петербург, 2014); II Научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Россия, Санкт-Петербург, 2014); XII Всероссийская школа молодых психиатров «Суздаль-2015» (Россия, Суздаль, 2015); IX Научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Россия, Санкт-Петербург, 2016); XIII Всероссийская Школа молодых психиатров "Суздаль-2017" (Россия, Суздаль, 2017); V научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Россия, Санкт-Петербург, 2018); Междисциплинарная летняя школа по биоуправлению и прикладным нейротехнологиям (Россия, Санкт-Петербург, 2019).

Апробация диссертации состоялась 26.06.2019 на заседании физиологического отдела имени И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ (из них 2 публикации в изданиях, индексируемых в международной базе цитирования Scopus, 2 публикации в рекомендованных ВАК изданиях), получен патент на изобретение.

Структура и объем диссертации: диссертация изложена на 150 страницах, состоит из 4 основных глав, введения, заключения, выводов, списка сокращений и списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 10 таблицами. Список использованной литературы включает 229 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методы исследования

Исследование было проведено с соблюдением общепринятых современных норм биомедицинской этики и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «ИЭМ» (выписка из протокола № 3/16 от 20.10.2016 г.). Отбор пациентов и клинико-психопатологическое исследование выполнялось сертифицированными врачами-психиатрами СПб ГКУЗ «Психиатрической больницы Святого Николая Чудотворца» и медицинского центра «Династия» под руководством Полякова Ю.И., д.м.н., Заслуженного врача РФ, психиатра высшей категории, ведущего научного сотрудника лаборатории нейробиологии программирования действий ФГБУН Института мозга человека им. И.П. Бехтерева РАН. Все испытуемые давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку их персональных данных.

Для достижения поставленной цели было выполнено два взаимосвязанных исследования. В первой части работы (предварительное исследование) приняли участие 64 пациента с тревожно-депрессивным синдромом разных возрастных групп, у которых была проведена регистрация ЭЭГ в состоянии покоя. Спектральный анализ ЭЭГ-данных проводился в сравнении с показателями ЭЭГ группы практически здоровых испытуемых соответствующего возраста, отобранной из нормативной базы NBI Database. Благодаря полученным результатам, были выявлены особенности спектров мощности ЭЭГ, характерные для лиц с тревожно-депрессивным синдромом. На их основе был разработан протокол адаптивной саморегуляции для коррекции психоэмоционального состояния испытуемых с тревожно-депрессивной симптоматикой, который был применен во второй части работы (основное исследование). В основной части исследования принял участие 41 пациент с тревожно-депрессивным синдромом, которые были распределены в исследовательскую и контрольную группы. У испытуемых исследовательской группы было проведено 10-14 сеансов адаптивной саморегуляции в сочетании с фармакотерапией. У испытуемых контрольной группы было применено только фармакологическое лечение. В соответствии с задачами исследования была изучена динамика изменений электрофизиологических и психологических показателей у испытуемых исследовательской группы при комплексном лечении фармакотерапией с методом биоуправления и у испытуемых контрольной группы, лечившихся исключительно фармакотерапией.

Диагноз и тяжесть депрессивного эпизода определялись с помощью клинико-психопатологического метода согласно критериям МКБ-10. По синдромальному признаку, согласно классификации Нуллера Ю.Л., Михаленко И.Н. (1988), у всех пациентов выделен тревожно-депрессивный синдром.

Для оценки тяжести депрессии использовалась стандартизированная объективная шкала Монтгомери-Асберг (Montgomery, Asberg, 1979). Для оценки выраженности тревоги в структуре психопатологического синдрома использовалась клиническая рейтинговая шкала тревоги Гамильтона (Hamilton, 1960). В основном исследовании кроме шкалы депрессии Монтгомери-Асберг и шкалы тревоги Гамильтона была добавлена госпитальная шкала тревоги и депрессии для субъективной оценки выраженности тревоги и депрессии у испытуемых.

Испытуемые (предварительное исследование)

В предварительном исследовании приняли участие 64 пациента в возрасте от 18 до 76 лет: 24 пациента с диагнозом - биполярное аффективное расстройство, текущий депрессивный эпизод (F31.3), 27 пациентов с диагнозом – рекуррентное депрессивное расстройство, текущий депрессивный эпизод (F 33.0, F33.1, F33.2) и 13 пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством (F41.2). В качестве контрольной группы испытуемых использовалась нормативная база данных HVI Database.

В исследуемой группе по шкале Монтгомери-Асберг у 12 испытуемых уровень депрессивного расстройства соответствовал малому депрессивному эпизоду, у 43 испытуемых – умеренному депрессивному эпизоду, у 9 испытуемых – большому депрессивному эпизоду. По шкале тревоги Гамильтона у 17 человек выявлена легкая степень тревоги, у 34 человек – средняя степень выраженности тревожного компонента, у 13 человек была выявлена тяжелая тревога.

Испытуемые, которые были включены в предварительное исследование, находились на медикаментозном лечении антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – 32 человека, группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) – 6 человек, группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина (СИОЗСНиД) – 12 человек, группы трициклических антидепрессантов (ТЦА) – 14 человек. Из них 42 пациента принимали препараты из группы анксиолитиков, 9 человек принимали нейролептики помимо антидепрессантов.

