

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Институт экспериментальной медицины»

*На правах рукописи*

**ШАМАЕВА Татьяна Федоровна**

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

Специальность: 03.03.01 – физиология

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата биологических наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор  
Виктор Матвеевич Клименко

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

**Санкт-Петербург**

**2019**

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА	
1.1. Определение и эпидемиология тревожно-депрессивных расстройств	13
1.2 Нейробиологические особенности тревожно-депрессивных расстройств .....	22
1.2.1 Биохимические изменения .....	22
1.2.2 Структурные изменения головного мозга .....	28
1.2.3 Электроэнцефалографические изменения .....	32
1.3 Лечение тревожно-депрессивных расстройств .....	39
1.3.1 Фармакотерапия .....	39
1.3.2 Немедикаментозные методы .....	47
1.3.2.1 Электросудорожная терапия .....	47
1.3.2.2 Психотерапия .....	50
1.3.2.3 Метод адаптивной саморегуляции .....	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
2.1 Испытуемые в предварительном исследовании .....	65
2.2 Испытуемые в основном исследовании .....	66
2.3 Регистрация ЭЭГ и обработка данных .....	69
2.4 Протокол адаптивной саморегуляции .....	75
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	
3.1 Результаты предварительного исследования .....	79
3.2 Результаты основного исследования .....	86

3.2.1 Психологическое тестирование .....	86
3.2.2 Спектральный анализ мощности ЭЭГ .....	89
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>	
4.1 Обсуждение результатов предварительного исследования .....	104
4.2 Обсуждение результатов основного исследования .....	108
4.2.1 Психологическое тестирование .....	108
4.2.2 Спектральный анализ мощности ЭЭГ .....	111
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	120
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	123
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	124

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АИОЗС – антагонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина
- АКТГ – адренкортикотропный гормон
- БАР – Биполярное аффективное расстройство
- БОС – биологическая обратная связь
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ГТР – генерализованное тревожное расстройство
- ДОФУК – 3-4-диоксифенилуксусная кислота
- ИПТ – интерперсональная терапия
- КПТ – когнитивно-поведенческая терапия
- КРФ – кортикотропин-рилизинг-фактор
- МАО – моноаминооксидаза
- МКБ-10 – Международная классификация болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра
- МОФеГ – 3-метокси-4-оксифенил-гликоль
- МРТ – магнито-резонансная томография
- ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство
- ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- СДВГ – синдром дефицита внимания с гиперактивностью
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СИОЗСиН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
- СИОЗСНиД – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина
- ТЦА – трициклические антидепрессанты
- фМРТ – функциональная магнито-резонансная томография
- ЦНС – центральная нервная система

ЭСТ – электросудорожная терапия

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

5-НТ – 5-гидрокситриптамин

АХ – ацетилхолин

HADS – the Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии)

HARS – the Hamilton Anxiety Rating Scale (шкала Гамильтона для оценки тревоги)

HBI – the Human Brain Index

HDRS – the Hamilton Depression Rating Scale (шкала Гамильтона для оценки депрессии)

L-ДОФА – L-3,4-диоксифенилаланин

MADRS – the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии)

NMDA – N-метил-D-аспартат

## ВВЕДЕНИЕ

**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 большинство исследований было посвящено 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 внешние факторы или события провоцируют развитие реактивной или психогенной депрессии. В настоящее время наиболее изучены нейрохимические, 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. Данных 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 одинаковой степени выраженности депрессивного и тревожного

компонента (тревожно-депрессивный синдром) занимает особое положение в клинической практике. Этот синдром является ведущим для всей группы аффективных расстройств (Tyrer et al., 2003). Выявление специфических паттернов ЭЭГ людей, страдающих тревожно-депрессивным синдромом, может помочь в диагностике таких заболеваний, а также для назначения эффективной терапии.

Стандартным лечением депрессивных расстройств является применение различных групп антидепрессантов и анксиолитиков бензодиазепинового ряда, однако при коморбидности 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 успешности процессов реабилитации пациентов и их ускорению.

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 лицами, 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 адаптивной саморегуляцией, 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 СПб ГКУЗ «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 им. И.П. Павлова ФГБНУ "ИЭМ".

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.

# ГЛАВА 1. ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

## 1.1. Определение и эпидемиология тревожно-депрессивных расстройств

Эпидемиологические данные динамики проявлений аффективных расстройств на протяжении последнего столетия свидетельствуют о росте количества пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами в популяции. Депрессия (от лат. depressio – подавление) - это психическое расстройство, которое характеризуется патологически сниженным настроением с пессимистическим взглядом на жизнь, окружающий мир и свое будущее (Смулевич, 2007). Клинические симптомы депрессии проявляются в виде чувства витальной тоски, ангедонии, самоуничижения, моторной заторможенности, снижения когнитивных процессов, и выраженных соматовегетативных дисфункциях (нарушения сна, аппетита, снижения либидо, тахикардия).

В начале XX века больных депрессией было около 0,15% от всего населения. Надо отметить, что тогда учитывали только так называемые госпитальные случаи. Уже в 50-х годах прошлого века в популяции регистрировалось до 2-5% пациентов с депрессиями, то есть показатели заболеваемости депрессии выросли в 20-30 раз. По данным ВОЗ, в XXI веке тех, кто хотя бы один раз пережил реальный депрессивный эпизод, насчитывается около 30%. По мнению Ю.Ю. Чайки и В.С. Подкорытова подобный рост заболеваемости невозможно объяснить лишь одним улучшением диагностики депрессий; такая динамика отражает глобальный процесс общей трансформации психической патологии (Чайка, Подкорытов, 2002).

Увеличение распространенности депрессивных расстройств позволяет говорить о своеобразной «большой эпидемии депрессий». Еще на 51 сессии ВОЗ было объявлено, что депрессия заняла первое место в мире среди причин неявки на работу и второе – среди болезней, приводящих к

потере трудоспособности (Lopez, Murray, 1998). В России количество больных депрессией ежегодно увеличивается на 3-5%. При этом 50% лиц, страдающих депрессивным расстройством, вообще не обращаются за помощью. Среди тех, кто все же это делает, только 25-30% попадают на прием к психиатру. От 45% до 60% всех суицидов совершают больные депрессией (Виноградова и др., 2013).

Важно отметить, что неотъемлемыми симптомами депрессивных расстройств являются соматические проявления. В.Я. Гиндикиным были выделены три возможных варианта причин возникновения депрессивных расстройств при соматических заболеваниях:

- манифестация аффективного расстройства спровоцировано соматическим заболеванием;
- депрессию вызывают определенные патофизиологические проявления соматической болезни (гипоксия, интоксикация);
- симптомы депрессии вызваны психогенной реакцией на последствия соматического заболевания (Гиндикин, 1997).

А.К. Напреенко и Н. Латчман (2002) развили концепцию В.Я. Гиндикина и ими были выделены психосоматические и соматопсихические звенья (Напреенко, Латчман, 2002). Соматическое заболевание может быть самостоятельным психотравмирующим фактором, несмотря на отсутствие иных выраженных конфликтов. Однако, расстройства психической сферы также могут негативно влиять на соматическую сферу. По мнению исследователей, депрессивные расстройства являются наиболее соматизированными психическими отклонениями. Именно поэтому соматические жалобы могут играть решающую роль в клинической картине заболевания, а нарушения эмоционального характера будут оставаться незамеченными.

Согласно статистическим данным депрессия встречается у 20% пациентов с ишемической болезнью сердца, у 30-50% пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда, и у 30-60% пациентов, перенесших

ишемический инсульт (Погосова, 2002). Значительная распространенность депрессивных расстройств характерна и для пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, в частности, у пациентов с функциональными заболеваниями органов пищеварения, такими как функциональная диспепсия, функциональные билиарные расстройства, синдром раздраженного кишечника (Горячева, 2015). Депрессию диагностируют у 38% пациентов онкологического профиля (Шацберг и др., 2014), и у 40-50 % пациентов с болезнью Паркинсона (Нодель, 2010). Соответственно необходимо учитывать правильную квалификацию психосоматических проявлений при диагностике депрессии.

Депрессивные состояния являются наиболее часто встречающимися аффективными расстройствами, клинические проявления которых очень разнообразны, в связи с чем возникает необходимость дифференциации депрессивных состояний по тем или другим существенным признакам.

Систематика депрессивных расстройств традиционно основывалась на нозологической классификации, которая учитывает этиологию, патогенез и клинико-психопатологические особенности болезни. В первую очередь дифференциация осуществлялась в рамках классической этиологической и клинической дихотомии, определяющей эндогенный или экзогенный характер аффективных расстройств (Mendels, Cochrane 1998; Бобров, 2001; Олейчик, 2011). В настоящее время наиболее изучены нейрохимические, нейроанатомические и нейрофизиологические нарушения реактивной депрессии, поскольку этот вид депрессии можно моделировать с использованием лабораторных животных (Воронина, Гарибова и др., 2017). Если причины возникновения реактивной или психогенной депрессии можно объяснить влиянием сильных отрицательных внешних факторов или событий, то данных о механизмах развития депрессий эндогенного генеза практически отсутствуют. Эндогенная депрессия может развиваться без видимых на то причин. Чаще всего, ее развитие обусловлено генетической предрасположенностью, хотя

большинство результатов не подтверждено повторными исследованиями и было доказано, что только небольшое количество генов связано с риском развития депрессии (Shadrina et al., 2018). Соответственно поиск патогенетических факторов эндогенной депрессии является крайне актуальным в настоящее время.

Несмотря на важность этиологической составляющей депрессии, прагматический (статистический) принцип является основным в классификации психических расстройств. Международная классификация болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра (МКБ-10), разработанная ВОЗ (2000), представляет собой национальную систематику и призвана унифицировать диагностический подход при проведении научных исследований. Согласно классификации МКБ-10 психические расстройства представлены в виде шифра, состоящего из буквы «F» и нескольких цифр, определяющих основные для определения расстройств.

Депрессивные расстройства разделены следующим образом:

1. При аффективной патологии (единичный эпизод):
  - маниакальный эпизод (F30);
  - депрессивный эпизод (F32);
  - другие одиночные расстройства настроения (F38.0).
2. При аффективной патологии (повторный эпизод):
  - биполярное аффективное расстройство (F31);
  - рекуррентное депрессивное расстройство (F33);
  - циклотимия (F34.0);
  - дистимия (F34.1);
  - невротическая депрессия (эта категория в МКБ-10 объединяется с дистимией);
  - другие рекуррентные расстройства настроения (F38.1).
3. При ряде других заболеваний:
  - деменция неуточненная (F03);



- психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ (F10-F19, общий четвертый знак .1);
- шизоаффективные расстройства (F 25);
- другие неорганические психотические расстройства (F 28);
- паническое расстройство (F41.0);
- преимущественно навязчивые мысли или размышления (F42.0);
- смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F42.2);
- психогении (реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации) (F 43);
- ипохондрическое расстройство (F45.2);
- неврастения (F48.0);
- смешанные расстройства поведения и эмоций (F92);
- соматогении (органические расстройства поведения) (F 06.3);
- легкие психические расстройства и расстройства поведения, связанные с послеродовым периодом (F53.0) и др.

В классификации депрессивных расстройств важно четко разграничивать отдельные формы патологии, которые прежде всего опираются на внешние признаки болезни, и именно симптомы и синдромы. Именно поэтому синдромальная классификация служит дополнительным диагностическим критерием и остается важной составляющей в систематике депрессивных расстройств.

Согласно анализу динамической структуры депрессии, Т.Ф. Пападопулос выделял стадию циркулярной депрессии, которая выражается симптомами, характерными для классической меланхолии без устойчивого бреда (Пападопулос, 1983). Больные жалуются на мучительное чувство тоски, тревоги или их сочетание, отсутствие чувств, безысходность. Именно на этой стадии наиболее отчетливо выступают психопатологические особенности депрессии, позволяющие относить ее к тому или иному

клиническому варианту. В связи с этим может быть выделена тоскливая депрессия с витальной тоской и психомоторной заторможенностью, тревожная и анестетическая депрессии. Следовательно, клинические наблюдения, проведенные Т.Ф. Пападопулосом, свидетельствуют о существенной роли в патогенезе депрессий не только церебральных, но и соматических сдвигов, а также о необходимости учитывать синдромальную составляющую, то есть совокупность симптомов, характеризующих определенное болезненное состояние организма.

Синдромологическую классификацию депрессивных расстройств, которая базируется на выделении двух основных симптомов депрессивного расстройства тоски и тревоги предложили Ю.Л. Нуллер и И.Н. Михайленко (1988). В зависимости от того, какой из этих симптомов превалирует, выделяется ведущий синдром. Авторы считают, что наиболее типичными являются следующие синдромы депрессий: меланхолический, тревожно-депрессивный, депрессивно-ипохондрический, астено-депрессивный, деперсонализационно-депрессивный и навязчиво-депрессивный.

Важность определения синдромальных признаков депрессии поддерживает А.Б. Смулевич, но уточняет, что преобладание в клинической картине одного из трех компонентов депрессивного синдрома – собственно тимопатического, тревоги или ажитации, идеаторной и моторной заторможенности наблюдается лишь при тяжелых депрессивных состояниях. Более легкие депрессии характеризуются рудиментарностью тимопатических нарушений, носящих характер «дистимических» расстройств (Смулевич, 2001).

По данным современных исследований тревожный компонент является преобладающим в структуре депрессий (Zorn, Schür et al., 2017). Согласно Исследованию глобального бремени болезней от 2010 года было выявлено, что большое депрессивное расстройство заняло 2 место в мире среди причин потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность, причем потеря здоровья от тревожности и депрессии к 2010 году возросла на 59 и

53 процента от глобального уровня по сравнению с данными от 1990 года (ИНМЕ, 2013).

Еще Е.С. Авербух среди шести депрессивных психопатологических синдромов выделял тревожно-депрессивный (Авербух, 1962). По его мнению, основным психопатологическим феноменом в этом синдроме является страх. Страх является чувством внутреннего напряжения. Он связан с тем, что человек ожидает неприятные, угрожающие действия, события, и т.п. Страх может находиться в диапазоне от тревоги и неуверенности до неконтролируемого ужаса. Тревога может быть предчувствием опасности. Ожидание какого-либо события может способствовать проявлению неопределенного чувства беспокойства. Именно предвосхищение неприятности является основным мотивом тревоги. По результатам наблюдений, ощущение тревоги в большей части испытывают люди с хорошо развитым чувством ответственности, долга и собственного достоинства (Ковалев, 1995). По этой причине проявление тревоги может быть связано с беспокойством за жизнь и благополучие самого человека и его близких.

С психоневрологической точки зрения страх является сигналом угрозы и опасности для человека, поэтому его субъективные переживания выступают в сочетании с соматовегетативными изменениями, мобилизующими активность организма. При депрессии нередко встречается тревога как первичного, так и вторичного генеза, однако тревогу и меланхолию следует различать по существу. Разница между ними с экспериментальной точностью выступает при современном лечении больных. Например, трициклические антидепрессанты снимают угнетение, подавленность, но на тревогу и страх практически не влияют или могут обострять. Нейролептики наоборот снимают тревогу и страх, но на угнетение и витальную тоску не воздействуют или вызывают ее. В зависимости от того, являются ли тревога и страх первичными или вторичными симптомами, их показатели по-разному реагируют на то или

иное терапевтическое вмешательство. Эти данные показывают сложные взаимоотношения между тревогой и депрессией, их сходство и различие, необходимость выделения тревожно-депрессивного синдрома.

Развивая синдромальную концепцию, в категорию тревожной депрессии Ю.Л. Нуллер и И.Н. Михайленко вкладывали три различных по структуре аффективных состояния:

- эндогенная депрессия с тревожно-депрессивным синдромом;
- неглубокие депрессии;
- эндогенная тревога психотического уровня со сниженным настроением.

Эти же авторы выделяли эндогенную тревогу, т.е. психотические состояния, клиника и патогенез которых целиком обусловлены тревогой (Нуллер, Михайленко, 1988).

Причины и механизм развития тревожно-депрессивных расстройств пока полностью не установлены. Согласно литературным данным, исследования ведутся в направлении изучения характера наследования заболевания и нейрохимии аффективной патологии (Judd, 1994).

Для исследования затяжных депрессий Ю.Л. Нуллер и И.Н. Михайленко применили факторный анализ и получили положительные результаты (Нуллер, Михайленко, 1988). К факторам, которые приводят к затяжным депрессиям, они отнесли наличие органического фона, длительные психогении, соматогении.

Относительно влияния преморбидных особенностей личности и личностных факторов на предрасположенность к депрессии необходимо отметить, что не существует какого-либо единственного типа личности, сопряженного с более высоким риском развития депрессии. Известно, что общая невротизация увеличивает риск развития депрессивного состояния. Результаты нескольких современных эпидемиологических исследований указывают на низкую самооценку как характерную особенность личности, значительно повышающую вероятность развития депрессивного

расстройства после психотравмирующего жизненного события (Подкорытов, Чайка, 2003). Принято считать, что имеющие негативную окраску представления о себе, своем будущем и своем окружении образуют «когнитивную триаду», которая усиливает восприимчивость человека к развитию депрессивных состояний.

По мнению ряда авторов, увеличение доли тревожно-депрессивных расстройств объясняется постоянным эмоциональным перенапряжением современного человека, обусловленным нарастанием темпа жизни, урбанизацией, информационными перегрузками, адинамией и т.п. (Furnaletto, Cavanaugh et. al., 2000). Эмоциональные реакции могут быть самой чувствительной составляющей психической деятельности и сопровождаются специфическим спектром проявлений. Эмоции определяются как собственные реакции животных и человека на воздействие различных раздражителей. Они могут проявляться в виде принятия ситуации и выражения удовольствия (положительные) или неприятия ситуации и выражения неудовольствия (отрицательные эмоции).

Согласно определению Г. Селье, стресс характеризуется не только состоянием выраженного эмоционального возбуждения, поскольку эмоциональный стресс представляет собой нормальную реакцию животных и человека на конфликтную ситуацию (Селье, 2012). Только при наличии генетических или индивидуально приобретенных механизмов предрасположенности, эта реакция в условиях длительной и непрерывной конфликтной ситуации может перейти в патологическую (Davidson, 2000).

Стрессовая реакция наиболее часто возникает в условиях конфликтной ситуации, в которой человек длительно не может удовлетворять необходимые для него социальные или биологические потребности. Важно, что возникновение дистресса вызывается не столько самим фактом внешнего события или воздействия, сколько отношением к нему индивида, обусловленным существующими у последнего интересами, целями, потребностями, включающими как первичные, физиологические

потребности, так и высшие, морально-этические, связанные с модусом существования личности в обществе. Эта смысловая (т.е. в конечном счете, психогенная) обусловленность эмоционального стресса определяет возможность длительного его существования и после устранения внешнего события, явившегося поводом для возникновения соответствующих переживаний. При этом под влиянием стрессорного воздействия происходит такая переоценка ценностей, которая сама по себе становится травмирующим фактором, создавая своего рода внутренний конфликт (Тигранян, 1988).

Таким образом, изучение тревожно-депрессивного синдрома с учетом этиологической и прагматической классификаций депрессивных расстройств поможет расширить понимание причин возникновения и патогенетических механизмов коморбидности тревоги и депрессии.

## **1.2 Нейробиологические особенности тревожно-депрессивных расстройств**

### **1.2.1 Биохимические изменения**

Одним из ведущих звеньев биохимических изменений при депрессии являются расстройства функции норадренергической системы головного мозга (Nasler, 2010). Норадреналин входит в состав группы катехоаминов. Синтез ведущего медиатора ЦНС происходит следующим образом: аминокислота тирозин под влиянием тирозингидроксилазы превращается в L-3,4-диоксифенилаланин (L-ДОФА), который метаболизируется дофадекарбоксилазой в дофамин. Дофамин является нейротрансмиттером и под действием дофамин- $\beta$ -гидроксилазы гидроксилируется в норадреналин. Далее этот медиатор разрушается с помощью ферментов моноаминоксидазы, катехол-О-метилтрансферазы на 3-метокси-4-оксифенил-гликоль (МОФеГ). Почти половина норадренергических нейронов находится в голубом пятне и прилежащих участках среднего

мозга, аксоны которых распространены во все структуры головного мозга. Норадреналин является нейромедиатором симпатической нервной системы и участвует в восходящей ретикулярной активирующей системе (Grippe, Johnson, 2009).

Известно, что под действием резерпина высвобождаются катехоламины из пресинаптических нервных окончаний ЦНС, что вызывает значительное увеличение секреции глюкокортикоидов, что в свою очередь способствует развитию депрессии (Baumeister et. al., 2003). При введении резерпина экспериментальным животным отмечается двигательная заторможенность и седация. Подобные симптомы также наблюдаются у людей, страдающих депрессивными расстройствами (Mandela et. al., 2010). Также, у некоторых пациентов с депрессией отмечено снижение чувствительности постсинаптических адренорецепторов и увеличение количества пресинаптических  $\alpha_2$  - и  $\beta_2$  - адренорецепторов. Такой дисбаланс приводит к снижению выброса норадреналина в синаптическую щель. Нарушение синтеза и экскреции норадреналина подтверждается снижением в моче концентрации основного метаболита норадреналина - МОФеГ. Улучшение состояния пациентов с впервые выявленными депрессивными расстройствами характеризуется значительным повышением содержания МОФеГ в моче, а у больных с систематическими депрессивными эпизодами изменений его уровней не наблюдается (Segal et. al., 2012).

Помимо норадреналина, в патогенезе депрессии определяющую роль играют дофамин и серотонин. Выделяют два биохимических типа депрессии: первый с низким уровнем дофамина, второй с низким уровнем дофамина и серотонина (Лем, 2008).

Об участии дофаминергической системы головного мозга в патогенезе депрессии свидетельствует развитие антидепрессивного эффекта при введении предшественника дофамина L-ДОФА (Левин, 2008). У пациентов, страдающих депрессивными расстройствами с апатией и заторможенностью, отмечается положительный эффект при назначении

антидепрессантов группы ингибиторов моноаминоксидазы (МАО). При анализе спинномозговой жидкости у пациентов наблюдается снижение уровня основного метаболита катехоламинов – гомованилиновой кислоты (Best et. al., 2009; Best et. al., 2010). Также у лиц, больных депрессией, которые покончили жизнь самоубийством, отмечалось снижение уровня ДОФУК (3-4-диоксифенилуксусной кислоты) в полосатом теле и прилегающем ядре (Hasler, 2010).

Важным фактом в пользу дофаминергической концепции развития депрессии является наличие в спектре психотропной активности антидепрессивных средств дофаминотропного компонента. Поскольку было показано, что такие антидепрессанты как бупропион и номифензин, способны поливалентно модулировать дофаминергические нейромедиаторные процессы (Stahl et al., 2004).

Серотонин также как и дофамин с норадреналином является медиатором смешанного действия, и отвечает за регуляцию эмоционального состояния, циркадных ритмов, реакции боли, голода, сна, полового поведения, агрессивности и других физиологических реакций. Выделяют следующие этапы синтеза и превращения серотонина. Аминокислота триптофан под влиянием фермента L-триптофан-5-гидроксилазы превращается в 5-гидрокситриптофан, который, в свою очередь, метаболизируется ферментом МАО-А до 5-оксииндолуксусной кислоты. Серотонин синтезируется в ядрах шва ствола мозга (верхне-центральная зона среднего мозга, моста и продолговатого мозга с переходом в спинной мозг), аксоны клеток которых расходятся по всей ЦНС.

Нарушение функции серотонинергической системы головного мозга также вызывает возникновение депрессивных расстройств (Амон и др., 2007; Saldanha et al., 2009; Dayer, 2014). Согласно серотонинергической теории возникновения депрессии, серотониновые рецепторы (5-НТ) отвечают за проявления тимоаналептического эффекта антидепрессантов (Иззати-Заде и др., 2004; Airaksinen et. al., 2005).