Поскольку у всех обследованных пациентов выявлен тревожно-

депрессивный синдром, испытуемые были объединены в единую группу согласно психопатологической картине, и разделены на две группы по возрасту с целью более корректного сравнения с нормативной базой данных. В первую группу испытуемых вошли 29 человек в возрасте от 18 до 39 лет (6 мужчин, 23 женщины), во вторую группу вошли 35 человек в возрасте от 40 до 76 лет (12 мужчин, 23 женщины). Группу практически здоровых испытуемых составили 96 человек в возрасте от 18 до 39 лет (24 мужчин, 72 женщины) и 98 человек в возрасте от 40 до 76 лет (31 мужчина, 67 женщин).

Испытуемые (основное исследование)

В основном исследовании принял участие 41 пациент в возрасте от 18 до 66 лет (12 мужчин, 29 женщин). У 17 пациентов был диагностирован текущий депрессивный эпизод в рамках биполярного аффективного расстройства (F31.3), у 15 пациентов – текущий депрессивный эпизод в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (F 33.0, F33.1, F33.2), у 9 пациентов – смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2). Критерием отбора для включения пациентов в исследование являлось наличие тревожно-депрессивного синдрома легкой и средней степени тяжести.

Все испытуемые были на фармакологическом лечении не менее трех-четырех недель до включения в исследование. 23 человека принимали антидепрессанты из группы СИОЗС, 6 – из группы СИОЗСНиД, 7 из группы антагонистов/ингибиторов обратного захвата серотонина (АИОЗС), 5 – из группы ТЦА. Кроме того, 11 человек принимали анксиолитики, 7 человек принимали нейролептики и 3 человека принимали ноотропные препараты помимо антидепрессантов.

Для проверки эффективности протокола адаптивной саморегуляции, разработанного благодаря результатам предварительного исследования, испытуемые случайным образом были распределены в исследовательскую и контрольную группы. В исследовательскую группу был принят 21 человек в возрасте от 19 до 66 лет (6 мужчин, 15 женщин), которым проводилось психологическое тестирование и регистрация ЭЭГ в состоянии покоя до и после 10-14 терапевтических сеансов методом адаптивной саморегуляции. Фармакологическое лечение во время тренингов не отменялось.

В контрольной группе участвовало 20 человек в возрасте от 18 до 64 лет (6 мужчин, 14 женщин). Психологическое тестирование и регистрация ЭЭГ в состоянии покоя осуществлялись после первичного осмотра, а также через 4-5 недель, в течение которых пациенты продолжали

фармакологическое лечение. Пациентам контрольной группы терапия методом адаптивной саморегуляции не проводилась.

Согласно результатам тестирования, при первичном осмотре испытуемых обеих групп по шкале Монтгомери-Асберг у 30 человек выявлена легкая депрессия, у 11 человек – умеренная депрессия. По шкале тревоги Гамильтона у 14 испытуемых определена легкая степень тревоги, у 7 испытуемых – средняя степень тревоги. По госпитальной шкале тревоги и депрессии у 5 испытуемых в начале исследования выявлена выраженная тревога и депрессия, у остальных 36 испытуемых показатели соответствовали клинически выраженной тревоге и депрессии.

Регистрация ЭЭГ

Регистрация ЭЭГ проводилась в состоянии покоя (по 3 минуты с открытыми и закрытыми глазами) с помощью аппаратно-программного комплекса «Мицар-201» (ООО «Мицар», Санкт-Петербург), 19-канальной электродной шапки производства ElectroCap (ElectroCap, Eaton, Ohio, USA) и компьютерной программы WinEEG (автор В.А. Пономарев). Биоэлектрическая активность мозга регистрировалась по Международной системе 10-20 в 19 отведениях. В качестве референтных использовался объединенный ушной референт, заземляющий электрод – в отведении Frz. Сопротивление электродов не превышало 5 кОм. Полоса пропускания составляла диапазон частот от 0,53 Гц до 30 Гц, режекторный фильтр – 45-55 Гц, частота дискретизации ЭЭГ – 250 Гц. Полученные ЭЭГ-данные перед обработкой были переведены в общий средний монтаж.

Обработка данных

Режекция помехи от влияния электроокулограммы и электромиограммы осуществлялась посредством обнуления независимых компонент ЭЭГ, соответствующих артефактным сигналам (James, Hesse, 2005). Кроме того, было проведено автоматическое удаление высокоамплитудных артефактов (более 150 мкВ), что позволило улучшить качество полученных данных для дальнейшего анализа.

В предварительном исследовании спектральный анализ ЭЭГ был проведен методом быстрого преобразования Фурье в диапазоне частот от 4 до 40 Гц. Количественные оценки спектральной мощности ЭЭГ проводились в стандартных частотных диапазонах: тета (4-8 Гц), альфа (8-13 Гц), бета-1 (13-20 Гц), бета-2 (20-30 Гц), гамма (30-40 Гц).

В основном исследовании количественные оценки спектральной мощности ЭЭГ проводились в частотных диапазонах альфа (8-13 Гц), бета-1 (13-20 Гц) и бета-2 (20-30 Гц), а также в индивидуальных частотных

диапазонах альфа-ритма, определяемых для каждого испытуемого. Статистический анализ был рассчитан для логарифмов мощности ЭЭГ в указанных диапазонах частот 19 каналов в каждой группе испытуемых при открытых и закрытых глазах. Использовался однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ с попарными апостериорными сравнениями групповых средних по критерию HSD Тьюки.