В настоящее время выделяют 18 подтипов 5-НТ, из которых 5-НТ<sub>1</sub>, 5-НТ<sub>2</sub> и 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы наиболее исследованы. 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторы участвуют в регуляции эмоций, сексуального поведения, сна, тревожности и температуры тела (Murata et. al., 2015). При участии этих рецепторов реализуется антидепрессивный эффект селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), анксиолитический эффект буспирона. Также было показано, что снижение активности 5-НТ<sub>2A</sub> и 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов приводит к повышению эмоциональной реактивности, суицидальным тенденциям, нарушению поведения и увеличению частоты возникновения патологических эмоционально-стрессовых реакций (Rajkumar, Mahesh, 2010).

Следует отметить, что пациенты с такими симптомами, как плохое настроение, апатия и чувство тоски отдают предпочтение продуктам, содержащим в большом количестве углеводы. Такой рацион приводит к чрезмерному высвобождению инсулина, который увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера для триптофана – предшественника серотонина. При этом синтез последнего увеличивается в ЦНС, что может уменьшать симптомы депрессии (Ghasemi et. al., 2013).

Помимо серотонинергической системы мозга в контроле агрессивного и импульсного поведения участвует гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), которая выполняет роль главного тормозного медиатора в ЦНС. ГАМК в значительном количестве находится в коре больших полушарий, полосатом теле, бледном шаре и черной субстанции. Было выявлено, что у больных с депрессивными и тревожными расстройствами отмечается резкое снижение уровня ГАМК в ликворе и сыворотке крови, что положительно коррелирует с тяжестью симптоматики (Sharpley, 2009). В то время как активация ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в миндалинах уменьшает состояние тревожности. Также в исследованиях была показана антидепрессивная активность блокаторов ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов (Ghose et. al., 2011).

Глутаминовая и аспарагиновая кислоты являются основными нейромедиаторами, контролирующими процессы возбуждения и торможения с ЦНС. Глутаматергические нейроны преимущественно расположены в коре переднего мозга, мозжечке, гиппокампе, черной субстанции, а аспарагиновая кислота – в среднем и спинном мозге. Аминокислотные медиаторы глутамат и аспартат принимают участие в обработке сенсорной информации и процессах формирования эмоций. Ионотропные NMDA-рецепторы глутамата позволяют контролировать возбудимость нервных клеток, участвуют в нейропластичности мозга, способствуют восприятию и переработке информации, контролируют эмоциональное состояние. Выявлено, что блокада NMDA-рецепторов приводит к развитию тяжелых неврологических и психических заболеваний. В частности, установлено их участие в патогенезе депрессии, что подтверждается появлением адаптивных изменений в этом рецепторном комплексе (повышение аффинности агонистов глицинового участка) у крыс после проведения теста «принудительного плавания» (Абрамец и др., 2016). Также было установлено, что в тканях головного мозга пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, наблюдается значительное снижение плотности NMDA-рецепторов (Nudmamud-Thanoi, Reynolds, 2004). У крыс с депрессивными расстройствами, вызванными социальной изоляцией, было выявлено снижение чувствительности ГАМК-ергических интернейронов к действию ко-агонистов NMDA-рецепторов (глицина и D-серина) и повышение активности блокатора сайта, связывающего глицин NMDA-рецепторы (Абрамец и др., 2006).

Помимо нейромедиаторной регуляции существенную роль в развитии депрессивных расстройств играет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (Verduijn et. al., 2015). При ее нормальном функционировании кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ), выделяемый гипоталамусом, действует на переднюю долю гипофиза и вызывает секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ), под контролем

которого происходит секреция глюкокортикоидов в коре надпочечников. Глюкокортикоидные гормоны, в свою очередь, действуют на гипофиз, что вызывает угнетение выработки АКТГ и снижает стимуляцию надпочечников по принципу отрицательной обратной связи. Уровень этих гормонов в физиологических условиях является стабильным (Suri, Vaidya, 2013).

При анализе содержания кортизола у больных депрессией установлена связь между развитием депрессивного эпизода и нарушениями синтеза глюкокортикоидов. У пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, отмечается уменьшение чувствительности организма к тормозному действию синтетического глюкокортикостероида дексаметазона в дексаметазоновом тесте. Также отмечается повышенный уровень КРФ в спинномозговой жидкости, который нормализуется после лечения антидепрессантами (Schule et al., 2009). Причиной этого нарушения является дефицит биогенных аминов в мозге, которые контролируют секрецию КРФ. Неконтролируемая работа КРФ приводит к повышению уровня глюкокортикоидов, которые подавляют синтез серотонина, что приводит к нарушению механизмов обратной связи. При депрессии развивается замкнутый круг: дефицит норадреналина и серотонина в мозге приводит к повышению секреции глюкокортикоидов, а низкий уровень глюкокортикоидов вызывает дефицит моноаминов (Нуллер, 1981).

Помимо описанных нейромедиаторных систем, расстройства функции холинергической системы имеют определенное значение в появлении депрессивных расстройств. Ацетилхолин (АХ) является возбуждающим медиатором и функциональным антагонистом дофамина. Он в значительном количестве представлен в коре больших полушарий, полосатом теле, ретикулярной формации среднего мозга. Секреция АХ участвует в когнитивных процессах, контроле поведения и эмоций. При многих психических заболеваниях наблюдаются нарушения обмена АХ. На участие холинергической системы мозга в патогенезе депрессии указывает

повышение плотности мускариновых рецепторов в лимбической системе мозга больных депрессией и у лиц, которые покончили жизнь самоубийством (Dagytė et al., 2011).

Также в развитии депрессии установлена роль гистаминергической системы. Гистамин – тормозной и основной медиатор гипофиза. Принимает участие в контроле биоритмов, регуляции энергетического баланса, температуры тела, употреблении пищи, а также различных эмоциональных состояний в результате широкой гистаминергической иннервации компонентов лимбической системы. При депрессии возникает избыток этого нейромедиатора (Мосолов, 2005).

В генезисе депрессивных расстройств особое место занимает мелатонин, продуцируемый эпифизом и синтезирующийся из триптофана. Снижение мелатонина приводит к нарушениям суточных, сезонных и других биологических ритмов организма. При депрессии наблюдается нарушение хронобиологической регуляции, которое свидетельствует о снижении содержания эпифизарного мелатонина. Низкий уровень мелатонина у пациентов с депрессией является признаком уменьшения уровня норадреналина и серотонина в головном мозге (Кочетков, 2007; Srinivasan et al., 2011).

Таким образом, согласно выявленным нарушениям в нейромедиаторных системах, нельзя сказать однозначно, повреждения каких именно нейрохимических процессов в головном мозге являются наиболее значимыми в развитии депрессии и выступают в роли пусковых механизмов. Также сложно выделить изменения какого именно нейромедиаторного звена лежат в основе патогенеза депрессии, а какие возникают в результате развития заболевания.

### **1.2.2 Структурные изменения головного мозга**

Благодаря последним научным достижениям с использованием современных методов исследования было установлено, что при

депрессивных расстройствах имеются выраженные морфологические изменения в некоторых структурах мозга.

В частности, по результатам исследований можно увидеть, что связи стриарного комплекса и дорсолатеральной лобной коры принимают участие в создании положительного эмоционального подкрепления удачном завершении деятельности. Когда эти связи нарушаются в результате феномена разобщения, то это может привести к недостаточности положительного подкрепления, что, в свою очередь, может вызвать состояние хронической фрустрации. Это может являться причиной возникновения депрессий (Saint-Cyr et al., 1995; Пилипонич и др., 2001).

Доказано, что у пациентов с депрессиями уменьшены размеры гиппокампа, причем степень уменьшения его объема коррелирует с количеством перенесенных больным эпизодов депрессии (Hickie et al., 2005; Frodl et al., 2008; Должиков и др., 2017). Вместе с тем установлено, что в гиппокампе уменьшается не только количество пирамидальных клеток, но и снижается количество функционирующих синапсов, уменьшаются длина дендритов и их разветвленность, прекращаются процессы нейрогенеза (Stockmeier et al., 2004). Кроме того, при депрессии одновременно уменьшаются размеры префронтальной коры в виде снижения плотности и размеров клеток коры головного мозга (как нейронов, так и глиальных клеток), о чем свидетельствуют гистологические исследования биоптатов (Rajkowska, Miguel-Hidalgo, 2007). В то же время исследования больных депрессией с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) выявили у них снижение кровообращения и метаболизма глюкозы в префронтальной коре, амигдале и гиппокампе (Аведисова, 2004). Следует отметить, что на данный момент не выяснено, является ли уменьшение размеров гиппокампа причиной или следствием развития депрессии. Однако предполагается, что продолжительность депрессии увеличивается при уменьшении объема гиппокампа (Sheline et al., 1996).

Согласно результатам исследований последних лет, на МРТ у пациентов с депрессией обнаружено снижение объема вещества головного мозга, микроваскулярные очаги поражения, в частности, гиперинтенсивные очаги в белом веществе, субкортикальные лакуны, микроинфаркты и микрокровоизлияния (Aizenstein et al., 2014).

Исследования пациентов с депрессией свидетельствуют о том, что на МРТ часто выявляются участки снижения плотности белого вещества (лейкоареоз), что расценивается авторами как локальная демиелинизация или сосудистая микроангиопатия (Kumar, Miller, 1997; Sheline et al., 2008).

Также структурные и функциональные изменения были обнаружены в миндалевидном теле. Доказано, что у депрессивных больных наблюдается увеличение в нем метаболизма глюкозы, которое еще более усиливается по мере увеличения тяжести депрессивного состояния. При этом размеры миндалевидного тела у таких больных на ранних этапах депрессии чаще увеличиваются. Однако со временем, в процессе развития заболевания, наоборот, происходит уменьшение его размеров (Blier, Abbott, 2001).

Структурные нарушения в головном мозге при депрессии также включают уменьшение серого вещества билатерально в орбитофронтальных участках, медиальной фронтальной коре, гиппокампе, парагиппокампальной извилине, миндалине, островке, передней поясной извилине, истончение коры и уменьшение объема чечевицеобразного ядра, снижение нейрональной плотности как в дорсолатеральном, так и в вентромедиальном участках хвостатого ядра при отсутствии изменений в плотности глии и объеме нейронов (Canu et al., 2015), что приводит к нарушению фронто-стриарно-лимбических связей и взаимосвязей лимбической системы с орбитомедиальной и префронтальной корой.

У пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами также отмечается снижение скорости кровотока в миндалине, передней поясной извилине, гипоталамусе и орбитофронтальной коре, основными функциями которых являются контроль эмоционального и мотивационного поведения

(Tadayonnejad, Ajilore, 2014). Поражения дорсолатеральной префронтальной коры и дорсальной передней поясной извилины тесно связаны с нарушением принятия решений, выполнением заданий, требующих активного внимания и памяти. Нарушение функций кортикостриарных путей, которые соединяют фронтальные участки с базальными ганглиями и таламусом, приводит к двигательным, исполнительным и эмоционально-поведенческим расстройствам (Venkatraman et al., 2010).

Исследования, проведенные П. Кидвеллом с соавторами, показали, что у пациентов с депрессией наблюдается диссоциация паттернов корковой активации по сравнению со здоровыми людьми: при изучении ответов на эмоционально значимые события в виде гиперактивации префронтальной коры на радостные и гипоактивации на печальные события (Кидвелл и др., 2005).

Также при экспериментальной модели депрессии на подопытных животных выявлено повышение уровней провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и IL-6) в гиппокампе и стриатуме – участках головного мозга, поражение которых связано с развитием депрессии (Gothe et al., 2012). Помимо отмеченного, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводит к дисфункции глутаматергической нейротрансмиссии (Li et al., 2014). Данный механизм может влиять на активность нейротрофинов в головном мозге, таких как мозговой нейротрофический фактор и сосудистый фактор роста эндотелия.

Таким образом, можно констатировать, что предрасположенность к депрессии связана с изменениями в структуре или функциях головного мозга, на данный момент проведенные исследования не являются исчерпывающими, необходимо дальнейшее изучение проблемы депрессивных расстройств.

### 1.2.3 Электроэнцефалографические изменения

Электроэнцефалография (ЭЭГ) на сегодня остается одним из наиболее информативных методов в оценке функционального состояния головного мозга в общем комплексе обследования пациентов с аффективными расстройствами, благодаря его доступности и неинвазивности. Учитывая интеграцию с современными компьютерными системами при регистрации биоэлектрической активности головного мозга, существенно расширился диапазон диагностических возможностей с проведением спектрального и когерентного анализа полученных данных. Использование электроэнцефалографической диагностики, учитывая высокую чувствительность головного мозга к незначительным патогенным факторам, приобретает особое значение при анализе психических расстройств, возникающих на ранних стадиях развития болезненного процесса (Бондарь, Федотчев, 2000).

ЭЭГ позволяет регистрировать суммарную биоэлектрическую активность головного мозга. Благодаря современным технологиям анализ ЭЭГ-данных – это комплексный процесс, который включает в себя не только визуальный, но и количественный анализ. Он разделяется на первичную обработку данных, поиск особенностей и их классификацию и анализ. Первичная обработка заключается в фильтрации шума, локализацию и режекцию артефактов при анализе ЭЭГ-сигнала. Кроме того, происходит выделение и анализ ЭЭГ-ритмов, построение спектральной пространственной картины ЭЭГ-сигнала. На следующих этапах осуществляется поиск известных особенностей и уникальных феноменов сигнала. Далее обнаруженные особенности анализируются и классифицируются с использованием одной из математических моделей сигнала ЭЭГ (Kanda et al., 2009).

Количественный анализ ЭЭГ является сложным процессом из-за нелинейной нестационарной природы самого сигнала и большого



количества факторов, которые влияют на сигнал во время проведения процедуры исследования. Анализ разделяется на нескольких этапов, в процессе одного из которых производится оценка биоритмов ЭЭГ. Понятие ритма было предложено в начале развития ЭЭГ для облегчения визуального анализа биоэлектрической активности головного мозга. Так, один из основателей ЭЭГ исследования Ганс Бергер, первым зарегистрировавший человеческую ЭЭГ, описал альфа и бета-ритмы. В дальнейшем, выделяемые ЭЭГ ритмы были дополнены Г. Джаспером и В. Уолтером (Collura, 1993). Каждый ритм имеет определенные амплитудно-частотные характеристики и соответствует разным состояниям человеческого мозга. Альфа-ритм обладает частотой от 8 до 12 Гц и амплитудой не более 100 мкВ. Его максимальная амплитуда регистрируется в состоянии покоя при закрытых глазах в теменно-затылочных отделах у большинства здоровых людей. В основном, альфа-ритм представлен регулярной компонентой, либо группами волн, которые образуют веретена продолжительностью 2-8 секунд. Десинхронизация альфа-ритма или так называемая «депрессия альфа-ритма» наблюдается при открытых глазах, усиленной концентрации внимания, умственной активности и беспокойстве. Бета-ритм представлен высокой частотой 12-30 Гц и низкой амплитудой до 15 мкВ. Для более четкого анализа отдельных физиологических особенностей бета-ритм обычно разделяют на частотные диапазоны бета-1 (12-20 Гц) и бета-2 (20-30 Гц). Бета-ритм преимущественно локализован в лобно-центральных отделах коры головного мозга, что связано с соматическими и сенсорными механизмами. В последнее время все чаще выделяют еще один высокочастотный ритм гамма диапазона, амплитудой до 10-20 мкВ, частотой 30-40 Гц и выше, который выявляется при решении задач, требующих максимальной концентрации. Также выделяют сенсомоторный или мю-ритм, который имеет частоту 12-15 Гц и амплитуду до 50 мкВ и регистрируется у людей в центральной и центрально-височной областях при открытых глазах в состоянии покоя. Тета-ритм представлен частотой 4-8 Гц

с амплитудой, которая превышает 25 мкВ и может достигать 300 мкВ и более. Тета-ритм возрастает во время сна, допускается в незначительном количестве, амплитудой не превышая основную фоновую ритмику головного мозга у здорового активного человека, что указывает на снижение уровня функциональной активности мозга. Тета-ритм возникает во время эмоциональных расстройств, в частности разочарования. Дельта-ритм является самым медленноволновым ритмом, для него характерна частота 0,5-4 Гц и амплитуда, которая может превышать 25 мкВ. Чаще всего регистрируется во время пробуждения и в фазе глубокого сна у здоровых людей (Niedermeyer, Lopes da Silva, 1999). Случаи регистрации высокоамплитудных и билатерально-синхронных вспышек медленноволновой активности дельта-тета-диапазона во время бодрствования, усиливающихся при проведении функциональных нагрузок, считаются проявлением патологических изменений в работе мозга и требуют дополнительной диагностики. Их амплитуда и топография являются важным диагностическим критерием функционального состояния коры головного мозга при реализации психической деятельности (Гуляев, 2013).

Недостаток или избыток описанных ритмов ЭЭГ в разных областях головного мозга отражают психофизиологические, когнитивные и поведенческие процессы. В современной функциональной диагностике анализ ритмического состава ЭЭГ сигнала применяется в качестве одного из критериев постановки диагноза при различных психических, психоневрологических нарушениях (Guerrero-Mosquera et al., 2010).

Основным инструментом частотно-временного анализа ЭЭГ сигналов является частотное преобразование Фурье (Juozapavicius et al., 2011) и Вейвлет-преобразование (Кулаичев, 2016). Во время ЭЭГ-исследования фиксируется разность электрических потенциалов благодаря электродам, расположенным на скальпе человека. Современные электроэнцефалографы позволяют регистрировать от 12 до 128 каналов, в клинических

исследованиях и рутинной ЭЭГ чаще всего используют от 19 до 21 канала. Сам сигнал ЭЭГ представляет собой сложный нелинейный нестационарный процесс и его анализ усложняется наличием разнообразных артефактов. Артефакты могут быть как физическими (отсутствие заземление прибора, шумы усилителей и сетевые помехи), так и физиологическими (глотательные движения, сердечная активность, мышечное напряжение лицевых мышц, моргания, саккады и т.д.).

Благодаря высокому временному разрешению по сравнению с другими методами исследования мозга, такими как ПЭТ и фМРТ, анализ биоэлектрической активности мозга человека давно применяется для выявления нейрофизиологических маркеров депрессии. В проведенных в 40-х годах XX века ЭЭГ-исследования аффективных расстройств было обнаружено множество функциональных отклонений от нормальной ЭЭГ. Даже по результатам визуального анализа ЭЭГ, патологические признаки могут быть обнаружены у 20-40% пациентов, имеющих симптомы депрессии (Kanda et al., 2009). Использование современных способов математической обработки данных значительно повышает диагностическую значимость ЭЭГ. По данным Американской нейропсихиатрической ассоциации данные количественного анализа ЭЭГ пригодны для выявления депрессий, то есть их чувствительность и специфичность составляют 72-93% (Coburn et al., 2006).

Американским обществом клинической нейрофизиологии было рекомендовано применять количественный спектральный анализ ЭЭГ как дополнительный инструмент дифференциации диагноза, но в большей степени изменения касаются одного из основных ритмов ЭЭГ - альфа-ритма (Nuwer, 1997). Альфа-ритм ЭЭГ традиционно привлекает внимание широкого круга исследователей, благодаря его четкой локализации и высокой чувствительности к различным внешним воздействиям. Исследование альфа-ритма у пациентов на начальных этапах развития депрессии, позволяет изучать нейрофизиологические основы заболевания и

может способствовать предупреждению развития и усугубления патологических процессов (Riley et al., 2000; Cook et al., 2002; Carvalho et al. 2011).

Исследования Л.Б. Иванова с соавторами показали, что при депрессивном расстройстве наблюдаются нарушения структуры практически по всем частотным диапазонам ЭЭГ, особенно в пространственном распределении альфа-ритма (Иванов и др., 2009). В частности, по мнению Л.Р. Зенкова и М.А. Ронкина альфа-асимметрия в теменных отведениях может коррелировать с некоторыми симптомами депрессии, в том числе с когнитивной недостаточностью и дефицитом социальных навыков (Зенков, Ронкин, 2013).

Помимо изменений в альфа-диапазоне в научной литературе сообщается о наличии повышения спектральной мощности медленно-волновой активности в субгенуальной части передней поясной извилины при депрессии (Jaworska et al., 2012). Было выявлено, что манифестация депрессивного расстройства на нейрофизиологическом уровне заключается в дезорганизации локальной и глобальной биоэлектрической активности коры головного мозга (Зенков, Ронкин, 2013).

Учитывая этиологию депрессии, В.Б. Стрелец с соавторами было показано, что у больных с эндогенной депрессией наблюдается усиление биоэлектрической активности в правых лобных и левых затылочных отведениях по сравнению с соответствующими контрлатеральными зонами мозга по сравнению с нормой (Стрелец и др., 1997). В этих случаях возникает блокировка обмена информацией между задними участками мозга, воспринимающими информацию, и передними, которые отвечают за исполнительный и эмоциональный контроль поведения. В тоже время при реактивной депрессии выявлено только увеличение спектральной мощности бета-ритма в правых лобных отделах коры головного мозга.

Исследований, в которых учитывается степень тяжести депрессии крайне мало. Было показано, что при умеренной и тяжелой депрессии

отмечается значимое увеличение мощностных характеристик в бета-диапазоне ЭЭГ по сравнению с мощностью альфа-ритма (Сидоренко, 1995). Постепенно, по мере ухудшения состояния, бета-активность доминирует в левом полушарии головного мозга, а затем и по всем отведениям ЭЭГ. Если у пациента не наступает улучшения состояния, то такое гипервозбуждение (доминирование ирритативного бета-ритма) истощает нейрональные структуры и нарушает работу интегративных функций головного мозга.

В более поздних исследованиях наоборот отмечается снижение корковой реактивности при текущем депрессивном эпизоде. Альфа-ритм хорошо выражен, доминирует в фоновой записи ЭЭГ, но по амплитуде преобладает в лобных долях. Кроме того, часто регистрируется дельта-активность. У пациентов в маниакальной фазе биполярного расстройства регистрируется пароксизмальная активность, снижение амплитуды и индекса альфа-ритма, а также его учащение. В ЭЭГ преобладает быстроволновая активность, часто бета и гамма-диапазона, впоследствии появляются медленные волны (Собурн et al., 2006; Baskaran et al., 2012).

Несмотря на разрозненность литературных данных, нейрофизиологические нарушения при депрессивных расстройствах, представлены, прежде всего, в виде функциональной асимметрии. Причем наиболее характерным признаком при депрессии является фронтальная асимметрия с повышением мощности альфа-ритма в лобных отведениях правого полушария, по сравнению с левым полушарием (Davidson, 1988; Rotenberg, 2004). В тоже время, как увеличение тета-активности в левой лобной области может выступать в роли предиктора благоприятного прогноза лечения антидепрессантами группы СИОЗС при большом депрессивном расстройстве (Iosifescu et al., 2009). Помимо фронтальной асимметрии А.Ф. Изнак отмечает увеличение спектральной плотности в бета и тета-диапазонах в левом полушарии относительно правого с локализацией преимущественно в затылочных зонах (Изнак, 1997).

При изучении специфики интегративной деятельности мозговых структур применяется когерентный анализ ЭЭГ, благодаря которому выявляется системная организация внутрикорковых взаимоотношений и особенности пространственной организации биопотенциалов коры головного мозга. Исследования в данной области показали Т.С. Мельникова и И.А. Лапин: у пациентов с тоскливыми депрессивными состояниями разного генеза средней степени тяжести по отношению к норме отмечается снижение коэффициента когерентности при эндогенной депрессии в лобных отделах, а при реактивной и органической депрессии – в центральных корковых отделах (Мельникова, Лапин, 2008). По мнению А.А. Ивонина с коллегами, нейрофизиологические особенности биоэлектрической активности и степень когерентности при депрессии в значительной степени определяются выраженностью сопутствующей симптоматики (Ивонин и др., 2008). Пациенты, у которых преобладали проявления депрессии без выраженной тревоги и астении показали повышение уровня системного взаимодействия биопотенциалов коры левого полушария и снижение межрегиональных связей во фронтальных отделах правого полушария. У пациентов с преобладанием сопутствующих симптомов выявляется значительное снижение уровня межрегионального взаимодействия потенциалов в лобных отделах коры обоих полушарий с одновременным повышением дистантных связей в теменных, затылочных и задневисочных отделах.

Обобщая представленный материал, необходимо отметить, что в основном, представленные результаты исследований были посвящены поиску общих нейрофизиологических особенностей для всех клинических вариантов депрессивных расстройств. Однако данных о нейрофизиологических отличиях психопатологически разных депрессивных синдромов практически отсутствуют, чем, видимо, обусловлена разнородность и противоречивость полученных данных. Выявление электроэнцефалографических особенностей тревожно-

депрессивного синдрома может помочь в диагностике аффективных расстройств, а также для назначения эффективной терапии.

### **1.3 Лечение тревожно-депрессивных расстройств**

#### **1.3.1 Фармакотерапия**

Для благоприятного лечения депрессии необходимо в первую очередь своевременное обращение к психиатру, использование клинических методов и проведение всех необходимых дополнительных исследований (психологическое, лабораторное, энцефалографическое), при необходимости – назначение психотропных средств.

Согласно данным американского исследовательского центра медицинских услуг только 30% взрослых людей, страдающих депрессивными и тревожными расстройствами, получают надлежащий уход и оказание медико-санитарной помощи, которые соответствуют руководящим принципам лечения (Young et al., 2001). Для лечения депрессивных расстройств необходим комплексный подход, который включает и фармакологическую и психотерапевтическую помощь. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения депрессии является психофармакотерапия, которая представляет собой лечение аффективных расстройств лекарственным методом (Арана, Розенбаум, 2001). Основными медикаментозными препаратами на сегодняшний день, назначаемыми при лечении тревожно-депрессивных расстройств являются антидепрессанты, анксиолитики и нормотимики.

Нейрохимические исследования, рассмотренные выше, показали, что основной причиной развития эндогенной депрессии являются патогенетические механизмы работы серотонинергической и норадренергической систем (Смулевич, 2007). Соответственно среди самых первых антидепрессантов, появившихся в 1950-х годах, выделяли две группы: трициклические (ТЦА) и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО),

действие которых направлено на накопление норадреналина и серотонина, являющихся моноаминами.

ТЦА получили свое название благодаря трем соединенным вместе углеродным кольцам в молекуле, они препятствуют частичному обратному захвату нейромедиаторов в пресинаптической мембране, вследствие чего происходит накопление моноаминов в синаптической щели, что оказывает пролонгированное действие на рецепторы. Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов дезаминируют норадреналин и серотонин в пресинаптических нервных окончаниях, что также способствует их увеличению в синаптической щели и активации синаптической передачи. ТЦА оказывают влияние не только на уровень норадреналина и серотонина, но и на работу холинергической, гистаминергической системы. Самыми известными препаратами, зарегистрированными в России, применяемыми и по сегодняшний день являются имипрамин, amitриптилин, кломипрамин (анафранил), миансерин (леривон). Благодаря своему широкому действию, препараты обладают седативным, противотревожным и снотворным действием и повышают уровень настроения. Чаще всего, их применяют при эндогенных депрессиях, тревожно-депрессивных состояниях (доксепин, amitриптилин), астено-депрессивных состояниях (имипрамин), тяжелых депрессиях (кломипрамин). Терапевтический эффект обычно ожидается через 3-4 недели от начала терапии. Скорость повышения дозировки зависит от степени тяжести заболевания, чем тяжелее состояние, тем быстрее наращивают дозу для достижения антидепрессивного эффекта. Сравнительные плацебо-контролируемые исследования имипрамина, amitриптилина и доксепина показали, что все препараты оказывают равную эффективность при лечении депрессивных расстройств. При этом клиническое улучшение наблюдалось у 68% пациентов при приеме ТЦА, по сравнению с 40% пациентов, которые принимали плацебо (Hasan, Akhtar, 1971; Grof et al., 1974). Важно отметить, что клиническое улучшение не отмечалось у 30% пациентов, причиной чего может быть неспецифический



механизм действия ТЦА и наличие достаточно большого количества побочных эффектов, таких как: сухость по рту, нарушения работы зрительной и мочеполовой систем, тремор рук, сонливость, вялость, тахикардия, увеличение массы тела. Более того, часто отмечается смена фазы из депрессивной в маниакальную или гипоманиакальную, которая проявляется повышенной энергией, ажитацией и гиперсексуальностью. Именно по этим перечисленным симптомам и были случайно открыты изониазид и ипрониазид, первые синтетические антидепрессанты из группы ингибиторов МАО, направленные на борьбу с туберкулезом (Ramachandrai et al). Такие препараты тормозят МАО типов А и В в мозге для прекращения окислительной реакции дезаминирования серотонина, норадреналина, адреналина, дофамина и других моноаминов (Ramesh et al., 2017). ТЦА и ингибиторы МАО длительное время оставались типичными антидепрессантами, однако из-за отсутствия направленного действия и необратимости действия многие ингибиторы МАО были исключены из медицинской практики.

Дальнейшее изучение химической структуры и свойств психотропных препаратов в конце 80-х годов помогло создать второе поколение антидепрессантов – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Наиболее распространенными препаратами из этой группы являются циталопрам (ципрамил), флуоксетин (прозак), пароксетин (паксил, рексетин), сертралин (золофт), флувоксамин (феварин), эсциталопрам (ципралекс). Именно при разработке этих препаратов в США учитывались разные побочные эффекты антидепрессантов предыдущего поколения. У антидепрессантов группы СИОЗС были выявлены следующие преимущества: большая безопасность и более легкая переносимость, наличие направленного фармакологического действия, возможность оценки функциональной целостности разных нейротрансмиттерных систем (Яничак и др., 1999).

Флуоксетин и сертралин являются наиболее эффективными препаратами при лечении большой депрессии и атипичных депрессивных расстройств, циталопрам и флувоксамин чаще всего назначают при обсессивно-компульсивных расстройствах (ОКР) и панических расстройствах, а также при депрессиях разного генеза. Пароксетин рекомендован для пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами (Розенбаум, Арана, 2006). Благодаря направленному действию подавления обратного захвата серотонина по механизму отрицательной обратной связи, увеличивается концентрация серотонина в структурах мозга, благодаря чему происходит упорядочивание активности нейронных систем (Yohn et al., 2017).

Эффективность и действие антидепрессантов первого и второго поколений основаны на моноаминовой гипотезе, которая предполагает, что дисбаланс нейротрансмиссии серотонина, норадреналина и дофамина лежит в основе патофизиологии депрессии (Slattery et al., 2004; Massart et al., 2012).

Несмотря на то, что побочные эффекты СИОЗС (кардиотоксичность, увеличение массы тела и риск при комбинированной фармакотерапии) менее выражены, ТЦА отличаются большей терапевтической эффективностью по сравнению с СИОЗС, во всяком случае, при стационарном лечении пациентов (DUAG, 1990). Соответственно назначение ТЦА в фармакотерапии остается актуальным и на сегодняшний день при более тяжелых и острых формах депрессии, а также при сопутствующих соматических заболеваниях.

В связи с недостаточной эффективностью антидепрессантов группы СИОЗС были синтезированы антидепрессанты нового поколения, к которым относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН). Имея оригинальную химическую структуру, СИОЗСиН существенно повышают концентрацию серотонина и норадреналина в мозге. К числу основных антидепрессантов группы

СИОЗСиН относятся: дулоксетин (симбалта), мirtазапин (ремерон, каликста), милнаципран (иксел). Препараты назначаются при рекуррентном депрессивном расстройстве в рамках депрессивного эпизода и при наличии тревожного компонента. Милнаципран имеет сходную эффективность с ТЦА и СИОЗС, при этом милнаципран начинает действовать быстрее, чем ТЦА (Spencer, Wilde, 1998).

Отдельным классом выделяют венлафаксин (велаксин, велафакс), как антидепрессант группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина (СИОЗСНиД). Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило венлафаксин как наиболее эффективный препарат для лечения основного депрессивного расстройства и генерализованного тревожного расстройства (Ninan, 2000). При небольших дозах до 150 мг, препарат действует как СИОЗС, подавляя захват серотонина, а при увеличении дозировки до 225 мг активизируется процесс захвата норадреналина и дофамина. Согласно результатам двойных слепых рандомизированных исследований ремиссия была достигнута у 45% больных депрессией, принимающих венлафаксин, у 35% – СИОЗС и у 25% – плацебо. Причем терапевтическая эффективность венлафаксина наблюдалась уже на второй неделе приема препарата по сравнению с плацебо, в то время как эффективность медикаментов группы СИОЗС была достигнута только к четвертой неделе (Entsuah et al., 2001). Благодаря тройному действию венлафаксин эффективен так же как ТЦА, не влияя при этом на гистаминовые и холинорецепторы. Кроме того, уровень побочных эффектов венлафаксина не превышает аналогичного уровня у группы антидепрессантов СИОЗС за исключением тошноты (Занен, 2007).

Двойным механизмом действия обладает еще один класс антидепрессантов – антагонистов/ингибиторов обратного захвата серотонина (АИОЗС), представителями которых являются тразодон (триттико) и нефазадон (серзон). Эти препараты показаны именно при

тревожно-депрессивных состояниях эндогенной этиологии и на фоне органических заболеваний ЦНС (Jarema et al., 2011). Уникальность триттико заключается в том, что только этот антидепрессант при дозировке 50-150 мг выступает в роли антагониста к рецепторам 5HT<sub>2a</sub>. При более высоких дозировках (150-450 мг) он оказывает ингибирующее действие обратного захвата серотонина. При приеме антидепрессантов группы АИОЗС у пациентов улучшается сон, снижается возбуждение и тревога, поднимается настроение. Кроме того, уровень побочных эффектов у препаратов группы АИОЗС ниже, чем при лечении антидепрессантами группы СИОЗС (Fagiolini et al., 2012). Тразодон был одобрен в США в начале 2010 года для лечения пациентов с большим депрессивным расстройством и получил одобрение во многих европейских странах (FDA, 2010).

Положительный терапевтический эффект при приеме антидепрессантов, в среднем, достигается только через несколько недель, что может быть связано с реорганизацией синаптических моноаминергических рецепторов (Нуллер, Михайленко, 1988). Если терапевтический эффект отсутствует через четыре-пять недель после назначения препарата, то назначается комбинированная терапия. Важно отметить, что при тревожно-депрессивном синдроме на начальной стадии лечения обычно комбинируются две группы препаратов: антидепрессанты группы СИОЗС и анксиолитики, производные бензодиазепина.

Анксиолитики, также известные как психоседатики или транквилизаторы, влияют на уровень эмоциональной напряженности, тревоги и обладают снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным эффектами. Основной класс современных транквилизаторов по своей химической структуре относится к группе бензодиазепинов. Поскольку бензодиазепиновые рецепторы тесно связаны с нейромедиаторными рецепторами ГАМК, их возбуждение активирует ГАМК-рецепторы, что способствует открытию хлорных ионных каналов в клеточной мембране нейронов, благодаря чему происходит увеличение

концентрации ионов хлора внутри нейронов, гиперполяризация и снижение возбудимости нейронов. Наибольшая плотность бензодиазепиновых рецепторов была выявлена в ядрах гипоталамуса, таламуса, лимбической системы, мозжечке, ретикулярной формации, то есть в тех структурах, который отвечают за эмоциональный контроль поведения (Jembrek, Vlainic, 2015).

Назначение анксиолитиков в терапии имеет положительные и отрицательные стороны. С одной стороны, препараты бензодиазепинового ряда обладают меньшим количеством побочных эффектов, купирование симптомов происходит гораздо быстрее, в частности, это проявляется в нормализации сна и редукции выраженной тревоги, нежели при приеме только антидепрессантов. С другой стороны, анксиолитики могут вызывать усиление токсического действия алкоголя на ЦНС, лекарственную зависимость и синдром отмены при длительном применении. Кроме того, к побочным симптомам приема психоседатиков относятся: психомоторная заторможенность, вялость, мышечная слабость, замедление речи.

Несмотря на наличие выраженного седативного действия, бензодиазепины не обладают антидепрессивным эффектом. Обобщенный анализ двадцати девяти двойных слепых рандомизированных исследований показал, что прием только ТЦА гораздо эффективнее в лечении тревожно-депрессивных расстройств, нежели монотерапия транквилизаторами. Также было показано, что комбинированная терапия именно в первые две-три недели лечения имеет явное преимущество в редукции тревоги и стабилизации цикла сон-бодрствование, при этом к четвертой неделе динамика снижения депрессивных симптомов сглаживается (Schatzberg, Cole, 1981; Johnson, 1985).

На сегодняшний день Королевский колледж психиатров Великобритании и Британская Ассоциация Психофармакологии опубликовали рекомендации назначения анксиолитиков бензодиазепинового ряда. В частности, препараты этой группы безопасно

назначать на короткие сроки лечения (10-12 дней), поскольку их применение более месяца значительно повышает риск медикаментозной зависимости (Baldwin et al., 2013).

«Типичными» анксиолитиками бензодиазепинового ряда в медицинской практике являются феназепам, диазепам (седуксен, реланиум), лоразепам (лорафен), клоназепам, алпразолам (ксанакс, хелекс), стрезам. Из них феназепам, клоназепам и лоразепам обладают самым выраженным седативным и снотворным действиями. При коморбидных состояниях тревоги и депрессии чаще всего назначают алпразолам, лоразепам и оксазепам.

К «атипичным» (дневным) транквилизаторам относятся тофизопам (грандаксин), атаракс, адаптол, ноофен и азапириновые производные (буспирон, ипсапирон, гепирон). В отличие от психоседатиков бензодиазепинового ряда эта группа препаратов, наоборот, оказывает активирующее действие, улучшая психомоторную и интеллектуальные функции (Громов, Дудко, 2003). «Атипичные» транквилизаторы не вызывают привыкания, сонливости и заторможенности, при этом из побочных действий отмечаются сухость во рту, тошнота, снижение аппетита, головная боль, повышенная раздражительность.

Важно отметить, что благодаря исследованиям последних лет было обнаружено, что комбинированная терапия антидепрессантами и солями лития является более эффективной терапией по сравнению с плацебо у пациентов, страдающих биполярным расстройством при текущем депрессивном эпизоде. При этом эффективность терапии изолированного использования солей лития ниже, чем венлафаксина при лечении депрессии (Lorenzo-Luaces et al., 2017; Lorenzo-Luaces, Amsterdam, 2018).

Литий классифицируется как стабилизатор настроения (нормотимик), проявляет антиманиакальные свойства и считается эффективным препаратом лечения биполярного расстройства. До конца механизм действия лития неизвестен, однако выявлено, что соли лития тормозят

высвобождение норадреналина и серотонина и улучшают ГАМК-ергическую передачу (Белозерцев, 2012). Также литий способствует росту нейронов в коре головного мозга и предотвращает апоптоз нейронов посредством ингибирования GSK3B (гликоген-синтаза-киназа-3-бета) (Alda, 2012). После начала литиевой терапии наиболее распространены такие побочные эффекты, как легкая тошнота и общий дискомфорт, также отмечается тремор рук, чрезмерная жажда, частые позывы к мочеиспусканию, увеличение веса. Необходимо контролировать уровень содержания лития в организме для предотвращения развития почечной недостаточности (Richardson, Macaluso, 2017).

Таким образом, учитывая особенности и избирательность психотропного действия описанных выше медикаментов, а также скорость достижения терапевтической эффективности и побочные эффекты, при коморбидности тревоги и депрессии целесообразно назначать комплексную терапию в зависимости от тяжести депрессии и выраженности симптоматики. Необходимо учитывать, что аффективные расстройства всегда связаны с внутренними эмоциональными переживаниями, личностью пациента и его социально-психологическими и идеологическими аспектами образа жизни. Именно поэтому эти факторы могут способствовать либо быстрому выздоровлению без осложнений, либо наоборот усугублению болезненного состояния. Следовательно, помимо фармакотерапии при лечении депрессии важен комплексный подход, требующий дополнительных немедикаментозных методов лечения, таких как электросудорожная терапия, психотерапия и нейротерапия.

### **1.3.2 Немедикаментозные методы**

#### **1.3.2.1 Электросудорожная терапия**

Электросудорожная терапия (ЭСТ) также известная как электрошоковая терапия является одним из интенсивных

немедикаментозных методов лечения. Лечебный эффект достигается за счет воздействия на головной мозг электрической стимуляции определенной силы, которая должна вызвать кратковременный генерализованный судорожный припадок. Согласно данным Министерства здравоохранения и социальной защиты Колумбии ЭСТ признана эффективным методом лечения при аффективных расстройствах в 75-85% и в 60-70% случаев при психических заболеваниях, резистентных к фармакотерапии (ВСМН, 2002).

Несмотря на длительную историю применения (более 80 лет) и высокий процент эффективности использования ЭСТ в медицинской практике, нейробиологический механизм действия неизвестен до сих пор. Одна из самых известных теорий механизма действия ЭСТ связана с моноаминовой гипотезой, подразумевающей дефицит выработки серотонина, норадреналина и дофамина (Олексеев, 2014). Благодаря исследованиям последних лет было выявлено, что ЭСТ вызывает снижение активности постсинаптических рецепторов 5-HT<sub>1a</sub> по данным ПЭТ (Lanzenberger et al., 2013). Кроме того, с помощью магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с депрессией было обнаружено увеличение концентрации ГАМК в коре головного мозга после 10 сеансов ЭСТ (Sanacora et al., 2003).

Современная ЭСТ возможна для пациентов, достигших совершеннолетнего возраста, только после получения информированного согласия и проводится под действием общего анестетика и мышечного релаксанта. При лечении тревожно-депрессивных расстройств курс ЭСТ состоит из 6-12 процедур с регулярностью 2-3 раза в неделю. Чаще всего используют унилатеральное (префронтальная кора правого полушария) и билатеральное расположение (височные области) электродов. Согласно результатам практического применения, второй способ наложения электродов является более эффективным, однако возможно появление побочных эффектов в виде снижения когнитивных функций и развития ретроградной амнезии. Унилатеральный способ уменьшает риск



возникновения ухудшения памяти, но в то же время снижается и терапевтический эффект процедуры (Sackeim et al., 2000).

ЭСТ наиболее эффективна при лечении органических и эндогенных аффективных расстройств (депрессивный эпизод, маниакальный эпизод, смешанная форма), шизотипических расстройств, шизофрении, кататонии. Согласно данным Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА) применение ЭСТ рекомендовано:

- при признаках суицидальных мыслей у пациента;
- при психотических особенностях;
- при прогрессирующем ухудшении физического состояния вследствие осложнений депрессии;
- при отрицательной терапевтической резистентности в анамнезе;
- при положительном эффекте ранее проведенной ЭСТ в анамнезе;
- при наличии «маниакального бреда» (Abou-Saleh et al., 2004).

Абсолютных противопоказаний к проведению ЭСТ нет, более того ЭСТ рекомендована как альтернативный вариант лечения для пациентов с депрессией пожилого возраста в связи с плохой переносимостью медикаментов, а также для беременных из-за возможного отрицательного влияния фармакотерапии на развитие плода (Saatcioglu, Tomruk, 2004). Относительными противопоказаниями являются сопутствующие заболевания: острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, аневризмы, опухоли головного мозга, недавно перенесенный инсульт и другие (Быков и др., 2013).

Описанный метод также обладает рядом побочных эффектов. В первую очередь они связаны с подготовкой пациента как к операбельному вмешательству (внутривенный наркоз, миорелаксанты). Кроме того, наиболее частые побочные явления связаны с нарушениями когнитивных функций: снижение концентрации внимания, трудности с запоминанием, амнезия, частичная потеря памяти. В большинстве случаев симптомы

купируются в течение нескольких недель или месяцев после процедуры (ВСМН, 2002).

Существует устоявшееся мнение, что ЭСТ является радикальным методом воздействия на ЦНС и способствует развитию необратимых структурных повреждений головного мозга. Однако благодаря недавно проведенному мета-анализу, ЭСТ признается высокоэффективным способом лечения аффективных расстройств и не вызывает каких-либо повреждений ЦНС (Möller, Henkel, 2005). Важно отметить, что ЭСТ наоборот обладает антиконвульсивными свойствами, то есть у пациентов после терапевтического курса отмечается увеличение порога судорожной готовности (Иванов и др., 2013).

Подводя итог вышенаписанному, несмотря на сложность и трудоемкость ЭСТ (наличие специального процедурного кабинета с оборудованием, психиатра, анестезиолога), на сегодняшний день остается самым эффективным методом терапии при тяжелых формах депрессии для пациентов, не отвечающих на медикаментозное лечение.

### **1.3.2.2 Психотерапия**

В мета-аналитическом исследовании была оценена эффективность психотерапии и альтернативных методов при лечении депрессивных расстройств. В данной работе было показано, что комбинированная терапия антидепрессантами с психотерапией дала наибольший положительный эффект в виде снижения симптомов как в слепых (52%), так и в открытых контролируемых исследованиях (66%). При этом применение исключительно фармакотерапии или психотерапии существенно не отличается от альтернативных методов лечения, таких как физические упражнения и акупунктура или библиотерапия (Khan et al., 2012).

В первую очередь психотерапия необходима для пациента как вводный курс для объяснения его состояния, принятия и признания диагноза, а также для согласия на лечение. В дальнейшем психотерапия

представляет собой беседу между врачом и пациентом, в ходе которого стабилизируется душевное состояние больного путем применения психиатром определенных методик.

Согласно данным Американской психиатрической ассоциации, при депрессивных расстройствах легкой и средней степени тяжести психотерапия в индивидуальном порядке рекомендована как первоначальное лечение. При более тяжелых стадиях депрессии рекомендовано комбинированное лечение антидепрессантами и психотерапией. В любом случае, если в течение одного месяца у пациента не наблюдается симптоматического улучшения, то план лечения необходимо менять, добавляя фармакологическое лечение (APA, 2010).

Такие факторы, как характер и продолжительность депрессивных симптомов у пациента, его жизненные убеждения, отношение к психотерапии, а также история болезни оказывают влияние на терапию. Наибольшую эффективность и клиническую значимость при лечении депрессивных расстройств имеют такие виды психотерапии как когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), межличностная (интерперсональная) терапия (ИПТ) и поведенческая психотерапия. Было обнаружено, что в долгосрочной перспективе для поддержания ремиссии депрессивного состояния использование психотерапии помогает сохранить положительный эффект после прекращения фармакотерапии (Dobson K. et al., 2008).

При изучении влияния психотерапии на эффективность лечения тревожно-депрессивных расстройств было показано, что сопутствующая тревожная симптоматика при депрессивном расстройстве не усугубляет процесс лечения когнитивной терапией, то есть терапия оказывает одинаковое благоприятное воздействие на пациентов с тревогой или без нее. Более того было выявлено, что в некоторых случаях КПТ ускоряет редукцию клинических признаков тревожно-депрессивного расстройства (de Azevedo Cardoso et al., 2014). Важно отметить, что использование ИПТ

при коморбидности тревоги и депрессии, наоборот, усиливает степень выраженности аффективного расстройства и не оказывает выраженного положительного эффекта по сравнению с другими методами лечения (Young et al., 2006).

Согласно результатам мета-аналитического исследования 2008 года, было выявлено, что длительное применение психодинамической терапии (не менее 50 сеансов) около года с регулярностью чаще одного раза в неделю у пациентов с депрессией в 96% случаев эффективнее, чем у группы плацебо (Leichsenring, Rabung, 2008).

Несмотря на обнадеживающие результаты и перспективы психотерапевтических методик примерно в 5-10% случаев отмечается негативный эффект при проведении психотерапии, предикторами которого чаще всего являются выраженные межличностные проблемы и тяжелая форма депрессивного расстройства (Холмогорова и др., 2009). Соответственно другой немедикаментозный метод, такой как метод адаптивной саморегуляции, который предусматривает максимальное задействование пациента в процесс лечения и помогает научиться человеку осознанно контролировать физиологические процессы биоэлектрической активности головного мозга является одним из перспективных терапевтических направлений в настоящее время.