Протокол адаптивной саморегуляции

Сеансы биоуправления были проведены с помощью электроэнцефалографа Мицар-201. Цифровые данные ЭЭГ-сигнала передавались в программу BrainTuner, предназначенную для проведения процедуры адаптивной саморегуляции. В программе в режиме реального времени производился анализ параметров ЭЭГ-сигнала и формировался соответствующий стимул посредством изменения громкости проигрываемой музыки.

Анализ параметров заключался в определении спектральной мощности ЭЭГ в альфа- и бета-диапазоне при помощи полосового фильтра с дискретным преобразованием Фурье. Диапазон частот альфа-ритма был вычислен индивидуально для каждого испытуемого путем сравнения спектров мощности ЭЭГ при открытых и закрытых глазах в теменно-затылочных отведениях. Частотный диапазон бета-1 составлял 13-20 Гц, бета-2 – 20-30 Гц.

Значение предъявляемого параметра ЭЭГ-обратной связи было вычислено в виде разницы отношений спектральной мощности ЭЭГ альфа-ритма к мощности бета-активности в текущий момент и при фоновой записи. Среднее значение соотношения спектральной мощности в диапазонах альфа и бета, вычисленное во время регистрации фоновой ЭЭГ, приравнивалось к единице. Соответственно, при снижении мощности ЭЭГ альфа-ритма по отношению к мощности бета-активности ниже 75% от пороговых значений громкость предъявляемой музыки уменьшалась и полностью пропадала ниже 25%. При увеличении спектральных показателей альфа-ритма по отношению к мощности бета-активности выше 75% громкость музыки оставалась на постоянном уровне. Процентные соотношения были подобраны экспериментально в процессе предварительных исследований и являются оптимальными для тренировок адаптивной саморегуляции.

В протоколе адаптивной саморегуляции использовались отведения Cz, Oz и референтные ушные электроды A1 и A2. Заземляющий электрод располагался за левым ухом в области сосцевидного отростка.

РЕЗУЛЬТАТЫ и ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительное исследование

Количественные параметры ЭЭГ лиц с тревожно-депрессивным синдромом разных возрастных групп. У испытуемых с тревожно-депрессивным синдромом в возрасте от 18 до 39 лет по сравнению с группой практически здоровых испытуемых при закрытых глазах были выявлены статистически значимо меньшие значения спектральной мощности альфа-ритма в центрально-теменно-затылочных отведениях и большие значения высокочастотной активности в диапазонах бета-2 и гамма в лобно-центральной области (Рисунок 1а).