### **1.3.2.3 Метод адаптивной саморегуляции**

Метод адаптивной саморегуляции или биологическая обратная связь (БОС) представляет собой высокотехнологичный многофакторный процесс, основной целью которого является волевой контроль разных физиологических параметров, таких как частота сердечных сокращений, температура кожи, напряженность мускулатуры, а также функциональная активность мозга. С точки зрения терапевтического подхода метод адаптивной саморегуляции сродни КПТ, и принцип обучения построен на оперантном обусловливании. Благодаря методу БОС человек может

научиться сознательно контролировать функции организма. В настоящее время метод адаптивной саморегуляции активно применяется в лечении эпилепсии (Sterman, 2010), аутизма (Kouijzer et al., 2010), синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) (Gani et al., 2008), посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) (Peniston, Kulkosky, 1991), депрессивных расстройств (Baehr et al., 1999), тревожных и других аффективных расстройств (Hammond, 2005).

Метод ЭЭГ-адаптивной саморегуляции, также известный как метод ЭЭГ-обратной связи или биоуправления, является частным вариантом БОС, который основан на нейропластичности мозга, то есть на способности нейронов изменять эффективность синаптической передачи и увеличивать количество связей между собой. Основная концепция ЭЭГ-обратной связи заключается в том, что ежесекундная информация о биоэлектрической активности головного мозга, регистрируется с помощью электродов, передается на программно-аппаратный комплекс и после обработки предъявляется пациенту в доступной форме, что позволяет ему научиться сознательно корректировать показатели своей мозговой активности. Недостаточная активация или перевозбуждение определенных зон головного мозга отражают когнитивные, эмоциональные и поведенческие процессы. Соответственно изменения параметров ЭЭГ в зависимости от выявленных нарушений способствуют нормализации электрофизиологических процессов головного мозга, что обеспечивает терапевтический эффект метода адаптивной саморегуляции.

В последнее время метод адаптивной саморегуляции все чаще используется как дополнительный терапевтический метод лечения аффективных расстройств в комплексе с психофармако- и физиотерапией. По данным Ассоциации Прикладной Психофизиологии и Биологической обратной связи (англ. – AARB), метод ЭЭГ-адаптивной саморегуляции находится на втором уровне по оценке эффективности биообратной связи, то есть считается «возможно эффективным». Такое определение

эффективности данного метода при лечении психических и поведенческих расстройств зависит от эффекта, полученного из систематической оценки в контролируемых клинических исследованиях (La Vaque et al., 2002). Показатели эффективности позволяют оценить, насколько качественный, быстрый и устойчивый во времени результат может дать терапия с ЭЭГ-обратной связью.

В качестве сигнала обратной связи могут быть использованы различные параметры ЭЭГ головного мозга, такие как амплитуда, мощность, когерентность и другие спектральные показатели основных ритмов ЭЭГ и вызванных потенциалов. Совокупность характеристик ЭЭГ и локализации электродов на поверхности головы пациента образуют протокол адаптивной саморегуляции, согласно которому и происходит тренинг. При анализе научной литературы было выявлено несколько основных протоколов ЭЭГ-адаптивной при коррекции психоэмоционального состояния у пациентов с депрессивными расстройствами.

По результатам клинических исследований Р. Дэвидсона и его коллег было выявлено, что депрессия связана с межполушарным дисбалансом: гиперактивацией правого полушария относительно гипоактивного левого полушария в лобных отведениях (Henriques, Davidson, 1991). Благодаря полученным данным Д. Розенфельдом был разработан протокол ЭЭГ-обратной связи, целью которого было достичь увеличения мощности альфа-ритма в правой префронтальной коре по сравнению с левой (Rosenfeld, 2000). Протокол фронтальной альфа-асимметрии представляет собой разницу мощностей альфа-ритма, регистрируемых с лобных отведений (F3 и F4), и рассчитывается по формулам:

- $As1 = \log R - \log L$
- $As2 = (R - L) \setminus (R + L)$ ,

где  $As1$  или  $As2$  – значение асимметрии,  $R$  – значение правого полушария и  $L$  – значение левого полушария. Обе формулы ( $As1$  и  $As2$ )

высоко коррелируют друг с другом ( $r \geq 0.98$ ) (Baehr et al., 1998). Сначала в научной литературе публиковались данные об единичных случаях положительного применения описанного протокола в клинической практике (Baehr et al., 1997). В современных литературных источниках представлены результаты рандомизированного контролируемого исследования с участием 24 пациентов с депрессивными расстройствами. После прохождения 10 сеансов ЭЭГ-адаптивной саморегуляции у пациентов отмечалось значимое снижение депрессивной симптоматики и улучшение когнитивных функций в течение месяца, в то время как в контрольной группе клинически значимых изменений выявлено не было (Choi et al., 2011).

Согласно литературным данным мощность альфа-ритма обратно пропорциональна уровню активации соответствующей области мозга, а активация коры выражается в увеличении бета-ритма. Соответственно, чем больше мощность альфа-ритма в лобных отведениях правого полушария, тем меньше активации в данной области (Rotenberg, 2004). На основе этого вывода доктор К. Хаммонд (2000) предложил альтернативный протокол ЭЭГ-адаптивной саморегуляции для лечения депрессии, направленный на увеличение мощности бета-активности в левых лобных отведениях (Fp1 и F3) и подавление мощностей альфа и тета-ритмов. По результатам исследования после 30 сеансов ЭЭГ-обратной связи у пациента значимо снизились признаки депрессивной симптоматики. Однако, как отмечалось выше, на ранних стадиях развития депрессивного расстройства наблюдается увеличение высокочастотной активности в лобно-центральных областях (Grin-Yatsenko et al., 2009; Begić et al., 2009). Соответственно описанный протокол по увеличению бета-ритма в префронтальной коре может способствовать не расслаблению, а увеличению тревоги и возбуждения.

Позже бразильскими нейрофизиологами М. Диасом и А. Деусеном было обнаружено, что протокол альфа-асимметрии и бета-тета протокол дополняют друг друга. В протоколе учитывались три параметра ритмов биоэлектрической активности мозга: увеличение асимметрии мощности ЭЭГ альфа-диапазона в правой префронтальной коре (частота 9-14 Гц), увеличение отношения мощности бета-1 (частота 15-20 Гц) к мощности тета-ритма в левой префронтальной коре, и одновременное снижение мощности бета-3 диапазона (частота 23-38 Гц) во всей префронтальной коре (Dias, Deusen, 2011). Таким образом, альфа-бета-тета протокол направлен на изменение эмоционального состояния в положительную сторону (альфа-асимметрия), на улучшение когнитивных функций и мотивации (отношение бета к тета), и на снижение тревожности (снижение высокочастотной бета-активности). Было проведено пилотное исследование с участием одной пациентки, страдающей депрессивным расстройством. При анализе клинических и электрофизиологических данных у пациентки после 10 сеансов ЭЭГ-адаптивной саморегуляции было выявлено улучшение состояния к концу курса всего на 11%. Такие незначительные изменения исследователи связывают со сложностью предложенного протокола адаптивной саморегуляции и небольшим количеством сеансов.

В 1990-х годах Е. Пенистон и П. Кульковски опубликовали научные статьи, в которых описывается эффективность применения альфа-тета протокола при эмоциональных расстройствах. Терапевтический эффект достигается за счет одновременного увеличения мощности альфа и тета-ритмов в затылочном отведении О1 при закрытых глазах (Peniston, Kulkosky, 1989). В контролируемом рандомизированном исследовании принимали участие ветераны Вьетнамской войны, страдающие ПТСР. Согласно полученным результатам у пациентов с ПТСР после 30 сеансов ЭЭГ-обратной связи по сравнению с контрольной группой отмечается значимое увеличение мощности альфа-ритма и индекса альфа- и тета-



ритмов в затылочных отведениях, а также снижение уровня депрессии и посттравматических симптомов ПТСР (Peniston, Kulkosky, 1991). Однако описанный протокол преимущественно используется для коррекции психоэмоционального состояния при аддиктивных расстройствах, но не депрессивных.

В 2012 году Канадское агентство по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения подготовило отчет, в котором авторы делают вывод, что метод ЭЭГ-обратной связи эффективен и безопасен при лечении пациентов с ПТСР, генерализованным тревожным расстройством (ГТР) и депрессией (CADTH, 2012). Из рассмотренных шести исследований только в двух был применен метод ЭЭГ-обратной связи. В одном исследовании, описанном выше, использовался протокол фронтальной альфа-асимметрии. В результате, после курса сеансов ЭЭГ-адаптивной саморегуляции у пациентов исследовательской группы мощность альфа-ритма возросла в правой лобной области относительно левого полушария только в состоянии спокойного бодрствования с открытыми глазами и значительно снизилось проявление депрессивных симптомов (Choi et al., 2011). В другом исследовании участвовало 100 человек с диагнозами ГТР, тревожно-депрессивное расстройство и ОКР. Все пациенты обращались за помощью первично, продолжительность заболевания варьировалась от 6 до 15 месяцев. Уровень тревоги измерялся 3 раза (до лечения, через 4 недели и 8 недель) с помощью шкал тревоги Гамильтона и личностной шкалы проявлений тревоги Тейлора. Половина пациентов была определена в группу, в которой проводилось лечение с помощью метода ЭЭГ-обратной связи 5 раз в неделю в течение 8 недель, в которой был использован альфа-протокол (увеличение мощности альфа-ритма). Другой половине пациентов было назначено фармакологическое лечение анксиолитиками. По результатам исследования в обеих группах было отмечено снижение тревоги. Однако оказалось, что в группе пациентов с фармакотерапией

терапевтический эффект был лучше, чем в группе пациентов, проходившей лечение с помощью курса ЭЭГ-обратной связи. По мнению авторов, полученные результаты связаны с наличием у пациентов депрессивных симптомов, которые не учитывались в исследовании и могли оказать влияние на лечение. Кроме того, у женщин после сеансов ЭЭГ-адаптивной саморегуляции отмечалось значимое снижение тревоги на 8 неделе лечения, в то время как в группе пациентов с анксиолитической терапией значимых изменений по половому признаку обнаружено не было. Авторы делают вывод, что метод ЭЭГ-обратной связи является таким же эффективным методом, как фармакологическое лечение для пациентов с симптомами тревоги в рамках разных аффективных расстройств, при этом альфа-протокол ЭЭГ-обратной связи более эффективен в терапии для женщин (Bhat, 2010). Аналогичные результаты получены в другом исследовании, где пациенты были разделены на три группы, в одной группе проводилось медикаментозное лечение, во второй – лечение разными методиками БОС, а в третьей – комплексное лечение фармакотерапией и курсом БОС. Наибольшая эффективность в снижении уровня тревоги была достигнута у пациентов с невротическими и психосоматическими симптомами, проходивших комплексное лечение (Saldanha et al., 2007).

В последние годы публикуется все больше данных о комбинированном применении протоколов ЭЭГ-обратной связи для лечения пациентов с психическими расстройствами. Корейскими учеными было проведено несколько исследований, направленных на изучение эффективности метода ЭЭГ-адаптивной саморегуляции у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами (Cheon et al., 2015). В предварительном исследовании участвовало 77 взрослых пациентов, из которых 24,7% страдали депрессивными расстройствами, а 23,4% – тревожными расстройствами. В целом, у 39 пациентов всего было проведено более 10 сеансов ЭЭГ-обратной связи, и у 25 пациентов – более

20. Для каждого пациента подбиралась индивидуальная схема протоколов ЭЭГ-обратной связи. Для пациентов с депрессивными расстройствами, которые жаловались на потерю энергии и на трудности с концентрацией внимания чаще всего применялся протокол увеличения мощности бета-ритма для отведений F3 или T3 и (или) альфа-тета протокол для отведения Pz. У пациентов с сильной тревогой сначала использовали протокол тренировки сенсомоторного ритма для отведения T4 или альфа-тета протокол для отведения Pz около 10 сеансов. После снижения тревоги, следующие 10 сеансов, были направлены на увеличение бета-ритма для левой лобной области (F3). По результатам исследования у пациентов после курса ЭЭГ-обратной связи отмечалось значимое снижение тяжести симптомов депрессии и тревоги, а также повышение самооценки и внимания по шкале общего клинического впечатления (CGI-S) (Cheon et al., 2015). Основываясь на полученных результатах, в последующих исследованиях оценивали эффективность использования бета-протокола совместно с альфа-тета протоколом у пациентов с большим депрессивным расстройством. В исследовании приняло участие 20 пациентов, сеансы проводились 2-3 раза в неделю длительностью 30 минут в течение 8 недель. Было выявлено, что у пациентов отмечается значимое снижение тяжести заболевания и клинических признаков тревоги и депрессии. Авторы предположили, что бета-тренинг направлен на снижение депрессивных симптомов, в то время как альфа-тета протокол помогает снизить тревогу (Cheon et al., 2016).

Приведенные выше исследования дали новую ветвь развития немедикаментозной терапии для лечения эмоциональных расстройств. С каждым годом растет научный интерес и количество публикаций на тему поиска специфических «нейромаркеров» депрессии и изучения эффективности новых протоколов адаптивной саморегуляции. Однако основным недостатком протоколов, представленных выше, является то, что

их применяют при широком спектре аффективных расстройств без учета этиологии и патогенетических механизмов. Сужение круга поиска при учете специфических отклонений функционального состояния коры головного мозга от нормативных данных у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом позволит разработать более эффективный протокол ЭЭГ-обратной связи и ускорит восстановление психического здоровья при реабилитации пациентов с депрессией.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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 «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца» и медицинского центра «Династия» под руководством Полякова Ю.И. д.м.н., Заслуженного врача РФ, психиатра высшей категории, профессора кафедры психиатрии и наркологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Все пациенты, вовлеченные в исследование, давали добровольное информированное согласие на участие в работе и обработку их персональных данных.

Для достижения поставленной цели, было выполнено два взаимосвязанных исследования. В первой части работы (предварительное исследование), в соответствии с общим планом исследования, были отобраны 64 пациента, у которых был диагностирован тревожно-депрессивный синдром. Эти пациенты прошли психиатрическое обследование, получили стандартные психотерапевтические назначения и фармакологическое лечение. У каждого испытуемого была проведена однократная регистрация ЭЭГ-показателей после не менее 3-4 недель фармакотерапии.

Целью этой части работы было выявление электрофизиологических маркеров тревожно-депрессивного синдрома эндогенного генеза, с тем, чтобы далее на их основе разработать протокол адаптивной саморегуляции, который позже планировалось применить во второй части работы (основное исследование) для комплексной фармакотерапии вместе с курсом биоуправления ЭЭГ-показателями у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом. В основное исследование был вовлечен 41 пациент (подробно группы пациентов описаны в разделах 2.1 и 2.2).

Врачи, участвовавшие в исследовании, диагноз и тяжесть депрессивного эпизода объективизировали с помощью клинико-психопатологического метода и психометрических шкал.

Клинико-психопатологический метод использовался для верификации диагноза согласно критериям МКБ-10:

- текущий депрессивный эпизод в рамках биполярного аффективного расстройства (F31.3);
- текущий депрессивный эпизод в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (F 33.0, F33.1, F33.2);
- смешанное тревожно-депрессивное расстройство (F 41.2).

Депрессивный эпизод сопровождался следующими симптомами:

- пониженное настроение;
- уменьшение энергичности и падение активности;
- апатия;
- гипогедония или ангедония;
- снижение или потеря интереса к окружающему миру»
- низкая самооценка, мысли о собственной виновности, никчемности;
- ухудшение когнитивных функций (памяти, внимания);
- нарушение регуляции цикла сон-бодрствование;
- снижение или потеря аппетита;
- наличие тревожного синдрома разной степени выраженности;
- психомоторная заторможенность или агитация;
- снижение либидо.

Длительность проявления описанных симптомов была не менее 2-х недель.

Диагноз «Биполярное аффективное расстройство» (БАР), как известно, ставился при наличии в анамнезе двух и более эпизодов гипомании и мании. На момент исследования все пациенты с диагнозом БАР находились в фазе текущего депрессивного эпизода. В случаях выявления повторных депрессивных фаз без наличия в анамнезе отдельных

случаев мании, кратких эпизодов легкого приподнятого настроения и гиперактивности (гипомании) на фоне приема антидепрессантов ставился диагноз «Рекуррентное депрессивное расстройство». Диагноз «Смешанное тревожно-депрессивное расстройство» был поставлен при сочетании депрессивных и тревожных симптомов, проявляющихся в равной степени.

По синдромальному признаку, согласно классификации Нуллера Ю.Л., Михаленко И.Н. (1988), у всех пациентов был выявлен тревожно-депрессивный синдром, клиническая картина которого характеризовалась превалированием удельного веса тревоги на фоне пониженного настроения с выраженными суточными колебаниями, чувством внутреннего напряжения, ощущением беспричинного беспокойства. Наряду с двигательными нарушениями (ажитация или заторможенность), большинство пациентов предъявляли жалобы на вегетативные проявления, такие как мышечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная потливость, чувство нехватки воздуха, сухость во рту, абдоминальный дискомфорт и др.

Наличие у пациентов расстройств, соответствующих следующим критериям, было основанием для исключения из исследования:

- органическое поражение ЦНС опухолевого, травматического или инфекционного характера;
- наличие тяжелых хронических соматических заболеваний;
- депрессивные расстройства интоксикационного генеза (наркомания, алкоголизм);
- шизоаффективные расстройства;
- снижение порога судорожной готовности и все виды эпилепсии;
- использование в немедицинских целях препаратов, вызывающих зависимость (амфетамин, кокаин, анорексические средства и др.).

Согласно медицинским данным, наличие перечисленных нарушений может существенно исказить симптоматику и патогенез аффективного

расстройства, усложнять верификацию диагноза, а также повлиять на функциональное состояние коры головного мозга.

Для оценки тяжести депрессии использовалась стандартизированная объективная шкала Монтгомери-Асберг (MADRS) (Montgomery, Asberg, 1979). Шкала Монтгомери-Асберг признается эквивалентной шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) по надежности и принадлежит к числу стандартизованных объективных клинических инструментов, широко применяемых в современной психиатрии. Шкала Монтгомери-Асберг предназначена для оперативной оценки тяжести депрессивных симптомов в процессе терапии. Шкала содержит 10 пунктов и оценивается от 0 до 6 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Максимальная суммарная оценка составляет 60 баллов. Выраженность депрессии определялась суммой баллов: суммарный балл от 16 до 25 соответствовал легкой депрессии, от 26 до 30 баллов – умеренной депрессии, от 30 и выше – тяжелой депрессии.

Для оценки выраженности тревоги в структуре психопатологического синдрома использовалась клиническая рейтинговая шкала тревоги Гамильтона (HARS) (Hamilton, 1960). В последующие годы научные исследования подтвердили валидность и клиническую значимость использования данной шкалы (Косырева, Куташев, 2017). Обе шкалы являются международными и одобрены Всемирной федерацией обществ биологической психиатрии и Российским Обществом Психиатрии (Минздрав России, 2016; Бауэр и др. 2016).

Во второй части (основного) исследования кроме шкал депрессии Монтгомери-Асберг и тревоги Гамильтона, была добавлена госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) для субъективной оценки выраженности симптомов тревоги и депрессии. Самоопросник содержит 14 пунктов, для каждого из которых даны четыре варианта ответа, отражающие степень нарастания симптоматики. Семь пунктов направлены на оценку тревоги,



другие семь пунктов – на оценку депрессии. Для каждой подшкалы максимально возможная сумма баллов – 21.

В качестве контрольной группы использовали нормативную базу данных NBI Database. Основными критериями определения практически здоровых испытуемых в базе данных были следующие:

- перинатальный период без патологии;
- отсутствие неврологических и психических расстройств;
- отсутствие черепно-мозговых травм;
- отсутствие наркотической и алкогольной зависимости;
- отсутствие судорожной и пароксизмальной активности в анамнезе.

На момент проведения исследования все испытуемые давали добровольное согласие и не принимали никаких медицинских препаратов (Терещенко и др.).

## **2.1 Испытуемые в предварительном исследовании**

В предварительном исследовании приняли участие 64 пациента в возрасте от 18 до 76 лет (46 женщин и 18 мужчин). У 24 пациентов выявлено биполярное аффективное расстройство в депрессивной фазе (F31.3), у 27 пациентов – рекуррентное депрессивное расстройство (F33.0, F33.1, F33.2), у 13 пациентов – смешанное тревожно-депрессивное расстройство (F41.2). По этиологическому принципу у всех пациентов диагностированы депрессивные расстройства эндогенного генеза. По синдромальным признакам у всех пациентов выявлен тревожно-депрессивный синдром.

В исследуемой группе по шкале Монтгомери-Асберг у 12 пациентов уровень расстройства соответствовал малому депрессивному эпизоду, у 43 пациентов – умеренному депрессивному эпизоду, у 9 пациентов – большому депрессивному эпизоду. По шкале Гамильтона у 17 пациентов выявлена легкая степень тревоги, у 34 пациентов – средняя степень выраженности тревожного компонента, у 13 человек – тяжелая тревога (свыше 25 баллов).

Во время участия в исследовании все пациенты находились на фармакологическом лечении. 32 человека принимали антидепрессанты из группы СИОЗС (ципралекс, рексетин, паксил), 6 человек – из группы СИОЗСиН (симбалта), 12 человек - из группы СИОЗСНиД (велаксин), и 14 человек – из группы ТЦА (амитриптилин). Помимо антидепрессантов 42 пациента принимали препараты из группы анксиолитиков (феназепам), 9 человек – из группы нейролептиков (кветиапин, тералиджен).

Поскольку у всех пациентов наблюдался текущий депрессивный эпизод с тревожно-депрессивным синдромом, было принято решение объединить их в единую группу. С целью более корректного сравнения с нормативной базой данных пациенты были разделены на две возрастные категории. В первую группу пациентов вошли 29 человек в возрасте от 18 лет до 39 лет (6 мужчин, 23 женщины, средний возраст  $29,4 \pm 1,9$  лет), во вторую группу вошли 35 человек в возрасте от 40 лет до 76 лет (12 мужчин, 23 женщины, средний возраст  $55,7 \pm 3$  года).

Соответственно группу практически здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 39 лет составили 96 человек (24 мужчин, 72 женщины, средний возраст  $28,8 \pm 1,3$  лет), а в возрасте от 40 до 76 лет – 98 человек (31 мужчина, 67 женщин, средний возраст  $53,9 \pm 1,7$  лет) из нормативной базы NBI Database.

## **2.2 Испытуемые в основном исследовании**

В основном исследовании приняли участие 41 пациент в возрасте от 18 до 66 лет (12 мужчин, 29 женщин). У 17 пациентов было диагностировано биполярное аффективное расстройство (депрессивная фаза) (F31.3), у 15 пациентов – рекуррентное депрессивное расстройство (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, согласно классификации Нуллера Ю.Л., Михайленко И.Н. Поскольку у пациентов с депрессивным

эпизодом тяжелой степени отмечается выраженная психомоторная заторможенность или ступор с минимальными проявлениями активности, было принято решение в основное исследование включать пациентов с текущим депрессивным эпизодом только легкой и средней степени тяжести.

Все пациенты получали фармакологическое лечение не менее трех-четырёх недель до включения в исследование. 23 пациента принимали антидепрессанты из группы СИОЗС (ципралекс, рексетин, паксил, вефарин, сертралин), 6 из группы СИОЗСНиД (велаксин), 7 из группы АИОЗС (триттико, бринтелликс), 5 из группы ТЦА (амитриптилин, анафранил). Помимо антидепрессантов 11 пациентов принимали препарат из группы анксиолитиков (феназепам), 7 пациентов – нейролептики (кветиапин, тералиджен, эглонил) и 3 пациента – ноотропные препараты (фенибут).

Для оценки эффективности протокола адаптивной саморегуляции, разработанного на основании анализа результатов предварительного исследования, пациенты были распределены в исследовательскую и контрольную группы случайным образом. В исследовательскую группу был принят 21 испытуемый в возрасте от 19 до 66 лет (средний возраст  $34 \pm 2.8$  лет, 6 мужчин, 15 женщин). Каждому испытуемому было проведено клиническое, психологическое исследование и регистрация многоканальной ЭЭГ до и после курса терапии методом адаптивной саморегуляции. Сеансы проводились с регулярностью от двух до трех раз в неделю. Фармакологическое лечение во время тренингов не отменялось. Семи испытуемым было проведено 10 сеансов, двум испытуемым – 11 сеансов, девяти испытуемым – 12 сеансов, двум испытуемым – 14 сеансов. Всего было проведено 228 сеансов адаптивной саморегуляции.

В контрольную группу было включено 20 испытуемых в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст  $32 \pm 3.1$  лет, 6 мужчин, 14 женщин). После первичного осмотра у пациентов было проведено психологическое тестирование и регистрация многоканальной ЭЭГ. Повторное обследование и регистрация ЭЭГ проводились через 4-5 недель, в течение которых,

пациенты продолжали фармакологическое лечение без терапии методом адаптивной саморегуляции. Таким образом, для пациентов в исследовательской группе всего было проведено по 10-14 сеансов адаптивной саморегуляции, 2 психологических тестирования и 2 регистрации ЭЭГ-показателей, а для пациентов контрольной группы – только 2 психологических тестирования и 2 ЭЭГ исследования.

Для количественного электроэнцефалографического исследования различий по изменениям спектральной мощности ЭЭГ у пациентов исследовательской группы после курса адаптивной саморегуляции по сравнению с группой практически здоровых испытуемых, пациенты были разделены на две возрастные группы моложе и старше 40 лет. В первую группу было включено 14 человек в возрасте от 19 до 34 лет (8 женщин, 6 мужчин, средний возраст  $26 \pm 1.2$ ), во вторую группу – 7 человек в возрасте от 42 до 67 лет (6 женщин, 1 мужчина, средний возраст  $49 \pm 3.4$ ). Соответственно, из нормативной базы NBI Database были подобраны группы соответствующих по возрасту практически здоровых испытуемых в возрасте от 19 до 34 лет – 40 человек (13 мужчин, 27 женщин, средний возраст  $25 \pm 0,7$  лет) и в возрасте от 42 до 68 лет – 29 человек (8 мужчин, 21 женщина, средний возраст  $54 \pm 1,6$  лет).

Согласно результатам психологического тестирования, в начале исследования по шкале Монтгомери-Асберг у 30 пациентов суммарный балл соответствовал легкой депрессии (от 16 до 25 баллов), у 11 пациентов – умеренной депрессии (от 26 до 30 баллов). По шкале тревоги Гамильтона у 14 пациентов была определена легкая степень тревоги (сумма баллов менее 17), у 7 пациентов – средняя степень тревоги (от 18 до 24 баллов). По госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у 5 пациентов суммарный показатель в подшкалах тревоги и депрессии составил 8-10 баллов, что отражает субклинически выраженную тревогу и депрессию, у остальных 36

пациентов показатели были выше 11 баллов, что соответствует клинически выраженной тревоге и депрессии.

### 2.3 Регистрация ЭЭГ и обработка данных

Нейрофизиологическое исследование включало многоканальную регистрацию фоновой ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования при открытых и при закрытых глазах (длительностью – минимум по три минуты каждая проба).

Регистрацию ЭЭГ осуществляли 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 в лобных отведениях (Fp1; Fp2; F7; F3; Fz; F4; F8), в центральных отведениях (C3; Cz; C4), в височных отведениях (T3; T4; T5; T6), в теменных отведениях (P3; Pz; P4), и затылочных отведениях (O1; O2) по Международной системе 10-20 (Рисунок 1). В качестве референтных использовался объединенный ушной референт, а заземляющий электрод – в отведении Fpz. Сопротивление электродов не превышало 5 кОм. Полоса пропускания составляла от 0,53 Гц и до 30 Гц, применялся режекторный фильтр – 45-55 Гц для подавления синфазной помехи, частота дискретизации ЭЭГ составляла 250 Гц.

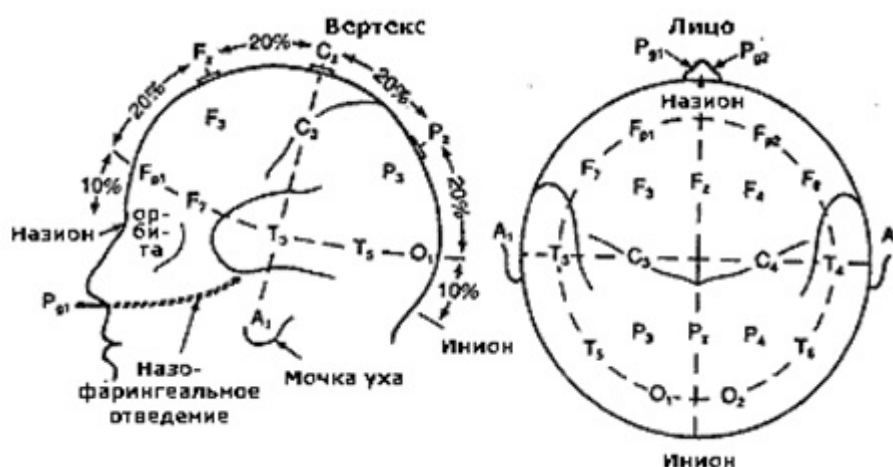
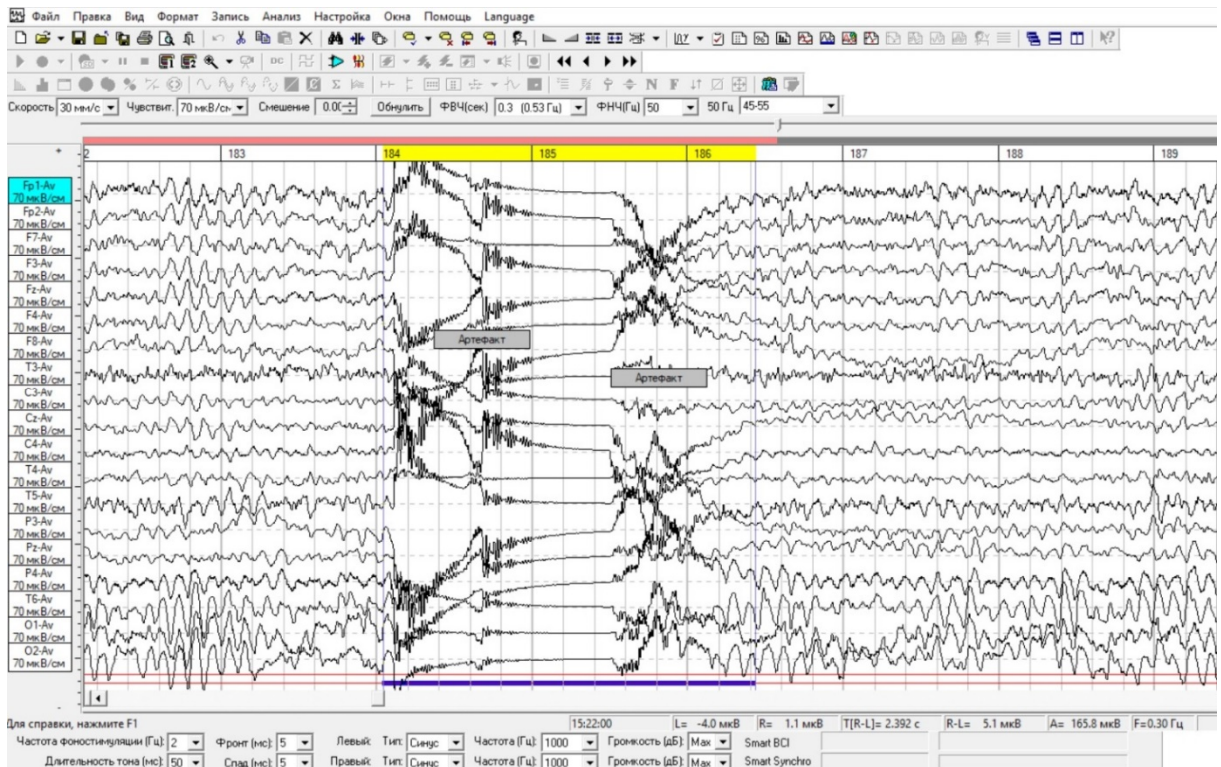


Рисунок 1. Международная система расположения электродов 10-20

Исследования проводились в затемненной экранированной комнате с частичной звукоизоляцией. В течение всего исследования пациент сидел в мягком удобном кресле с подлокотниками. Кресло можно было регулировать, чтобы добиться максимально удобных и комфортных условий для пациента. Исследователь находился в том же помещении и следил за ходом исследования, давая необходимые инструкции.

На пациента надевалась шапочка со встроенными электродами, в каждый электрод вливался гель электродный контактный проводящий «ЭЛКОМАКС». После установки электродов пациента просили сидеть максимально спокойно и расслабленно, зубы не сжимать. Сначала регистрировали ЭЭГ в течение трех минут в состоянии с открытыми глазами, потом три минуты с закрытыми глазами.

Полученные ЭЭГ-данные перед обработкой были переведены в общий средний монтаж (Сотников, 2014). Перед анализом ЭЭГ-данных проводилась визуальная проверка наличия специфических артефактов, не подлежащих автоматической обработке. Например, плохой контакт электродов с кожей головы, кратковременная потеря сигнала из-за резкого перемещения головы (Рисунок 2).



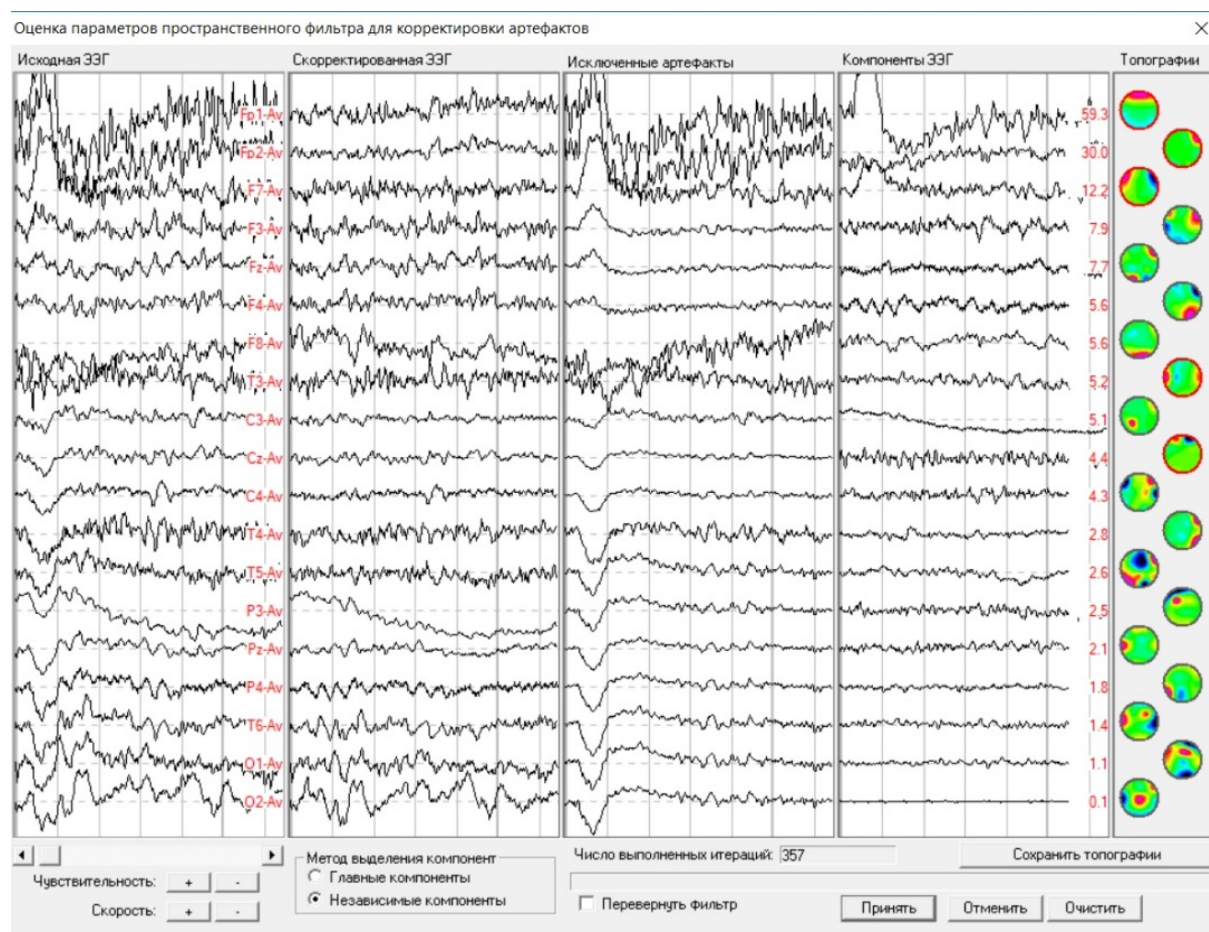
**Рисунок 2. Фрагмент ЭЭГ, на котором проведена маркировка артефактного участка записи, исключенного из дальнейшего анализа**

Режекция помехи от влияния электроокулограммы и электромиограммы осуществлялась посредством обнуления независимых компонент ЭЭГ (James, Hesse, 2005), соответствующих артефактным сигналам (Рисунок 3).

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 был проведен для фоновой регистрации ЭЭГ в условиях открытых и закрытых глаз у групп пациентов с тревожно-депрессивным синдромом и групп здоровых испытуемых соответствующих возрастов методом быстрого преобразования Фурье в диапазоне частот 4-40 Гц с последующим картированием спектральной мощности ЭЭГ. Количественные оценки спектральной мощности ЭЭГ проводили 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).



**Рисунок 3. Оценка параметров пространственного фильтра коррективки артефактов методом независимых компонент в программе WinEEG**

В основном исследовании спектральный анализ был проведен для первичной и повторной фоновой регистрации многоканальной ЭЭГ в условиях открытых и закрытых глаз у исследовательской и контрольной групп. Количественные оценки спектральной мощности ЭЭГ проводили в частотных диапазонах альфа (8-13 Гц) и бета-1 (13-20 Гц) и бета-2 (20-30 Гц), а также в индивидуальных частотных диапазонах альфа-ритма, определяемых для каждого пациента. При анализе данных высокочастотная активность гамма-диапазона (выше 30 Гц) не учитывалась, поскольку по



своим частотно-амплитудным характеристикам она схожа с мышечными артефактами (Bonnet, Arand, 2001).

Статистическая обработка результатов спектрального анализа ЭЭГ была проведена с помощью пакета Statistica 10.0. Доверительные интервалы на уровне значимости ( $p < 0,05$ ) были рассчитаны для логарифмов мощности ЭЭГ в каждом диапазоне частот всех 19 каналов для каждой анализируемой группы. Для статистического анализа исследуемых параметров использовался однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ с попарными апостериорными сравнениями групповых средних по критерию HSD Тьюки.

Основными критериями применения дисперсионного анализа являются нормальность распределения исследуемых данных и гомогенность дисперсий. Проверка на нормальность распределения была произведена с помощью критерия Шапиро-Уилка, а гомогенность дисперсий была установлена с помощью теста Левене. Результаты этих тестов подтвердили возможность использования дисперсионного анализа.

В предварительном исследовании результаты были получены для значений спектральной мощности, рассчитанной для фрагментов «Глаза закрыты» и «Глаза открыты» фоновой регистрации ЭЭГ у группы пациентов с тревожно-депрессивным синдромом и у группы здоровых испытуемых в возрасте:

- от 18 до 39 лет;
- от 40 до 76 лет.

Для всех сравнений использовался многофакторный дисперсионный анализ для независимых выборок. Одним фактором было расположение электродов (19 отведений), вторым – группа испытуемых.

В основном исследовании результаты были получены для сравнения средних значений клинических шкал Монтгомери-Асберг, Гамильтона и самоопросника HADS:

- до и после курса адаптивной саморегуляции у исследовательской группы;
- первичных и повторных показателей у контрольной группы;
- после курса адаптивной саморегуляции и через 6-12 месяцев у исследовательской группы (только самоопросник HADS).

Расчеты были проведены с помощью однофакторного дисперсионного анализа для повторных измерений.

Для фрагментов «Глаза закрыты» и «Глаза открыты» были произведены следующие сравнения значений спектральных мощности:

- первичной фоновой регистрации ЭЭГ контрольной и исследовательской групп (многофакторный дисперсионный анализ для независимых выборок. Один фактор – расположение электродов, второй – группа испытуемых);
- фоновой регистрации ЭЭГ до и после курса адаптивной саморегуляции у исследовательской группы (многофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений. Один фактор – расположение электродов, второй – группа испытуемых);
- первичной и повторной фоновой регистрации ЭЭГ у контрольной группы (многофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений. Один фактор – расположение электродов, второй – группа испытуемых);
- фоновой регистрации ЭЭГ после курса адаптивной саморегуляции у исследовательской группы, разделенной на два возрастных диапазона (19-34 года и 42-67 лет), и группами практически здоровых испытуемых из международной нормативной базой данных NBI Database соответствующих возрастов (многофакторный дисперсионный анализ для независимых выборок. Один фактор – расположение электродов, второй – группа испытуемых).

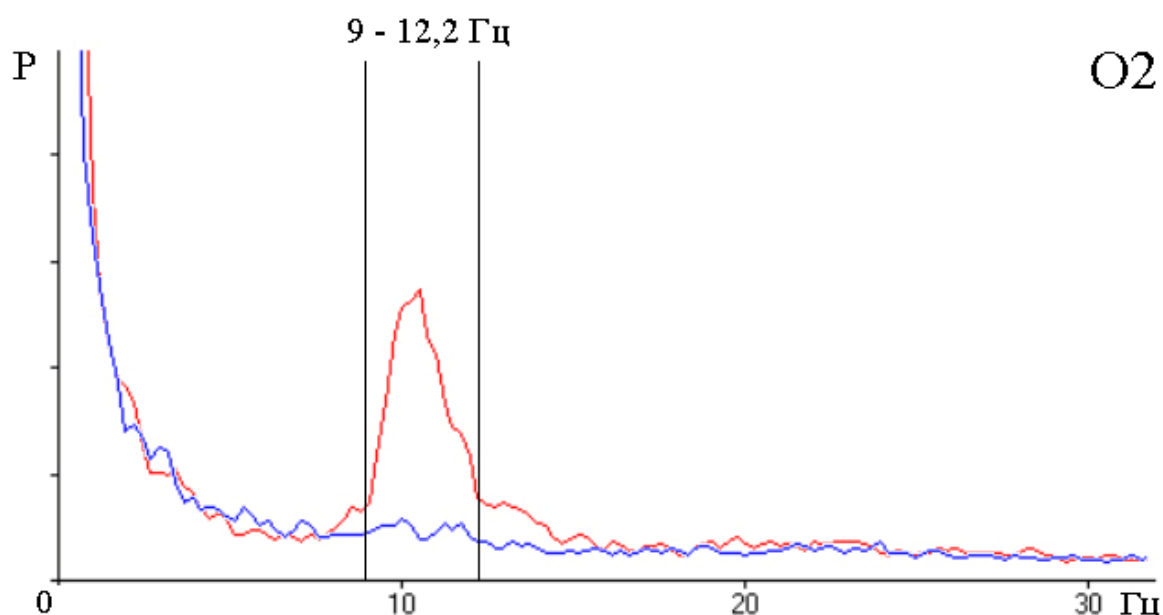
## 2.4 Протокол адаптивной саморегуляции

В основном исследовании пациентам исследовательской группы кроме регистрации ЭЭГ был проведен курс адаптивной саморегуляции. Сеансы биоуправления осуществлялись с помощью энцефалографа Мицар-201. Цифровые данные ЭЭГ-сигнала передавались в программу BrainTuner, предназначенную для проведения процедуры адаптивной саморегуляции. В качестве отображения изменения электрофизиологических параметров был выбран аудио-сигнал, поскольку тренировки адаптивной саморегуляции проводились в состоянии закрытых глаз у пациентов.

Анализ ЭЭГ-параметров заключался в определении средних значений спектральной мощности в альфа- и бета-диапазонах с помощью полосового фильтра с дискретным преобразованием Фурье.

Сначала был рассчитан индивидуальный пик альфа-ритма в спектральном диапазоне частот от 8 до 13 Гц в состоянии закрытых глаз. Индивидуальный пик альфа-ритма – это та спектральная составляющая, которая отображает наибольшую мощность сигнала в заданном диапазоне. Определение частоты пика альфа-ритма производилось автоматически при помощи поиска максимальной разницы между составляющими спектральной мощности альфа-диапазона в состоянии открытых и закрытых глаз. После вычисления пика альфа-ритма производился расчет ширины частотного альфа-диапазона индивидуально для каждого пациента. За крайние значения альфа-диапазона с левой и правой стороны от пика альфа-ритма принимались составляющие спектральной мощности, разница которых между открытыми и закрытыми глазами была менее 20% (Базанова, Афтанас, 2008) (Рисунок 4).

Для проверки точности расчетов был проведен визуальный осмотр пика альфа-ритма у каждого пациента. Частотные показатели для бета-1 и бета-2 диапазонов составляли от 13 до 20 Гц и от 20 до 30 Гц соответственно.



**Рисунок 4. График спектра мощности ЭЭГ (в состоянии с открытыми и закрытыми глазами) индивидуального диапазона альфа-ритма пациента А с тревожно-депрессивным синдромом для правого затылочного отведения О2**

По оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц). Вертикальные линии – ширина индивидуального альфа-диапазона. Красная линия – спектр мощности ЭЭГ пациента при закрытых глазах, синяя линия – спектр мощности ЭЭГ пациента при открытых глазах.

На рисунке 5 представлены технические параметры протокола ЭЭГ-адаптивной саморегуляции.

В начале каждого сеанса у пациента регистрировалась фоновая ЭЭГ в течение двух минут с закрытыми глазами, благодаря которой рассчитывались пороговые значения спектральной мощности альфа- и бета-диапазонов. Во время сеанса ЭЭГ-адаптивной саморегуляции изменения мгновенных значений спектральной мощности ЭЭГ относительно пороговых были отображены пациенту в виде изменений громкости музыки.

Список протоколов БОС

Имя Протокола: Alpha Cz Oz

Тип протокола: Monopolar/Bipolar

Канал 1  
 Электрод 1: Cz Электрод 2: Ref

Канал 2  
 Электрод 1: Oz Электрод 2: Ref

Список координат центров областей в системе координат LORETA

X	Y	Z	Локализация
0	0	0	
0	0	0	
0	0	0	
0	0	0	
0	0	0	

Период обновления: 250 мс Эпоха усреднения: 2.0 с Сглаживание кривой тренировки (с): 3

Порог обнаружения артефактов (мкВ): 200

Параметры полосовых фильтров

От	До	От	До
<input checked="" type="checkbox"/> 10.0 Гц	12.0 Гц	<input type="checkbox"/> 1.00 Гц	1.00 Гц
<input checked="" type="checkbox"/> 13.0 Гц	20.0 Гц	<input checked="" type="checkbox"/> 20.0 Гц	30.0 Гц

Фурье
  КИХ фильтры
  БИХ фильтры

Длительность настройки (с): 120  
 Выбираемая величина порога при настройке (%): 90  
 Длительность тренировки (с): 300  
 Длительность отдыха (с): 30  
 Число циклов тренировка-отдых: 7

Принять Отменить

**Рисунок 5. Технические параметры протокола адаптивной саморегуляции**

Коэффициент громкости музыки был рассчитан по формуле:

$$K = \frac{P_{\alpha}}{P_{\beta 1} + P_{\beta 2}} - \frac{P_{\alpha_{\text{фон}}}}{P_{\beta 1_{\text{фон}}} + P_{\beta 2_{\text{фон}}}}$$

где  $K$  – коэффициент громкости музыки,  $P$  – относительная спектральная мощность.