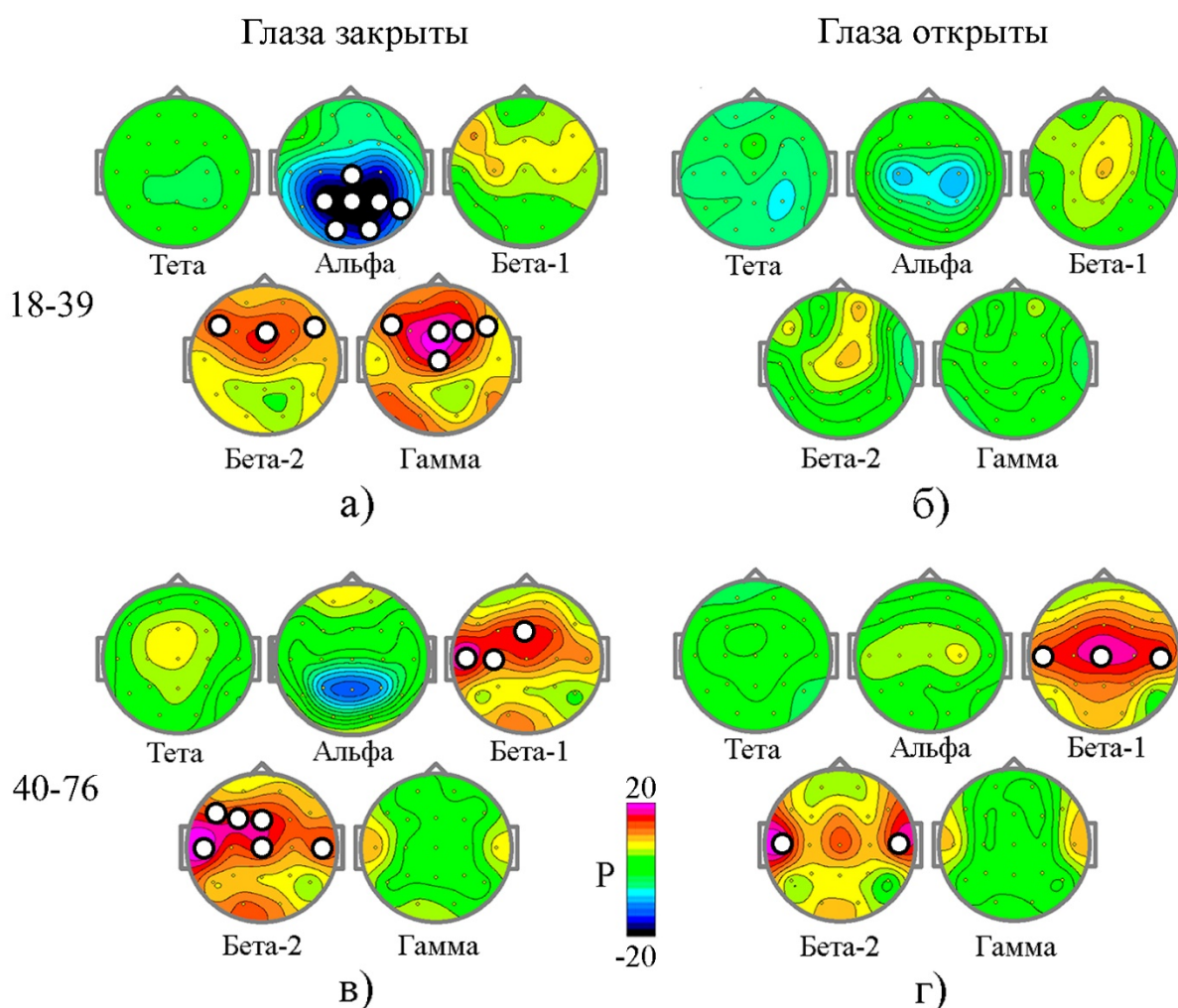


Рисунок 1. Топограммы различий мощности спектральных диапазонов ЭЭГ между группами испытуемых с тревожно-депрессивным синдромом и практически здоровых испытуемых (синие регионы – меньшие значения мощности ЭЭГ у испытуемых по сравнению с нормой; красные регионы – большие значения мощности ЭЭГ у испытуемых по сравнению с нормой; \bigcirc – статистически значимые отличия; $p < 0.01$)

Достоверных отличий при сравнении спектральной мощности ЭЭГ испытуемых и нормы в возрасте 18-39 лет при открытых глазах обнаружено не было (Рисунок 1б).

Согласно литературным данным подобные изменения могут отражать процессы гипервозбуждения коры головного мозга (Tytler, Seivewright, 2003; Grin-Yatsenko, Vaas et al., 2009). Преобладание быстроволновой активности ЭЭГ у пациентов с депрессией может свидетельствовать о дефиците торможения подкорковых структур и наличии выраженной дисфункции срединных структур (Кичук, Петрова и др., 2015).

Похожие результаты были получены у испытуемых с тревожно-депрессивным синдромом в возрасте от 40 до 76 лет по сравнению с нормой. Достоверные отличия были выявлены в виде статистически значимо больших значений высокочастотной активности в лобно-центральных и височных областях при закрытых глазах (Рисунок 1в). При открытых глазах были выявлены достоверно большие значения спектральной мощности бета-диапазона в центральных и височных отведениях обоих полушарий (Рисунок 1г). Выявленные изменения, помимо гипервозбуждения префронтальной коры, могут свидетельствовать об усилении активации височных отделов коры, тесно связанных с эмоциогенными лимбическими структурами, что может отражать степень выраженности аффективного расстройства (Изнак А.Ф., Изнак Е.В., 2012).

На представленных топографических картах спектрального анализа ЭЭГ у испытуемых старшей возрастной группы при закрытых глазах по сравнению с показателями нормативной базы отмечается тенденция к снижению мощности альфа-ритма в теменных областях (Рисунок 1в). Отсутствие статистически значимых отличий в альфа-диапазоне может быть обусловлено возрастными особенностями реорганизации ЭЭГ. По ходу онтогенеза у людей от молодого до пожилого возраста выявлена достоверная тенденция к снижению мощности альфа-ритма в теменно-затылочных отведениях (Babiloni et al., 2006; Водолажский, 2009).

Объединяя полученные результаты, наибольшие изменения спектральной мощности у испытуемых с тревожно-депрессивным синдромом были выявлены в виде увеличения высокочастотной активности в лобно-

центральных отведениях и снижения мощности альфа-ритма в теменно-затылочных отведениях. Выявленные особенности ЭЭГ были использованы для разработки протокола адаптивной саморегуляции.

Для проведения тренингов адаптивной саморегуляции были выбраны отведения Cz и Oz, поскольку увеличение мощностных характеристик бета- и гамма-диапазона в префронтальной коре может быть связано с медикаментозным лечением (Бойцова, Данько, 2007). Было сделано предположение, что одновременное снижение мощности бета-активности и увеличение мощности альфа-ритма в отведениях Cz и Oz при закрытых глазах будет способствовать стабилизации работы ЦНС у испытуемых с тревожно-депрессивным синдромом вне зависимости от фармакотерапии.

В качестве сигнала обратной связи испытуемым предъявлялись классические музыкальные композиции размеренного ритма с учетом индивидуальных предпочтений, в которых громкость музыки зависела от соотношения мощности альфа- и бета-диапазонов. На описанный способ получен патент РФ на изобретение № 2678546 (заявка № 20171407557/14).

Основное исследование

Психологическое тестирование. Согласно результатам сравнения психологических показателей, только у испытуемых исследовательской группы, в которой испытуемым было назначено комплексное применение фармакотерапии с ЭЭГ-адаптивной саморегуляцией выявлены достоверные различия в виде снижения баллов в 2-2,5 раза по всем психометрическим шкалам и самоопроснику. У испытуемых контрольной группы, получавших исключительно фармакотерапию, статистически значимых изменений по шкалам через 4-5 недель получено не было. По шкале Монтгомери-Асберг уровень депрессии снизился только на 9%, в то время как по шкале Гамильтона уровень тревоги увеличился на 10% (Рисунок 2).

Усиление тревоги и слабый положительный ответ на назначенное фармакологическое лечение у испытуемых контрольной группы может быть признаком недостаточной терапевтической эффективности назначенного лечения. Кроме того, по литературным данным при коморбидности тревоги и депрессии начальное введение антидепрессанта часто усугубляет симптомы тревоги (Jeon, Won et al., 2017).

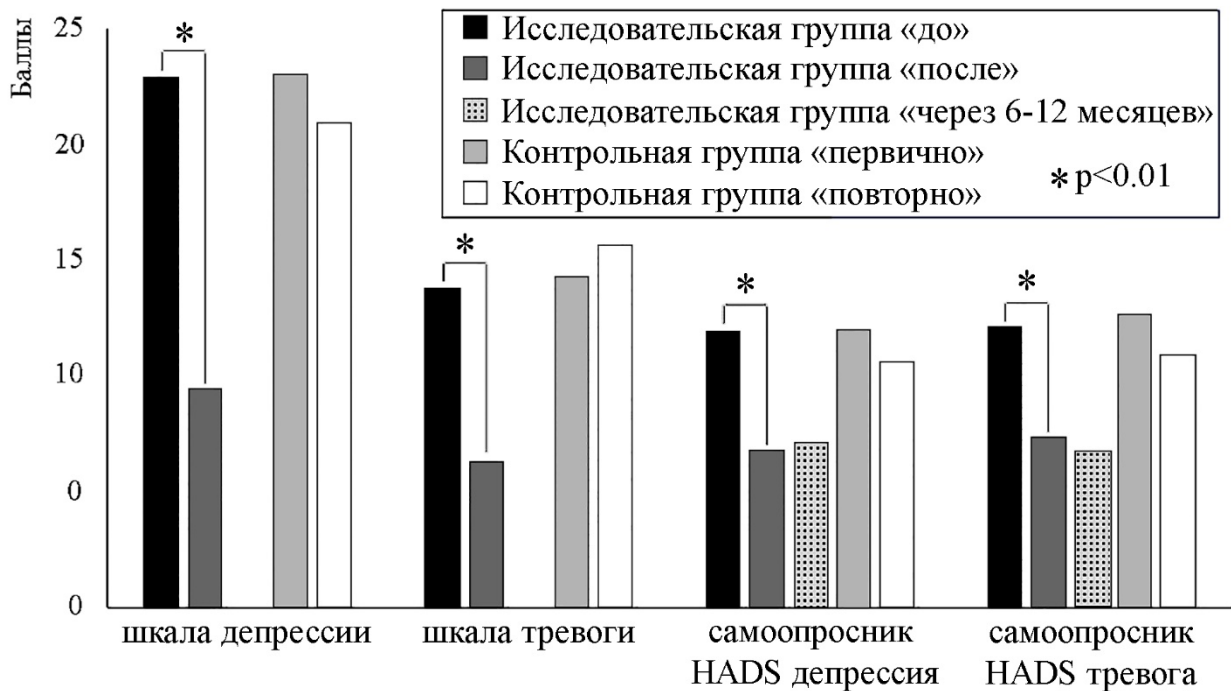


Рисунок 2. Динамика показателей уровня тревоги и депрессии по психометрическим шкалам Монтгомери-Асберг и Гамильтона и самоопроснику HADS (* – статистически значимые отличия; $p < 0,01$)

При повторном тестировании испытуемых исследовательской группы через шесть-двенадцать месяцев было показано, что положительная динамика снижения уровня депрессии и тревоги сохраняется. Стабильность результатов и медикаментозная ремиссия у испытуемых исследовательской группы свидетельствуют о том, что комплексное применение фармакотерапии с методом адаптивной саморегуляции более эффективно для коррекции тревожно-депрессивных состояний, чем исключительно фармакологическое лечение.

Количественные параметры ЭЭГ лиц с тревожно-депрессивным синдромом исследовательской и контрольной групп. При спектральном анализе мощности ЭЭГ до и после курса адаптивной саморегуляции были получены статистически значимые изменения у испытуемых исследовательской группы в правом полушарии. При закрытых глазах было выявлено статистически значимое увеличение мощности ЭЭГ в альфа-диапазоне в теменно-височных отведениях и снижение мощности ЭЭГ в бета-1-диапазоне в лобных, центральных и теменных отведениях правого полушария (Рисунок 3).