Среднее значение соотношения спектральной мощности в диапазонах альфа и бета, вычисленное во время регистрации фоновой ЭЭГ, приравнивалось к 100%. Соответственно, при снижении мощности ЭЭГ альфа-ритма по отношению к бета ниже 75% от пороговых значений громкость предъявляемой музыки уменьшалась и полностью пропадала ниже 25%. При увеличении спектральных показателей альфа-ритма по отношению к бета выше 75% громкость музыки оставалась на постоянном

уровне. Процентные соотношения были подобраны экспериментально и являются оптимальными для тренингов адаптивной саморегуляции в рамках представленного исследования.

В протоколе сеанса ЭЭГ-адаптивной саморегуляции были выбраны отведения Cz и Oz, согласно международной системе 10-20, также были использованы референтные ушные электроды A1 и A2. Заземляющий электрод располагался за левым ухом в области сосцевидного отростка.

Один сеанс состоял из семи тренингов по пять минут, между тренингами давался тридцатисекундный перерыв для отдыха. Соответственно длительность одного сеанса составляла около 50-55 минут.

Аудиозаписи были представлены в виде классических музыкальных композиций размеренного ритма с учетом индивидуальных предпочтений пациентов. Перед пациентом ставилась задача сидеть максимально расслаблено с закрытыми глазами и сознательно стараться удерживать громкость предъявляемой музыки на постоянном уровне как можно дольше. Во время сеансов пациент находился под наблюдением сертифицированных специалистов по функциональной диагностике.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1 Результаты предварительного исследования

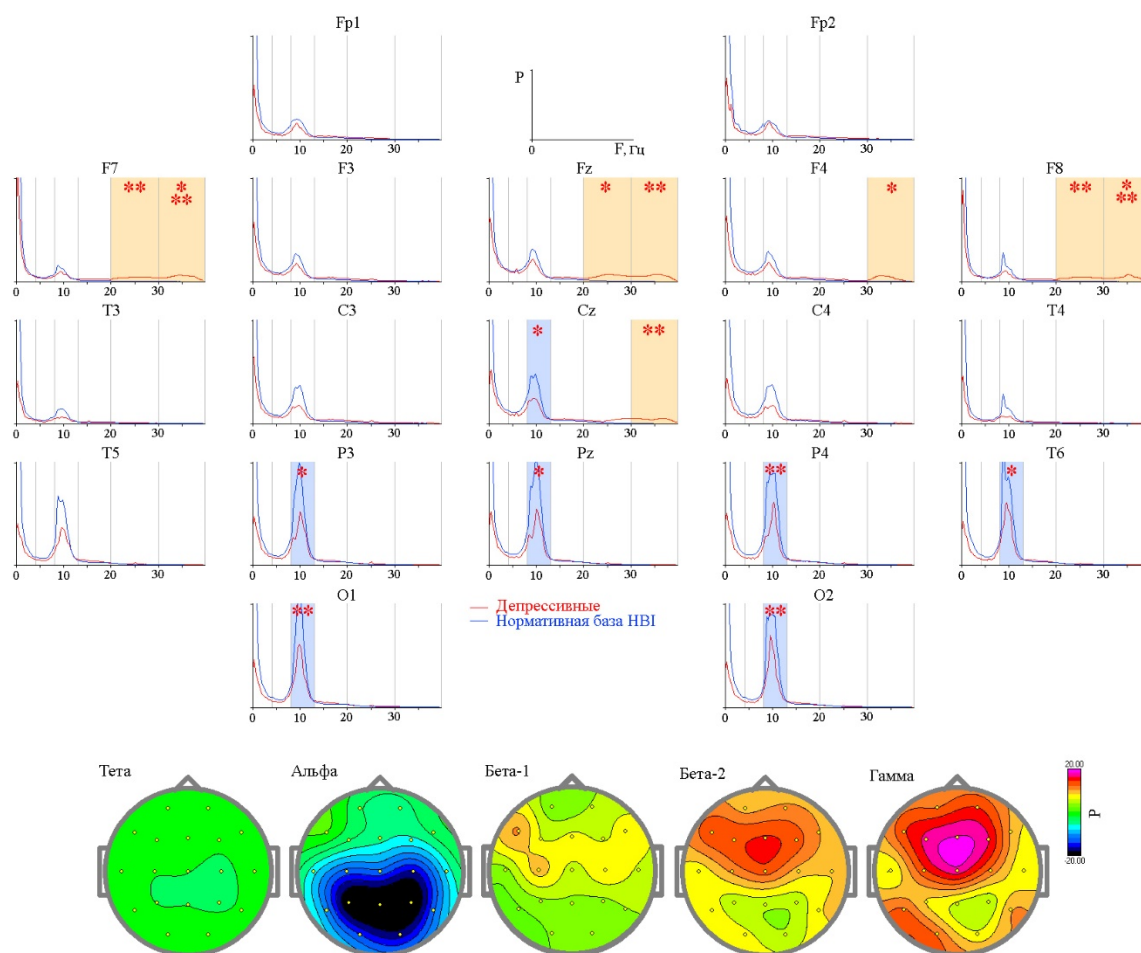
В рамках предварительного исследования было проведено сравнение спектральной мощности ЭЭГ по всем 19 каналам между разными возрастными группами пациентов с тревожно-депрессивным синдромом и практически здоровых испытуемых при открытых и закрытых глазах.

При сравнении спектральных показателей ЭЭГ группы пациентов с нормой в возрасте от 18 до 39 лет в состоянии с закрытыми глазами были выявлены достоверные различия в виде меньших значений мощности альфа-ритма в центральных (Cz), теменных (P3, Pz, P4), задневисочных (T6) и затылочных отведениях (O1, O2) обоих полушарий.

**Таблица 1. Значимые различия спектральной мощности ЭЭГ в альфа, бета-2, гамма-диапазонах при закрытых глазах у группы пациентов по сравнению с нормой в возрасте от 18 до 39 лет. F – критерий Фишера, p-value – коэффициент доверительной вероятности (критерий HSD Тьюки)**

спектральный диапазон	Электроды	F[1,125]	p -value
альфа (8-13 Гц)	Cz	14,909	0,030
	P3	15,057	0,021
	Pz	16,239	0,016
	P4	17,635	0,009
	T6	15,932	0,027
	O1	20,339	0,003
	O2	19,942	0,002
бета-2 (13-20 Гц)	F7	14,144	0,00472
	Fz	14,812	0,03245
	F8	24,052	0,00156
гамма (20-30 Гц)	F7	15,635	0,00028
	Fz	16,929	0,00145
	F8	36,394	0,00003
	F4	15,947	0,03412
	Cz	14,004	0,00174

Также были получены значимо большие показатели мощности в частотном диапазоне бета-2 в лобных отведениях обеих полушарий (F7, Fz, F8) и большие значения мощности в гамма-диапазоне в лобных, преимущественно в правой гемисфере, и центральных отведениях (F7, Fz, F4, F8, Cz) (Таблица 1, Рисунок 6).



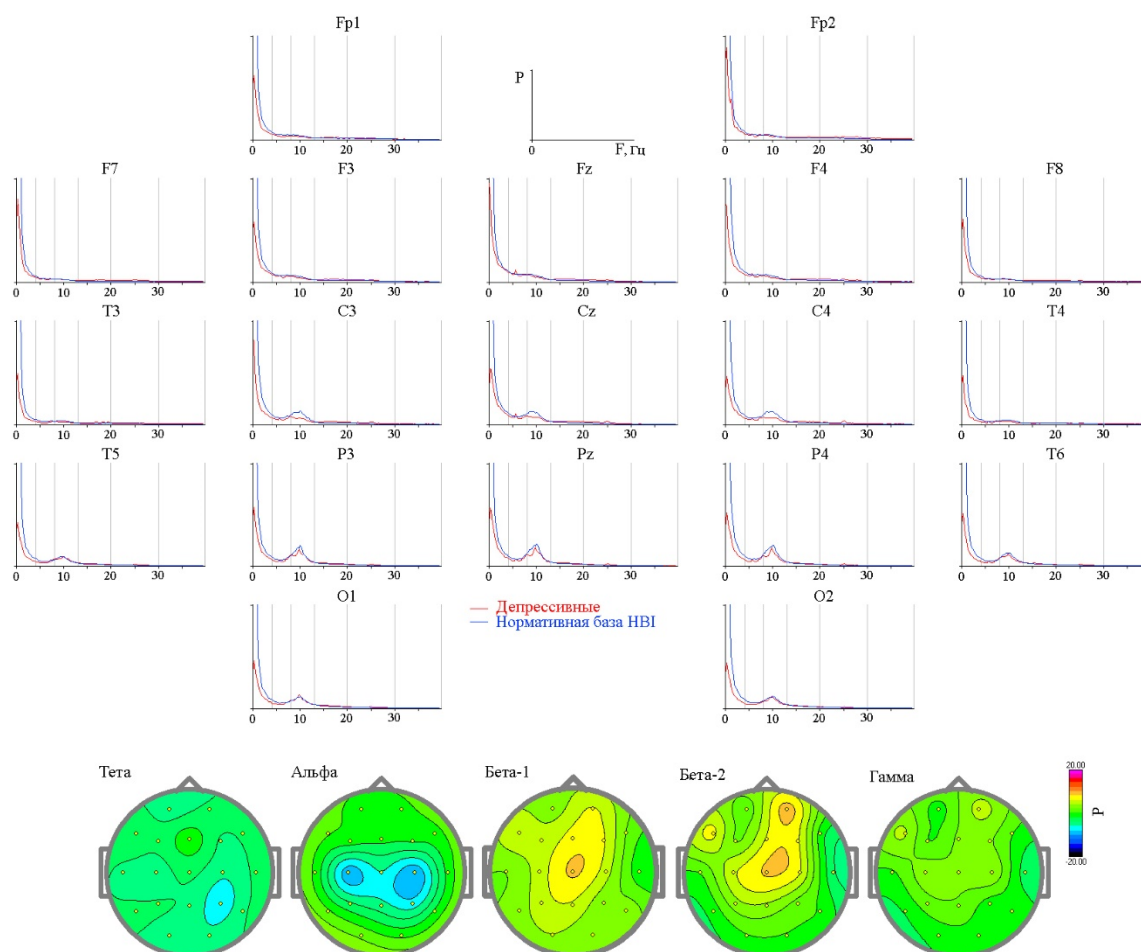
**Рисунок 6. Спектры мощности ЭЭГ групп тревожно-депрессивных пациентов и практически здоровых испытуемых в возрасте 18-39 лет при закрытых глазах и топограммы различий**

По оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц). Вертикальные линии – границы заданных частотных диапазонов тета, альфа, бета-1 и бета-2, гамма. Красная линия – график спектра мощности ЭЭГ группы пациентов с тревожно-депрессивным синдромом, синяя линия – график спектра мощности ЭЭГ группы здоровых испытуемых. Звездочками отмечена статистическая значимость различий  $p < 0,05$  (\*),



$p < 0,01$  (\*\*),  $p < 0,001$  (\*\*\*)). Под графиком показаны топограммы различий ЭЭГ. Синие регионы отображают меньшие значения мощности ЭЭГ у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом по сравнению с нормативной базой. Красно-оранжевые регионы отображают области коры головного мозга, где у пациентов выявлены большие значения мощности ЭЭГ.

Достоверных отличий при сравнении спектральных показателей ЭЭГ пациентов с нормой в возрасте 18-39 лет при открытых глазах обнаружено не было (Рисунок 7).



**Рисунок 7. Спектры мощности ЭЭГ групп тревожно-депрессивных пациентов и практически здоровых испытуемых в возрасте 18-39 лет при открытых глазах и топограммы различий**

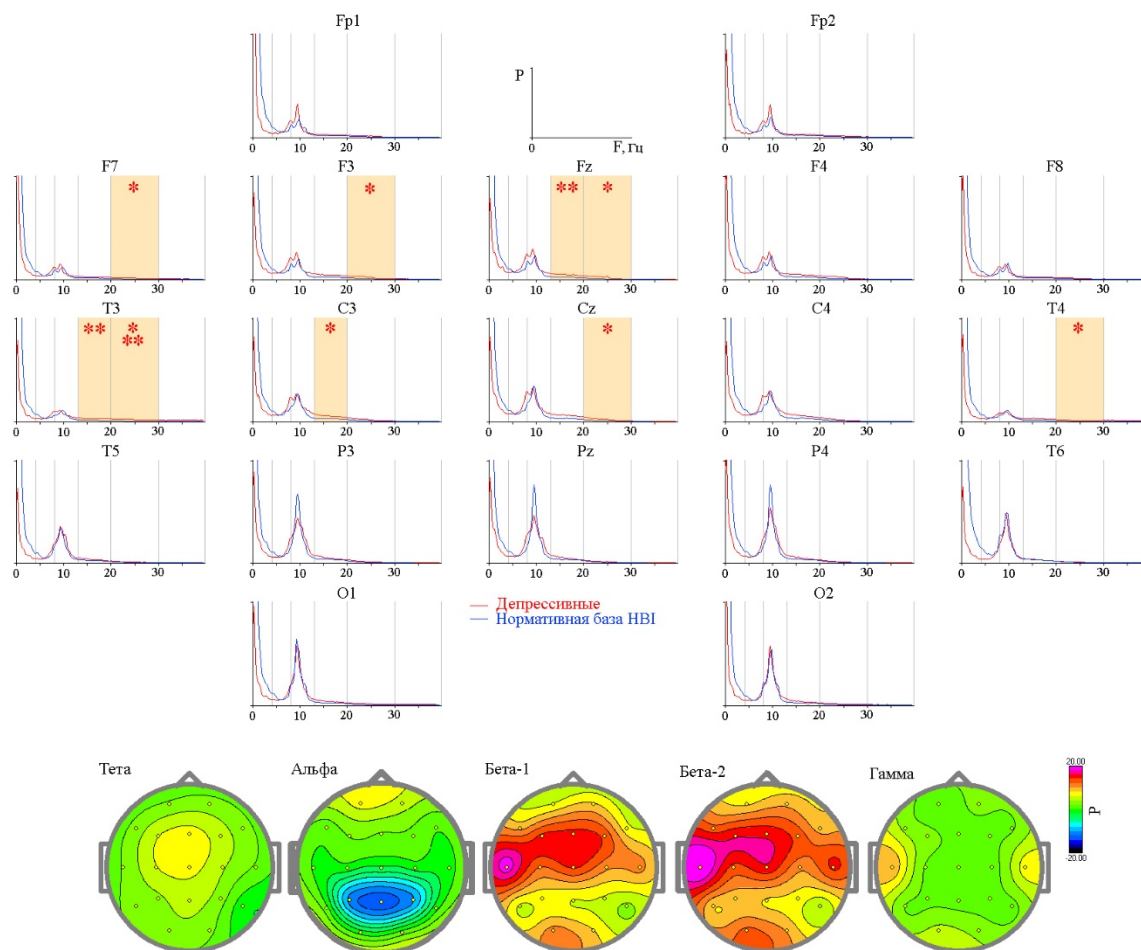
По оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц). Вертикальные линии – границы заданных частотных диапазонов тета, альфа, бета-1 и бета-2, гамма. Красная линия – график спектра мощности ЭЭГ группы пациентов с тревожно-депрессивным синдромом, синяя линия – график спектра мощности ЭЭГ группы здоровых испытуемых. Под графиком показаны топограммы различий ЭЭГ. Зеленые регионы отображают идентичные значения мощности частотных диапазонов ЭЭГ.

**Таблица 2. Значимые различия спектральной мощности ЭЭГ в бета-1, бета-2-диапазонах при закрытых глазах у группы пациентов по сравнению с группой практически здоровых испытуемых в возрасте от 40 до 76 лет. F – критерий Фишера, p-value – коэффициент доверительной вероятности (критерий HSD Тьюки)**

спектральный диапазон	Электроды	F[1,133]	p-value
бета-1 (13-20 Гц)	C3	16.339	0,04357
	Fz	17.483	0,03446
	T3	21.712	0,00173
бета-2 (20-30 Гц)	F7	14.043	0,02764
	F3	17.886	0,02087
	Fz	23.074	0,00545
	Cz	20.133	0,01199
	T3	24.691	0,00003
	T4	15.162	0,04952

При сравнении спектральной мощности ЭЭГ у группы пациентов с тревожно-депрессивным синдромом по сравнению с группой здоровых испытуемых в возрасте от 40 до 76 лет при закрытых глазах были

обнаружены значимо большие значения мощности в лобно-центрально-височной области преимущественно левого полушария в частотных диапазонах бета-1 (Fz, C3, T3) и бета-2 (F3, Fz, Cz, T3, T4) (Таблица 2, Рисунок 8).



**Рисунок 8. Спектры мощности ЭЭГ групп тревожно-депрессивных пациентов и практически здоровых испытуемых в возрасте 40-76 лет при закрытых глазах и топограммы различий**

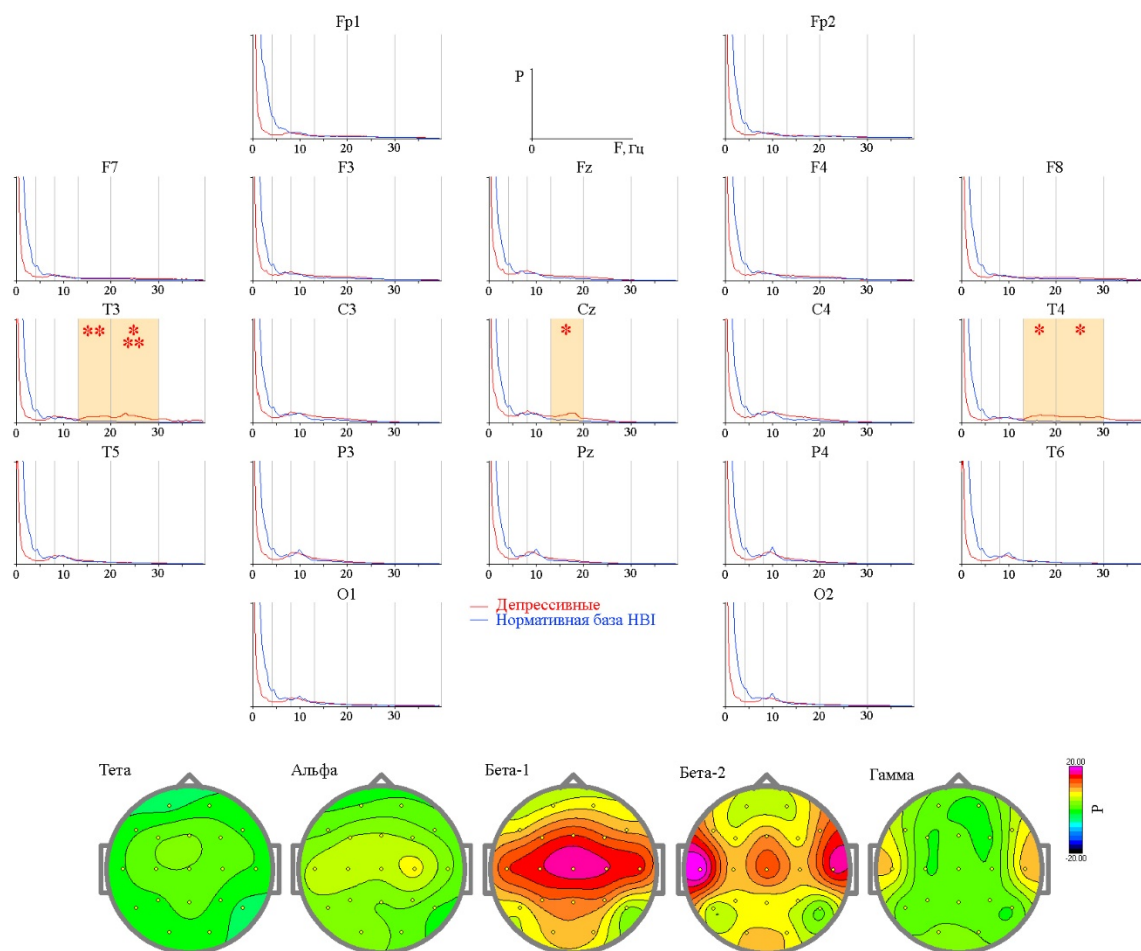
По оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц). Вертикальные линии – границы заданных частотных диапазонов тета, альфа, бета-1 и бета-2, гамма. Красная линия – график спектра ЭЭГ группы пациентов с тревожно-депрессивным синдромом, синяя линия – график спектра ЭЭГ группы здоровых испытуемых. Звездочками отмечена статистическая значимость различий  $p < 0,05$  (\*),  $p < 0,01$  (\*\*),  $p < 0,001$  (\*\*\*). Под графиком показаны топограммы различий ЭЭГ. Синие регионы

отображают меньшие значения мощности ЭЭГ у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом по сравнению с нормативной базой. Красно-оранжевые регионы отображают области коры головного мозга, где у пациентов выявлены большие значения мощности ЭЭГ.

Для фрагмента «глаза открыты» у группы пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами в возрасте от 40 до 76 лет по сравнению с группой практически здоровых испытуемых были выявлены достоверно большие значения спектральной мощности в частотном диапазоне бета-1 в центральном отведении Cz и в височных отведениях (Т3, Т4), а также в частотном диапазоне бета-2 в височных отведениях (Т3, Т4) обеих полушарий (Таблица 3, Рисунок 9).

**Таблица 3. Значимые различия спектральной мощности ЭЭГ в бета-1, бета-2-диапазонах при открытых глазах у группы пациентов по сравнению с группой практически здоровых испытуемых в возрасте от 40 до 76 лет. F – критерий Фишера, p-value – коэффициент доверительной вероятности (критерий HSD Тьюки)**

спектральный диапазон	Электроды	F[1,133]	p-value
бета-1 (13-20 Гц)	Т3	18.402	0,0060
	Cz	14.838	0,0352
	Т4	16.320	0,0414
бета-2 (20-30 Гц)	Т3	19.463	0,0002
	Т4	14.072	0,0253



**Рисунок 9. Спектры мощности ЭЭГ групп тревожно-депрессивных пациентов и практически здоровых испытуемых в возрасте 40-76 лет при открытых глазах и топограммы различий**

По оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц). Вертикальные линии – границы заданных частотных диапазонов тета, альфа, бета-1 и бета-2, гамма. Красная линия – график спектра ЭЭГ группы пациентов с тревожно-депрессивным синдромом, синяя линия – график спектра ЭЭГ группы здоровых испытуемых. Звездочками отмечена статистическая значимость различий  $p < 0,05$  (\*),  $p < 0,01$  (\*\*),  $p < 0,001$  (\*\*\*) . Под графиком показаны топограммы различий ЭЭГ. Красно-оранжевые регионы отображают области коры головного мозга, где у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом по сравнению с нормативной базой выявлены большие значения мощности ЭЭГ.

## 3.2 Результаты основного исследования

### 3.2.1 Психологическое тестирование

Показатели клинических шкал и самоопросника между исследовательской и контрольной группами значимо не различались при первичном интервьюировании: шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг ( $F=0.00$ ,  $p<0.97$ ); шкала тревоги Гамильтона ( $F=0.17$ ,  $p<0.68$ ); госпитальная шкала (HADS) депрессии ( $F=0.00$ ,  $p<1.00$ ) и тревоги ( $F=0.45$ ,  $p<0.51$ ).

В таблице 4 представлены средние значения баллов по всем шкалам для обеих групп при первичном и повторном интервьюировании. При сравнении показателей психометрических шкал пациентов исследовательской группы до и после проведения 10-14 тренингов ЭЭГ-адаптивной саморегуляции были выявлены достоверные различия в виде снижения баллов по всем шкалам:

- шкала депрессии Монтгомери-Асберг ( $F=71.1$ ,  $p<0.01$ );
- шкала тревоги Гамильтона ( $F=49.6$ ,  $p<0.01$ );
- самоопросник HADS для оценки уровня депрессии ( $F=63.1$ ,  $p<0.01$ );
- самоопросник HADS для оценки уровня тревоги ( $F=36.2$ ,  $p<0.01$ ).