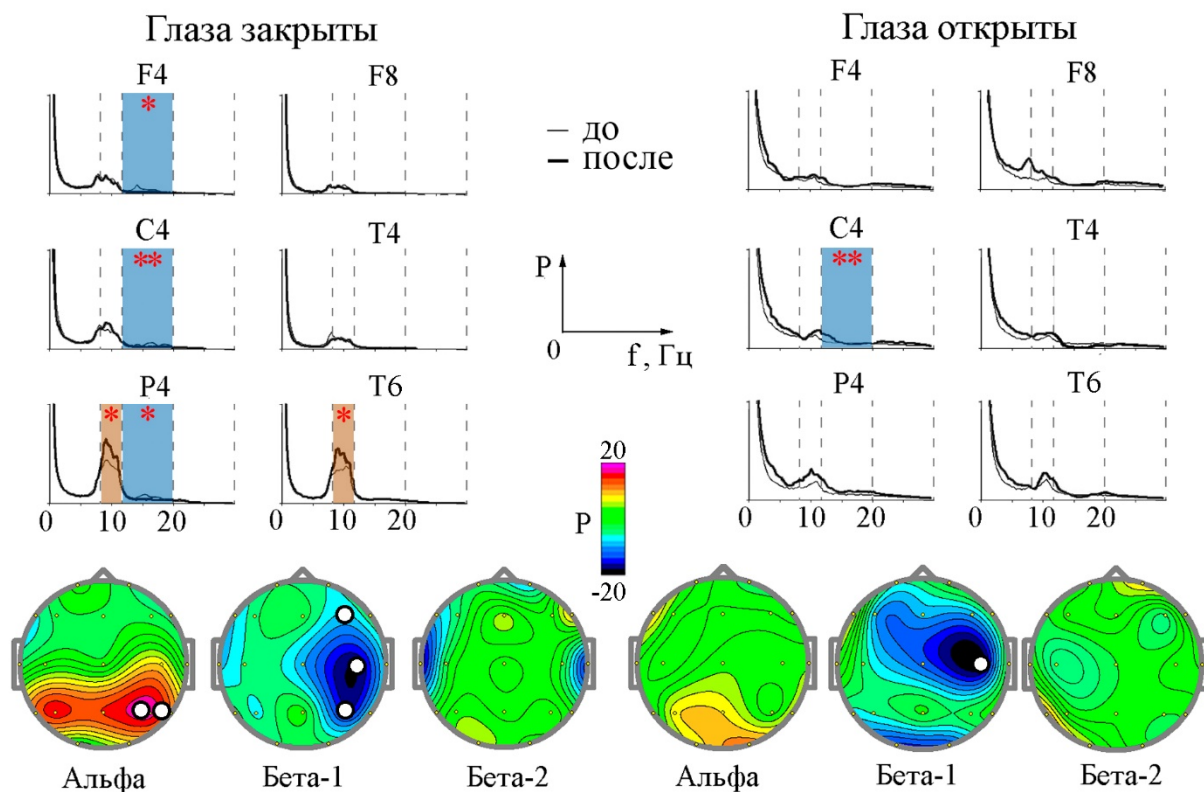


Рисунок 3. Групповые спектры мощности ЭЭГ испытуемых с тревожно-депрессивным синдромом исследовательской группы до и после курса адаптивной саморегуляции и топографическое распределение активности

(по оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц); вертикальные линии – границы заданных диапазонов частот альфа, бета-1 и бета-2; тонкая линия – спектр мощности ЭЭГ до курса; толстая линия – спектр мощности ЭЭГ после курса; синие регионы – меньшие значения мощности ЭЭГ у испытуемых по сравнению с нормой; красные регионы – большие значения мощности ЭЭГ у испытуемых по сравнению с нормой;

О и * – статистически значимые отличия; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$)

О и * – статистически значимые отличия; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$)

Кроме того, при открытых глазах у испытуемых исследовательской группы выявлено снижение значений спектральной мощности в бета-1-диапазоне в правом центральном отведении.

Полученные результаты не только свидетельствуют в пользу теории обратной взаимосвязи мощности альфа-ритма и тревожного состояния, но и указывают на стойкий положительный эффект влияния ЭЭГ-биоуправления на психоэмоциональное состояние лиц с тревожно-депрессивным синдромом.

У испытуемых контрольной группы при повторной регистрации ЭЭГ

при закрытых глазах наоборот отмечается статистически значимое снижение мощности ЭЭГ в альфа-диапазоне в теменных отведениях, преимущественно справа. Статистически значимых изменений при открытых глазах у испытуемых контрольной группы обнаружено не было (Рисунок 4).

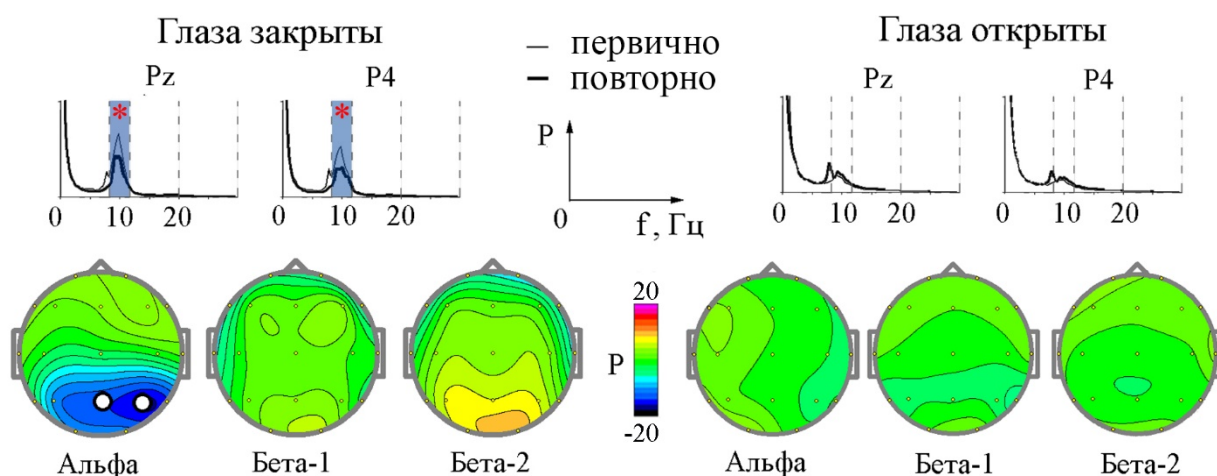


Рисунок 4. Групповые спектры мощности ЭЭГ испытуемых с тревожно-депрессивным синдромом контрольной группы первичного и повторного исследования и топографическое распределение активности

(по оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц); вертикальные линии – границы заданных диапазонов частот альфа, бета-1 и бета-2;

тонкая линия – спектр мощности первичной ЭЭГ; толстая линия – спектр мощности повторной ЭЭГ; синие регионы – меньшие значения мощности ЭЭГ у испытуемых при повторном исследовании; красные регионы – большие значения мощности ЭЭГ у испытуемых при повторном исследовании;

○ и * – статистически значимые отличия; * $p < 0.05$)

Таким образом, при сравнительном анализе первичной и повторной ЭЭГ у испытуемых исследовательской и контрольной групп достоверные различия выявлены только в правом полушарии. Полученные результаты подтверждают предыдущие наблюдения (Nitschke, Heller et al., 1999; Arns, Bruder et al., 2016), демонстрируя тесную взаимосвязь активации правой теменной области и тревожного возбуждения.

С целью более корректного сравнения спектральной мощности ЭЭГ при закрытых глазах испытуемых исследовательской группы после комплексного применения фармакотерапии с адаптивной саморегуляцией и практически здоровых испытуемых, испытуемые были разделены на две возрастные группы. У группы лиц с тревожно-депрессивным синдромом в

возрасте от 19 до 34 лет после курса адаптивной саморегуляции по сравнению с нормой соответствующего возраста достоверных различий выявлено не было. У группы лиц с тревожно-депрессивным синдромом в возрасте от 42 до 67 лет по сравнению с группой практически здоровых испытуемых соответствующего возраста были выявлены достоверно большие значения мощности в частотном диапазоне бета-1 в отведениях F3, Fz и Cz (Рисунок 5).

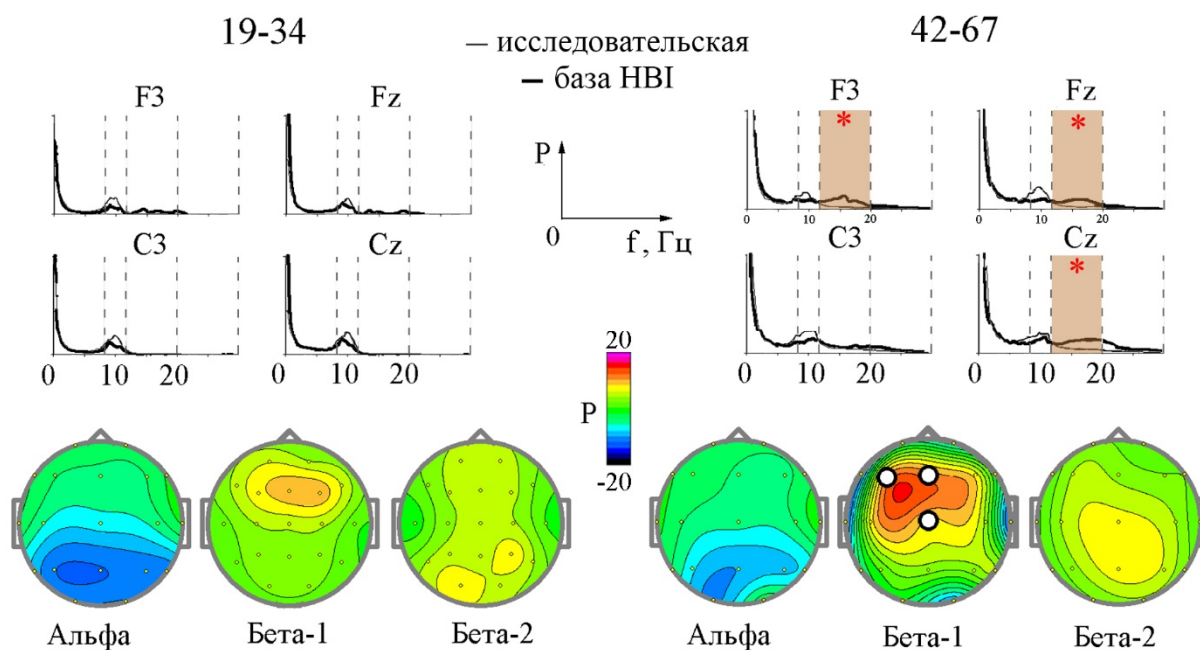


Рисунок 5. Групповые спектры мощности ЭЭГ лиц с тревожно-депрессивным синдромом исследовательской группы после курса адаптивной саморегуляции и здоровых испытуемых и топографическое распределение активности (по оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц); вертикальные линии – границы заданных диапазонов частот альфа, бета-1 и бета-2; тонкая линия – спектр мощности ЭЭГ после курса адаптивной саморегуляции; толстая линия – спектр мощности ЭЭГ группы практически здоровых испытуемых; синие регионы – меньшие значения мощности ЭЭГ у испытуемых; красные регионы – большие значения мощности ЭЭГ у испытуемых при повторном исследовании;

О и * – статистически значимые отличия; * $p < 0.05$)

Результаты анализа полученных данных указывают на тенденцию к нормализации биоэлектрической активности головного мозга испытуемых. Сохранение значимых отличий от нормы у испытуемых старшей возрастной группы может свидетельствовать о снижении пластичности нейродинамических процессов.

ВЫВОДЫ

1. У лиц с тревожно-депрессивным синдромом, по сравнению с результатами электрофизиологического исследования здоровых испытуемых, выявлены признаки гипервозбуждения коры головного мозга, а именно повышение значений спектральной мощности высокочастотной активности ЭЭГ в передних отделах и снижение значений мощности альфа-ритма в задних отделах.

2. Достоверное снижение показателей уровня тревоги и депрессии по психологическим шкалам у лиц с тревожно-депрессивным синдромом наблюдалось только после комплексного применения фармакотерапии с адаптивной саморегуляцией (10-14 сеансов), направленной на одновременное увеличение относительной мощности ЭЭГ в альфа-диапазоне и снижение относительной мощности бета-1 и бета-2 диапазонов в отведениях Cz-Oz при закрытых глазах, в отличие от испытуемых, получавших только фармакологическое лечение.