Из таблицы 4 видно, что значения психологических шкал пациентов исследовательской группы значимо снизились от 2 до 2,5 раз. У пациентов контрольной группы, которые находились только на фармакологическом лечении, показатели также имеют тенденцию к снижению при повторном обследовании, однако изменения статистически не значимы:

- шкала депрессии Монтгомери-Асберг ( $F=2.43$ ,  $p<0.12$ );
- шкала тревоги Гамильтона ( $F=0.13$ ,  $p<0.71$ );
- самоопросник HADS для оценки уровня депрессии ( $F=1.53$ ,  $p<0.22$ );
- самоопросник HADS для оценки уровня тревоги ( $F=3.08$ ,  $p<0.09$ ).

Следует отметить, что средний балл по шкале Гамильтона для оценки тревоги даже несколько увеличился у пациентов контрольной группы.

**Таблица 4. Средние значения баллов психометрических шкал и самоопросника HADS. Звездочкой (\*) отмечена статистическая значимость различий  $p < 0,01$**

Группа	Исследовательская		Контрольная	
	Первично е	Повторно е	Первично е	Повторно е
Шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии	$22.9 \pm 2.2$	$9.4 \pm 2.4^*$	$23.0 \pm 2.0$	$20.9 \pm 2.1$
Шкала Гамильтона для оценки тревоги	$13.8 \pm 1.7$	$6.3 \pm 2.0^*$	$14.3 \pm 2.0$	$15.7 \pm 1.9$
Самоопросник HADS для оценки уровня депрессии	$12.0 \pm 1.4$	$6.8 \pm 1.5^*$	$12.0 \pm 1.7$	$10.6 \pm 2.0$
Самоопросник HADS для оценки уровня тревоги	$12.1 \pm 1.4$	$7.4 \pm 1.7^*$	$12.7 \pm 1.8$	$10.9 \pm 1.8$

При изучении индивидуальных показателей было выявлено, что у тревожно-депрессивных пациентов в возрасте до 40 лет отмечается преимущественно легкая степень тяжести тревоги и депрессии, в то время как у пациентов старшего возраста превалирует умеренная степень депрессии и выраженная степень тревоги. Кроме того, у пациентов исследовательской группы в возрасте от 19 до 34 лет ( $n = 14$ ) согласно результатам самоопросника HADS после курса адаптивной саморегуляции уровень тревоги и депрессии значимо снижается на 50% ( $F = 73.16, p < 0.01$ ). У пациентов в возрасте от 42 до 67 лет ( $n=7$ ), уровень депрессии снизился

на 33% ( $F = 10.69, p < 0.01$ ), а уровень тревоги – только на 15% ( $F = 1.83, p < 0.23$ ).

Также у пациентов исследовательской группы был проведен сбор катамнеза для оценки изменений и длительности полученного эффекта после курса адаптивной саморегуляции. Всего 16 из 21 пациента дали согласие на анкетирование и прошли повторное тестирование по самоопроснику HADS. 9 человек были повторно протестированы через 6-9 месяцев после исследования, 7 пациентов прошли тестирование через 9-12 месяцев после исследования. Пациентам был предоставлен самоопросник HADS и ряд вопросов, касающихся лечения и самочувствия. В таблице 5 представлены результаты повторного тестирования по госпитальной шкале депрессии и тревоги (HADS). Анализ полученных данных показал, что сохраняется положительная динамика редукции симптомов депрессии и тревоги. По средним показателям уровень депрессии остался практически на том же уровне ( $F=2.13, p < 0.29$ ), в то время как уровень тревоги снизился еще на 10-15% ( $F=2.56, p < 0.17$ ).

**Таблица 5. Средние значения баллов самоопросника HADS пациентов исследовательской группы сразу после курса терапии методом адаптивной саморегуляции и через 6-12 месяцев**

Группа	Исследовательская	
	После курса терапии	Через 6-12 месяцев
Интервьюирование		
Самоопросник HADS для оценки уровня депрессии	$6.8 \pm 1.5$	$7.1 \pm 2.1$
Самоопросник HADS для оценки уровня тревоги	$7.4 \pm 1.7$	$6.7 \pm 2.9$

Важно отметить, что у всех повторно опрошенных пациентов отмечалась стадия медикаментозной ремиссии, то есть в течение 6-12 месяцев повторных эпизодов депрессии или переходов в противоположное



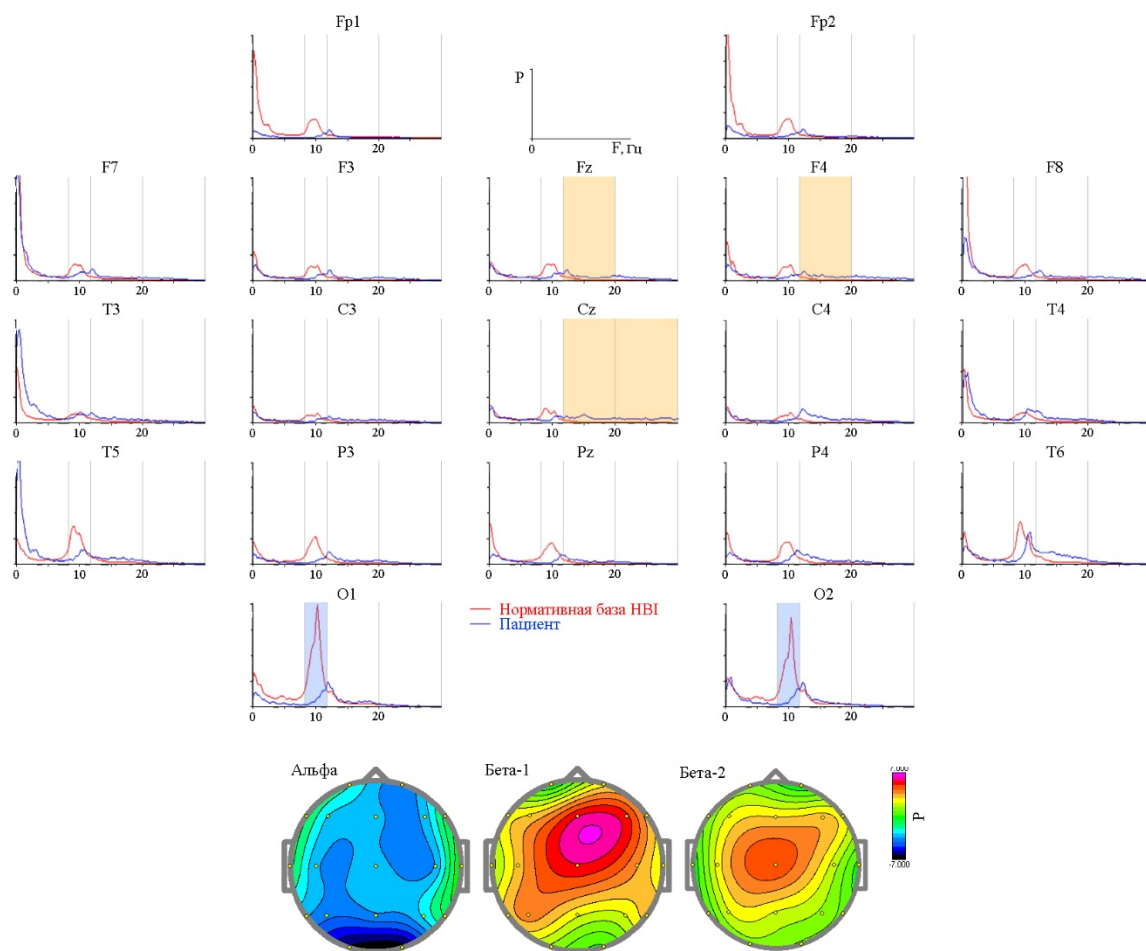
аффективное состояние не зафиксировано, 5 пациентов вовсе не принимали антидепрессанты.

### **3.2.2 Спектральный анализ мощности ЭЭГ**

При первичном обследовании у каждого пациента проводился расчет спектральной мощности ЭЭГ по всем 19 каналам при открытых и закрытых глазах. При сравнении ЭЭГ-данных пациентов с нормативной базой были получены такие же изменения спектральной мощности в частотных диапазонах и отведениях, что и в предварительном исследовании.

На рисунке 10 представлен график спектра мощности ЭЭГ одного пациента и усредненного спектра мощности ЭЭГ группы здоровых испытуемых соответствующего возраста. На графике видно, что у пациента при закрытых глазах значения мощности ЭЭГ в альфа-диапазоне снижены в затылочных отведениях по сравнению с нормативной базой, а мощность в диапазонах бета-1 и бета-2 превышает норму в лобно-центральных отведениях.

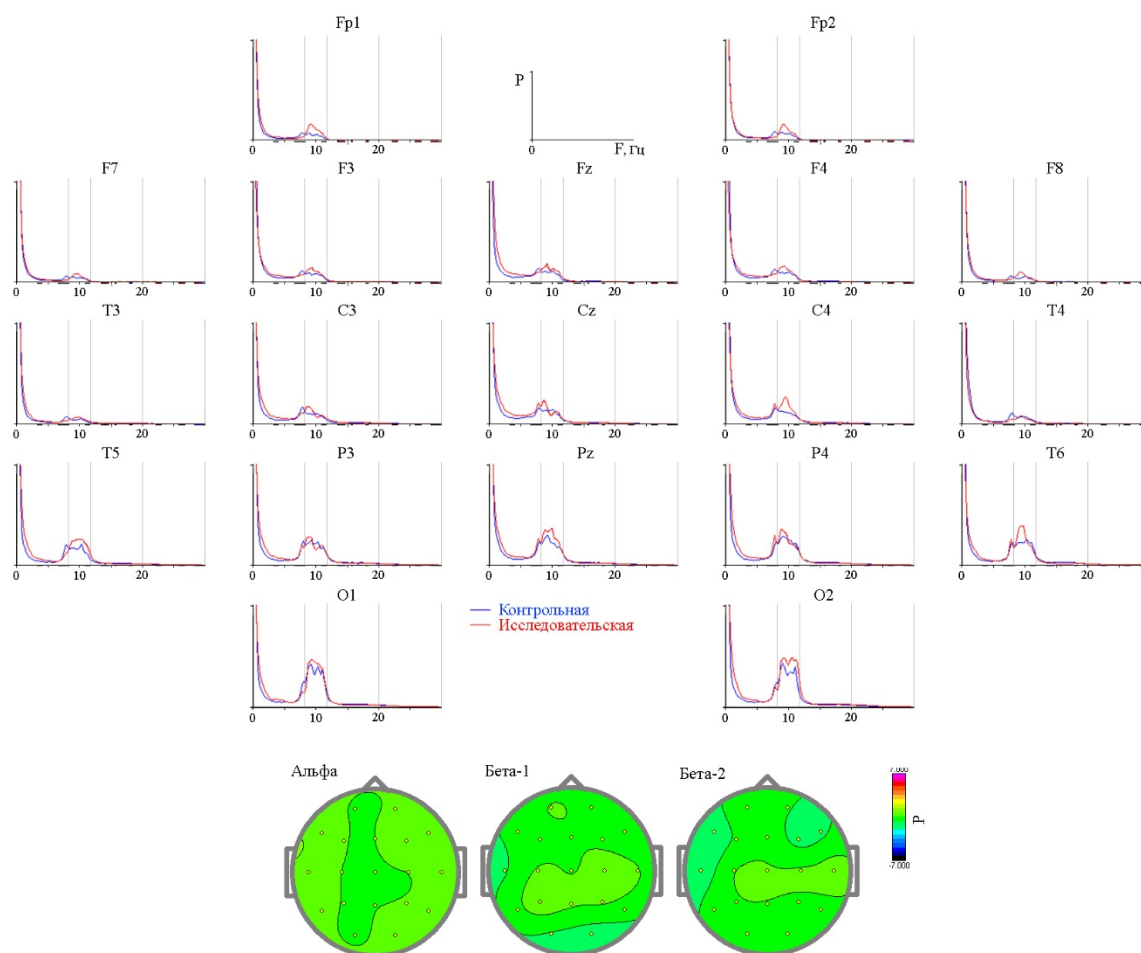
По оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц). Вертикальные линии – границы заданных частотных диапазонов альфа, бета-1 и бета-2. Красная линия – график спектра ЭЭГ группы здоровых испытуемых, синяя линия – график спектра ЭЭГ пациента с тревожно-депрессивным синдромом.



**Рисунок 10. Графики спектров мощности ЭЭГ одного пациента А и нормативной базы NBI Database и топограммы различий**

Под графиком показаны топограммы различий ЭЭГ. Синие регионы отображают меньшие значения мощности ЭЭГ пациента А с тревожно-депрессивным синдромом по сравнению с нормативной базой. Красно-оранжевые регионы отображают области коры головного мозга, где у пациента А выявлены большие значения мощности ЭЭГ.

Для определения гомогенности групп по спектральным характеристикам сравнивали нормированные значения мощности альфа, бета-1 и бета-2 диапазонов первичной фоновой регистрации ЭЭГ пациентов контрольной и исследовательской групп. При закрытых глазах статистически достоверных различий между группами получено не было (Рисунок 11).



**Рисунок 11. Графики спектров мощности ЭЭГ исследовательской и контрольной групп пациентов при первичной фоновой регистрации ЭЭГ в состоянии с закрытыми глазами и топограммы различий**

По оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц). Вертикальные линии – границы заданных частотных диапазонов альфа, бета-1 и бета-2. Красная линия – спектр спектра ЭЭГ исследовательской группы, синяя линия – график спектра ЭЭГ контрольной группы. Под графиком показаны топограммы различий ЭЭГ. Зеленые регионы отображают идентичные значения мощности частотных диапазонов ЭЭГ.

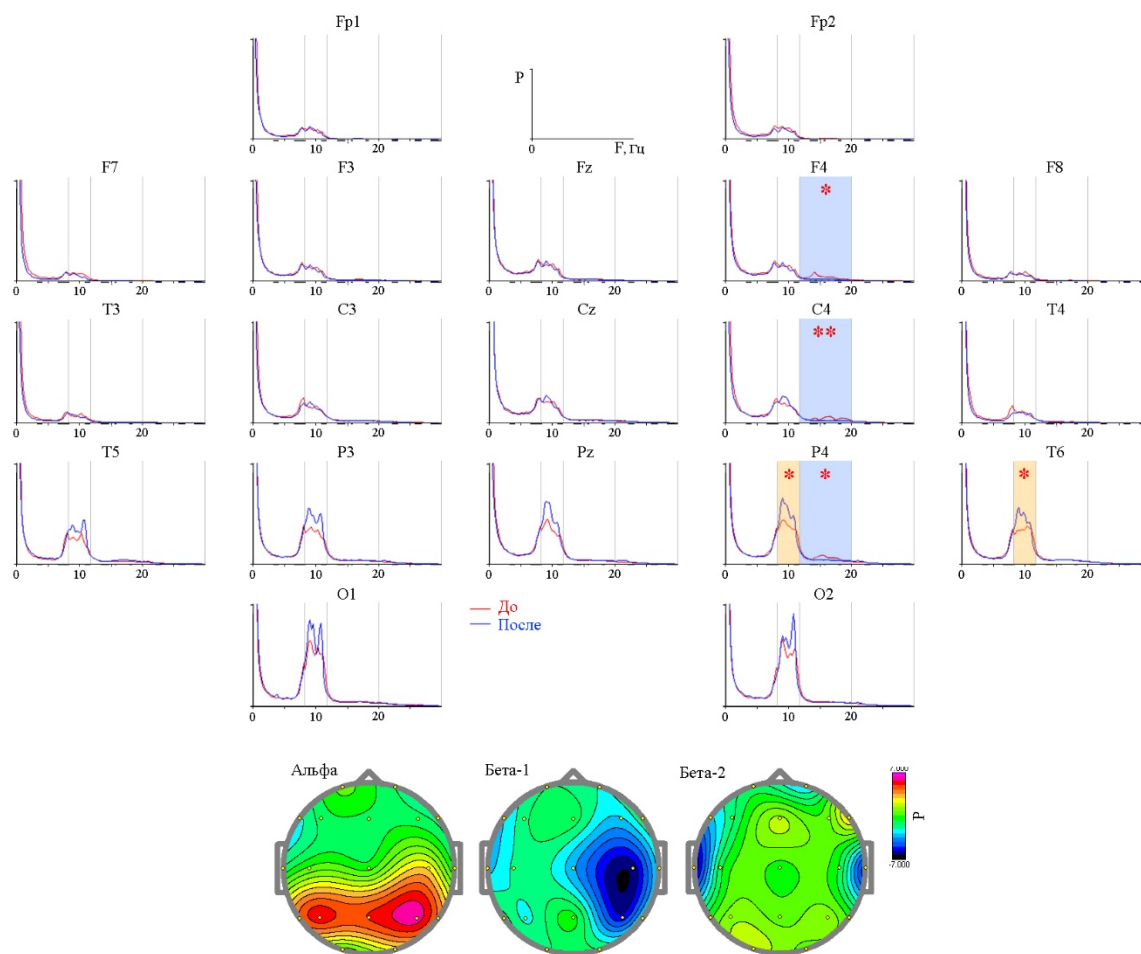
В исследовательской группе у тревожно-депрессивных пациентов после курса адаптивной саморегуляции были выявлены достоверные

изменения биоэлектрической активности мозга. У пациентов после курса при закрытых глазах были получены значимо большие значения нормированной мощности ЭЭГ альфа-ритма в теменных и задневисочных отведениях правого полушария (P4 и T6) и значимо меньшие значения в бета-1 диапазоне в лобных, центральных и теменных справа (F4, C4, P4) (Таблица 6, Рисунок 12).

**Таблица 6. Значимые различия спектральной мощности ЭЭГ в альфа, бета-1-диапазонах у исследовательской группы после курса адаптивной саморегуляции при закрытых глазах. F – критерий Фишера, p-value – коэффициент доверительной вероятности (критерий HSD Тьюки)**

спектральный диапазон	Электроды	F[1, 42]	p -value
альфа (8-13 Гц)	P4	4.58	0,0421
	T6	6.78	0,0226
бета-1 (13-20 Гц)	F4	4.31	0,0533
	C4	9.37	0,0054
	P4	6.37	0,0356

Как видно на рисунке 12 спектральная мощность ЭЭГ в альфа-диапазоне после курса адаптивной саморегуляции была увеличена по всей затылочной части головы, при этом изменения в правом полушарии были статистически значимыми.

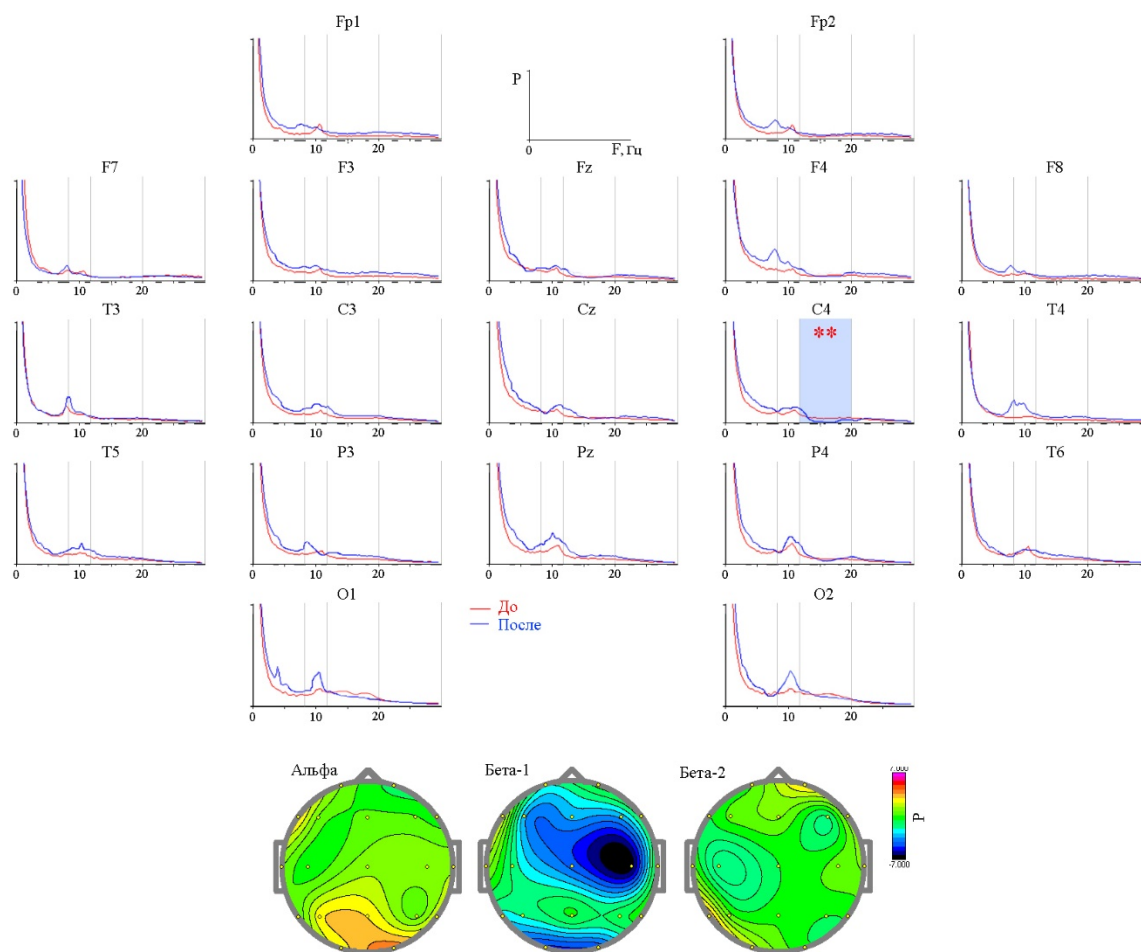


**Рисунок 12. Графики спектров мощности ЭЭГ пациентов исследовательской группы до и после курса адаптивной саморегуляции при закрытых глазах и топограммы различий**

По оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц). Вертикальные линии – границы заданных частотных диапазонов альфа, бета-1 и бета-2. Красная линия – график спектра ЭЭГ исследовательской группы до курса адаптивной саморегуляции, синяя линия – график спектра ЭЭГ исследовательской группы после курса адаптивной саморегуляции. Звездочками отмечена статистическая значимость различий  $p < 0,05$  (\*),  $p < 0,01$  (\*\*). Под графиком показаны топограммы различий ЭЭГ. Синие регионы отображают меньшие значения мощности ЭЭГ у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом после курса адаптивной саморегуляции. Красно-оранжевые регионы отображают

области коры головного мозга, где у пациентов выявлены большие значения мощности ЭЭГ после курса адаптивной саморегуляции.

У пациентов исследовательской группы после курса адаптивной саморегуляции при открытых глазах отмечается значимое снижение мощности высокочастотной активности в диапазоне бета-1 в центральном отведении правого полушария C4  $F(1, 42)=8.66, p<0.00764$ .