3. Комплексное применение фармакотерапии с адаптивной саморегуляцией (10-14 сеансов) у лиц с тревожно-депрессивным синдромом сопровождается увеличением спектральной мощности ЭЭГ в альфа-диапазоне в теменно-височных отведениях и снижением спектральной мощности ЭЭГ в бета-1-диапазоне в лобно-центрально-теменных отведениях правого полушария при закрытых глазах.

4. У лиц с тревожно-депрессивным синдромом эндогенного генеза, находившихся исключительно на фармакологическом лечении в течение 4-5 недель, отмечается достоверное снижение спектральной мощности альфа-ритма в теменных отделах коры головного мозга при закрытых глазах.

5. Сравнительный анализ особенностей ЭЭГ лиц с тревожно-депрессивным синдромом после комплексного применения фармакотерапии с адаптивной саморегуляцией и здоровых испытуемых практически не выявил различий по спектральной мощности ЭЭГ, что может свидетельствовать о нормализации нейродинамических процессов головного мозга под влиянием разработанного протокола ЭЭГ-биоуправления.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в журналах, входящих в базы данных

Scopus и Web of Science

1. Ossadtchi A., Shamaeva T., Okorokova E., Moiseeva V., Lebedev M. Neurofeedback learning modifies the incidence rate of alpha spindles, but not their duration and amplitude // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – №3772. – P. 1-12.

Публикации в журналах из списка рекомендованных ВАК РФ

2. Шамаева Т.Ф., Пронина М.В., Полякова Г.Ю., Поляков Ю.И., Клименко В.М. Электрофизиологические корреляты тревожно-депрессивного синдрома у пациентов разных возрастных групп // *Физиология человека*. – 2018. – Т.44. – №1. – С.5-11.
3. Шамаева Т.Ф. Протоколы ЭЭГ-обратной связи при лечении пациентов с депрессивными расстройствами // *Медицинский Академический журнал*. – 2018. – Т.18. – №1. – С. 56-63.

Патенты

Патент на изобретение № 2678546 Лечение тревожно-депрессивного синдрома. Т. Ф. Шамаева; заявка 22.11.2017; зарег. 29.01.2019 г.

Работы, опубликованные в иных научных изданиях

1. Шамаева Т.Ф. Влияние цвета на обучение в рамках нейрообратной связи по альфа-ритму ЭЭГ // *Ломоносов – 2011: XVIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых; секция «Биология»* – Москва, 11 – 15 апреля 2011 года. – С.211-212.
2. Шамаева Т.Ф., Трыкова А. В. Исследование эффективности обучения в рамках нейрообратной связи по альфа-ритму ЭЭГ под влиянием основных цветов // *Всероссийская молодежная конференция-школа «Нейробиология интегративных функций мозга»*. – Санкт-Петербург, 21 – 25 ноября 2011 года. – С.78.
3. Кануников И.Е., Киселев Б.В., Киселев В.Б., Шамаева Т.Ф. Влияние геомагнитной активности на рекуррентные показатели ЭЭГ // *СПб: Вопросы геофизики*. – 2012. – Т.44. – С.172-178.
4. Shamaeva T., Pupyshv A., Ossadtchi A. Development of a test procedure for the effectiveness of neurofeedback training // *Methodological school: Methods of data processing in EEG and MEG. Applied aspects of magneto- and electroencephalographic neuroimaging*. – М.: MSUPE. – 2013. – P. 38 – 40.

5. Шамаева Т.Ф., Полякова Г.Ю., Поляков Ю.И., Кропотов Ю.Д. Нейрообратная связь как дополнительный метод лечения ряда психических расстройств // Вторая научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация». – Санкт-Петербург, 25-26 ноября 2014 г. – С. 23-24.
6. Шамаева Т.Ф., Полякова Г.Ю. Сравнительный анализ нейрофизиологических коррелят тревожно-депрессивного и меланхолического синдромов // XII Всероссийская школа молодых психиатров "Суздаль-2015". – Суздаль, 19-24 апреля 2015 г. – С. 369-273.
7. Шамаева Т.Ф., Пронина М.Д., Полякова Г.Ю., Поляков Ю.И., Клименко В.М. Особенности спектров мощности ЭЭГ у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом разного возрастного диапазона // Пятая научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация». - Санкт-Петербург, 24-26 ноября 2016 г. – С. 30-31.
8. Шамаева Т.Ф., Воропаев А.С. Метод адаптивной саморегуляции в составе комплексного лечения у пациентов с тревожными расстройствами. - XIII Всероссийская школа молодых психиатров "Суздаль-2017". – Суздаль, 23-28 апреля 2017 г. – С. 417-420.
9. Шамаева Т.Ф. Методика коррекции тревожно-депрессивных расстройств методом адаптивной саморегуляции с учетом индивидуальных особенностей ЭЭГ // Каталог XX конкурса научно-исследовательских проектов «Молодые, дерзкие, перспективные». – СПб: Лема, 2017. – С. 201-203.
10. Шамаева Т.Ф., Пронина М.Д., Воропаев А.С., Поляков Ю.И., Клименко В.М. Эффективность метода адаптивной саморегуляции у пациентов с ТДР // Шестая научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация». – Санкт-Петербург, 22-23 ноября 2018 г. – С. 125-127.