**Рисунок 13. Графики спектров мощности ЭЭГ пациентов исследовательской группы до и после курса адаптивной саморегуляции при открытых глазах и топограммы различий**

На рисунке 13 можно наблюдать изменения спектральных характеристик ЭЭГ пациентов до и после курса адаптивной саморегуляции с тенденцией увеличения мощности альфа-ритма в центрально-теменно-

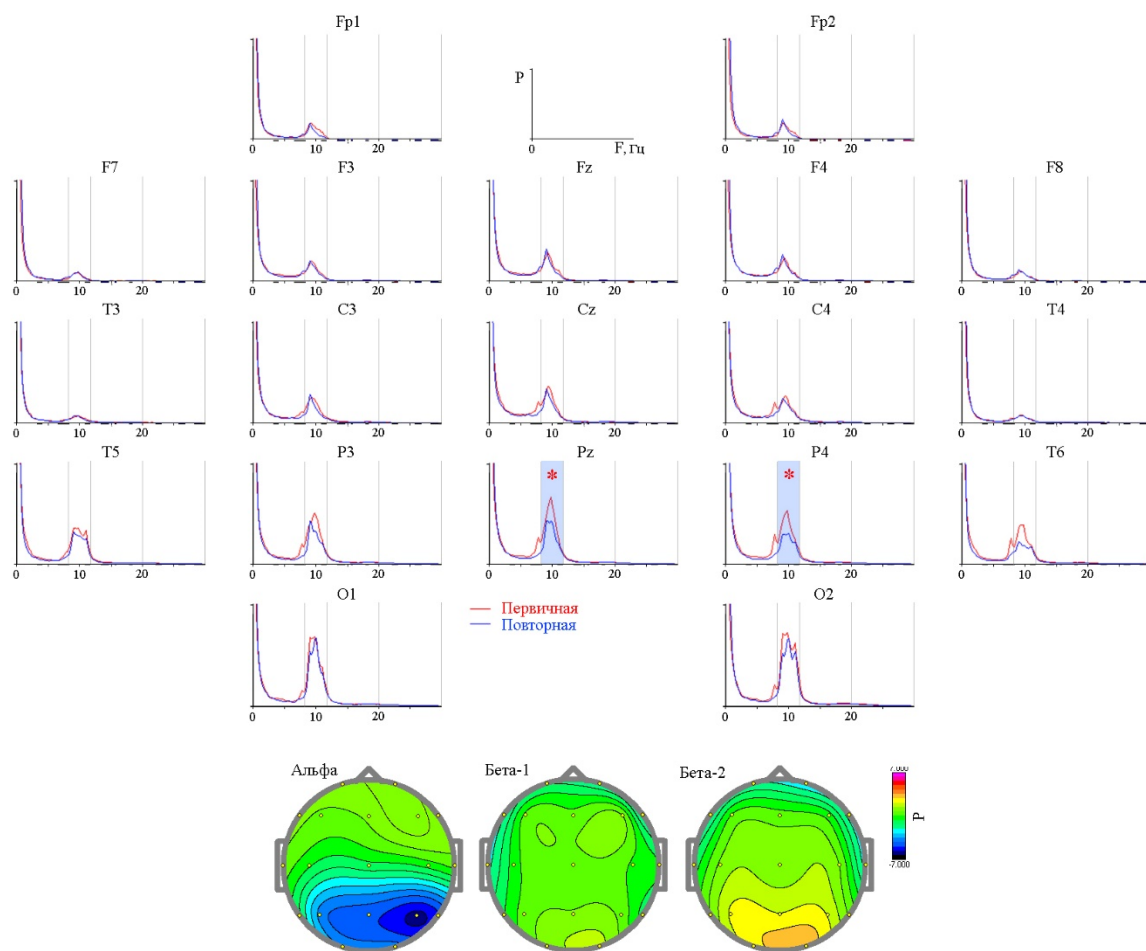
затылочных отведениях и снижения мощности быстроволновой активности в затылочных отведениях.

По оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц). Вертикальные линии – границы заданных частотных диапазонов альфа, бета-1 и бета-2. Красная линия – график спектра ЭЭГ исследовательской группы до курса адаптивной саморегуляции, синяя линия – график спектра ЭЭГ исследовательской группы после курса адаптивной саморегуляции. Звездочкой отмечена статистическая значимость различий  $p < 0,01$  (\*\*). Под графиком показаны топограммы различий ЭЭГ. Синие регионы отображают меньшие значения мощности ЭЭГ у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом после курса адаптивной саморегуляции. Красно-оранжевые регионы отображают области коры головного мозга, где у пациентов выявлены большие значения мощности ЭЭГ после курса адаптивной саморегуляции.

На рисунке 14 представлены результаты спектрального анализа ЭЭГ пациентов контрольной группы при первичной и повторной регистрации ЭЭГ в состоянии с закрытыми глазами. У пациентов контрольной группы при повторном исследовании выявлены значимые изменения в виде снижения мощности в альфа-диапазоне в теменных отведениях, преимущественно справа (Pz, P4) (Таблица 7).

**Таблица 7. Значимые различия спектральной мощности ЭЭГ в альфа-диапазоне у пациентов контрольной группы при первичной и повторной регистрации ЭЭГ при закрытых глазах. F – критерий Фишера, p-value – коэффициент доверительной вероятности (критерий HSD Тьюки)**

спектральный диапазон	Электроды	F[1, 40]	p -value
альфа (8-13 Гц)	Pz	4.43	0,0451
	P4	5.48	0,0387



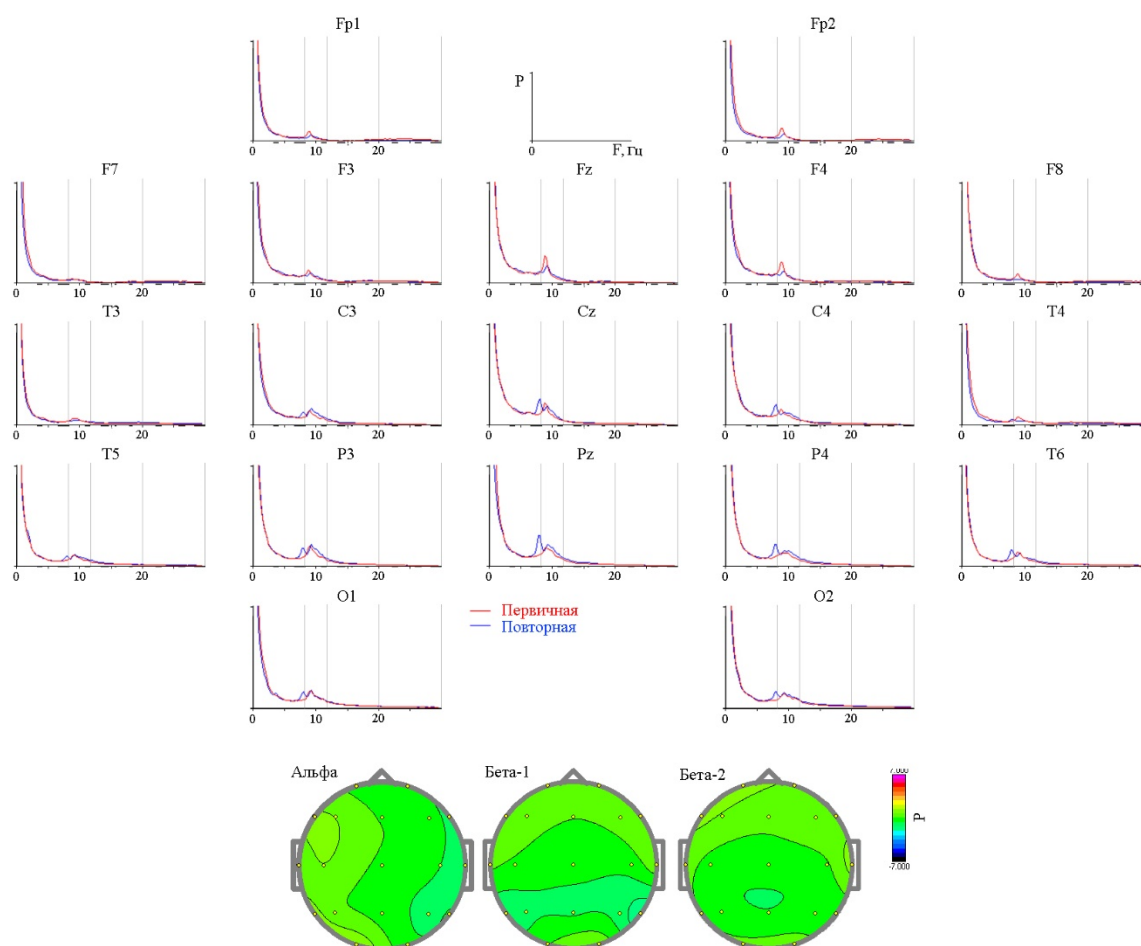
**Рисунок 14. Графики спектров мощности ЭЭГ пациентов контрольной группы при первичной и повторной регистрации ЭЭГ в состоянии с закрытыми глазами и топограммы различий**

По оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц). Вертикальные линии – границы заданных частотных диапазонов альфа, бета-1 и бета-2. Красная линия – график спектра ЭЭГ контрольной группы при первичной регистрации ЭЭГ, синяя линия – график спектра ЭЭГ контрольной группы при повторной регистрации ЭЭГ. Звездочками отмечена статистическая значимость различий  $p < 0,05$  (\*). Под графиком показаны топограммы различий ЭЭГ. Синие регионы отображают меньшие значения мощности ЭЭГ у пациентов контрольной группы. Красно-оранжевые регионы отображают области коры головного мозга, где у



пациентов контрольной группы выявлены большие значения мощности ЭЭГ при повторной регистрации ЭЭГ.

Значимых изменений при открытых глазах у пациентов контрольной группы при повторной регистрации ЭЭГ обнаружено не было (рисунок 15).



**Рисунок 15. Графики спектров мощности ЭЭГ контрольной группы пациентов при первичной и повторной регистрации ЭЭГ при открытых глазах и топограммы различий**

По оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц). Вертикальные линии – границы заданных частотных диапазонов альфа, бета-1 и бета-2. Красная линия – график спектра ЭЭГ контрольной группы при первичной регистрации ЭЭГ, синяя линия – график спектра ЭЭГ контрольной группы при повторной регистрации ЭЭГ. Под графиком

показаны топограммы различий ЭЭГ. Зеленые регионы отображают идентичные значения мощности частотных диапазонов ЭЭГ.

Сравнение логарифмированной мощности спектров ЭЭГ пациентов исследовательской группы до и после курса адаптивной саморегуляции, проведенное с учетом индивидуальных частотных диапазонов затылочного альфа-ритма, выявило статистически значимые изменения практически по всей поверхности коры головного мозга при закрытых глазах после тренингов. У пациентов исследовательской группы отмечается значимое увеличение мощности альфа-ритма в правой лобной области (F4, F8), центральных (C3, C4), задневисочных (T5, T6), теменных (P3, Pz, P4) и затылочных (O1 и O2) отведениях (Таблица 8).

**Таблица 8. Значимые различия спектральной мощности ЭЭГ, полученные для индивидуальных диапазонов частот затылочного альфа-диапазона ритма у пациентов исследовательской группы после курса адаптивной саморегуляции при закрытых глазах. F – критерий Фишера, p-value – коэффициент доверительной вероятности (критерий HSD Тьюки)**

спектральный диапазон	Электроды	F[1, 42]	p -value
альфа (8-13 Гц)	F4	4,97	0,039
	F8	5,05	0,038
	C3	3,97	0,048
	C4	8,31	0,014
	T5	14,10	0,0014
	P3	14,35	0,0012
	Pz	12,90	0,0022
	P4	34,23	0,00047
	T6	13,35	0,0017
	O1	29,70	0,00085
O2	35,84	0,00023	

У пациентов контрольной группы при сравнении значений мощности индивидуальных диапазонов альфа-ритма при первичной и повторной

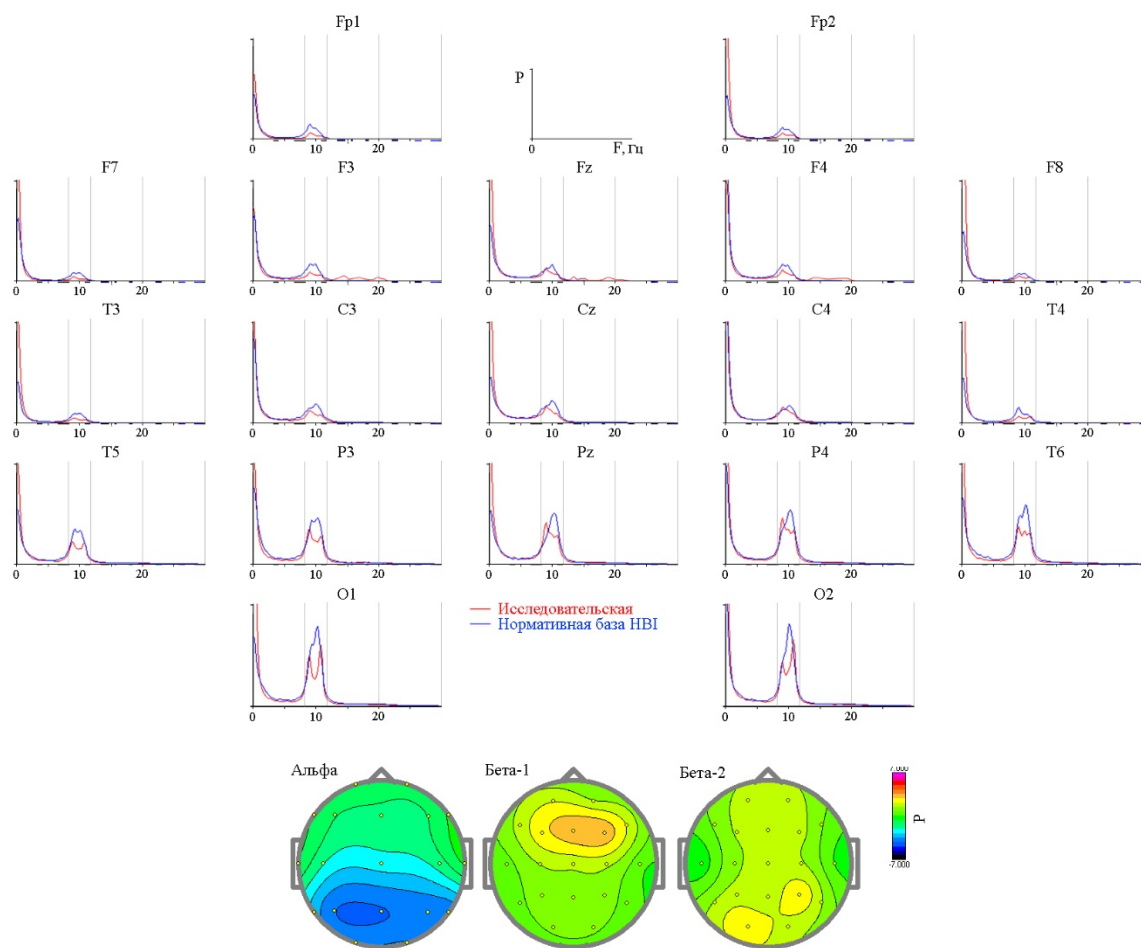
регистрации ЭЭГ наоборот отмечается выраженное снижение мощности альфа-ритма в центральных (Cz) и теменно-височных отведениях, больше справа (P3, Pz, P4, T6) при закрытых глазах (Таблица 9).

**Таблица 9. Значимые различия спектральной мощности ЭЭГ, полученные для индивидуальных диапазонов частот затылочного альфа-диапазона ритма у пациентов контрольной группы повторной регистрации ЭЭГ при закрытых глазах. F – критерий Фишера, p-value – коэффициент доверительной вероятности (критерий HSD Тьюки)**

спектральный диапазон	Электроды	F[1, 40]	p -value
альфа (8-13 Гц)	Cz	7,32	0,017
	P3	8,93	0,0072
	Pz	9,04	0,0061
	P4	5,34	0,032
	T6	4,57	0,039

Поскольку у пациентов исследовательской группы выявлена положительная динамика по психометрическим шкалам и нейрофизиологическим показателям после курса адаптивной саморегуляции, было принято решение сравнить спектральные показатели при повторной фоновой регистрации ЭЭГ в состоянии с закрытыми глазами пациентов исследовательской группы с группой практически здоровых испытуемых. С целью более корректного сравнения с нормативной базой данных NBI Database пациенты были разделены на две возрастные группы.

У группы пациентов (n=14) в возрасте от 19 до 34 лет после курса адаптивной саморегуляции по сравнению с группой практически здоровых испытуемых соответствующего возраста (n=40) достоверных различий выявлено не было (рисунок 16). При этом на графике видно, что уровень мощности ЭЭГ в альфа-диапазоне не достигает уровня мощности альфа-ритма нормативной базы в задневисочных, теменных и затылочных отведениях.



**Рисунок 16. Графики спектров мощности ЭЭГ исследовательской группы пациентов в возрасте 19-34 лет после курса адаптивной саморегуляции и здоровых испытуемых из нормативной базы при закрытых глазах и топограммы различий**

По оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц). Вертикальные линии – границы заданных частотных диапазонов тета, альфа, бета-1 и бета-2. Красная линия – график спектра ЭЭГ пациентов исследовательской группы в возрасте 19-34 лет после курса адаптивной саморегуляции, синяя линия – график спектра ЭЭГ здоровых испытуемых в возрасте 19-34 лет. Под графиком показаны топограммы различий ЭЭГ. Синие регионы отображают меньшие значения мощности ЭЭГ у пациентов исследовательской группы. Красно-оранжевые регионы отображают области коры головного мозга, где у пациентов исследовательской группы

выявлены большие значения мощности ЭЭГ по сравнению с группой здоровых испытуемых.

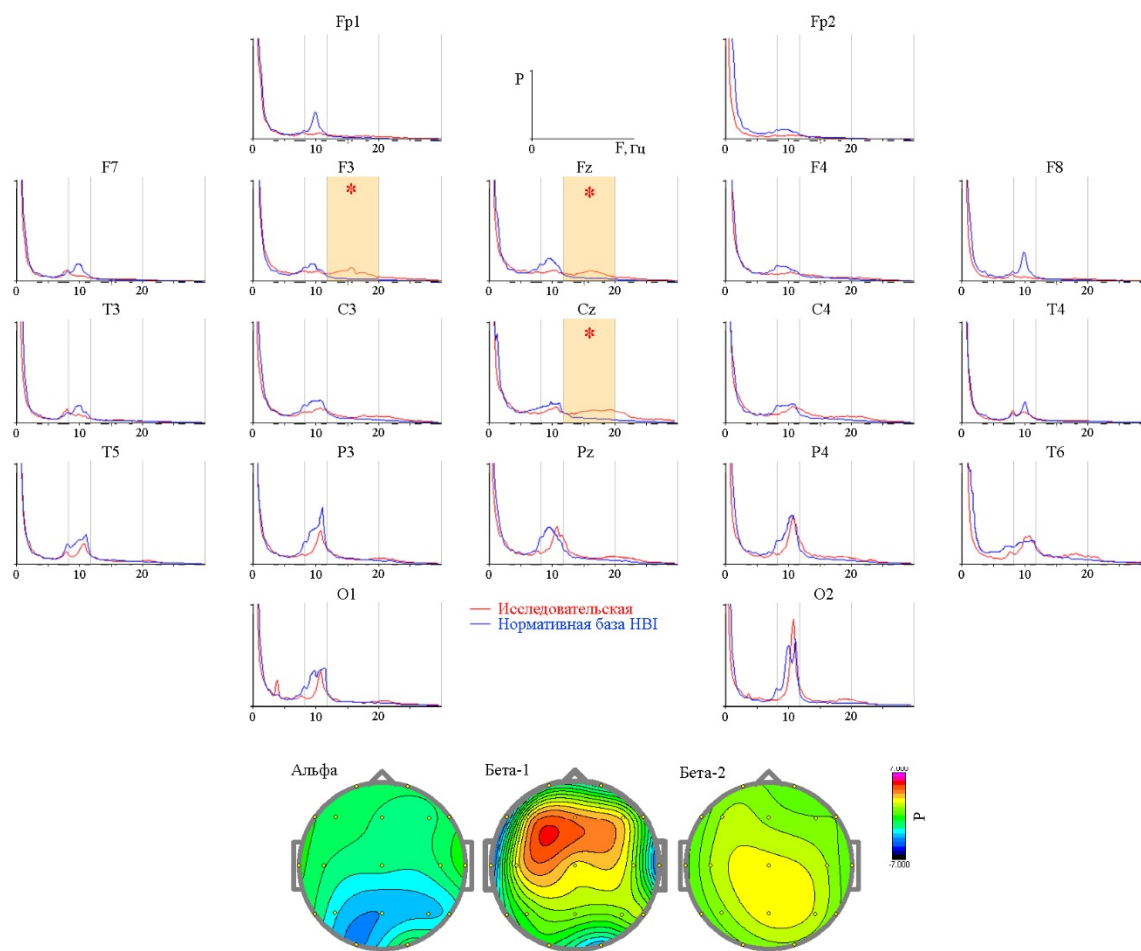
У группы пациентов (n=7) в возрасте от 42 до 67 лет после курса адаптивной саморегуляции по сравнению с группой практически здоровых испытуемых соответствующего возраста (n=29) были выявлены достоверно большие значения спектральной мощности ЭЭГ в частотном диапазоне бета-1 в лобных отведениях, преимущественно слева и центральном отведении (Cz, Fz, F3) (Таблица 10, Рисунок 17).

**Таблица 10. Значимые различия спектральной мощности ЭЭГ в бета-1-диапазоне у группы пациентов в возрасте от 42 до 67 лет после курса адаптивной саморегуляции по сравнению с группой практически здоровых испытуемых при закрытых глазах. F – критерий Фишера, p-value – коэффициент доверительной вероятности с критерием HSD Тьюки**

спектральный диапазон	Электроды	F[1, 36]	p-value
бета-1 (12-20 Гц)	F3	4.41	0,0441
	Fz	6.13	0,0258
	Cz	5.81	0,0277

Под графиком показаны топограммы различий ЭЭГ. Синие регионы отображают меньшие значения мощности ЭЭГ у пациентов исследовательской группы. Красно-оранжевые регионы отображают области коры головного мозга, где у пациентов исследовательской группы выявлены большие значения мощности ЭЭГ по сравнению с группой здоровых испытуемых.

При открытых глазах у пациентов исследовательской группы в возрастных подгруппах по сравнению с нормативной базой статистически значимых отличий не выявлено.



**Рисунок 17. Графики спектров мощности ЭЭГ пациентов исследовательской группы в возрасте 42-67 лет после курса адаптивной саморегуляции и здоровых испытуемых из нормативной базы при закрытых глазах и топограммы различий**

По оси ординат – спектральная мощность, по оси абсцисс – частота (Гц). Вертикальные линии – границы заданных частотных диапазонов тета, альфа, бета-1 и бета-2. Красная линия – график спектра ЭЭГ пациентов исследовательской группы в возрасте 42-67 лет после курса адаптивной саморегуляции, синяя линия – график спектра ЭЭГ здоровых испытуемых в возрасте 42-67 лет. Звездочками отмечена статистическая значимость различий  $p < 0,05$  (\*).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Благодаря многочисленным нейрофизиологическим исследованиям последних лет было выявлено большое количество изменений электроэнцефалографических параметров нарушений при депрессивных состояниях, что может быть связано с клинической полиморфностью депрессии, сопутствующими синдромами и отсутствием общего подхода к оценке патологического состояния.

Одним из первых нейромаркеров депрессии, рассмотренных выше, была фронтальная асимметрия (Henriques, Davidson, 1991), которая неоднократно подтверждалась в течение последних тридцати лет. Однако в ряде современных исследований было показано, что ремиссия при успешном лечении депрессии не сопровождается нормализацией асимметрии ЭЭГ (Drevets et al., 1997), а клиническая тяжесть депрессивного расстройства не связана с фронтальной асимметрией (Allen et al., 2004). Это говорит о том, что лобная асимметрия отражает лишь часть общих изменений количественной ЭЭГ при депрессии. Важно проводить анализ многоканальной ЭЭГ, поскольку достаточное количество данных показало, что нарушения выявляются не только в межполушарной асимметрии (Fingelkurts et al., 2006; Grin-Yatsenko et al., 2009). Кроме того, необходимо учитывать выраженность клинических признаков депрессии, а также структуру депрессивного расстройства, тяготеющего к полюсу возбуждения (тревожная депрессия) или торможения (меланхолическая депрессия).

Современные методы нейровизуализации, количественный анализ электроэнцефалографических данных, а также новейшие методики нейротерапии позволили выявить специфические особенности биоэлектрической активности головного мозга тревожно-депрессивного синдрома и использовать их для коррекции психоэмоционального состояния пациентов методом адаптивной саморегуляции.

#### 4.1 Обсуждение результатов предварительного исследования

Сравнительный анализ биоэлектрической активности головного мозга тревожно-депрессивных пациентов с нормативной базой показателей, проведенный в рамках предварительного исследования, выявил специфические отклонения спектральной мощности ЭЭГ в разных возрастных группах.

У пациентов в возрасте от 18 до 39 лет по сравнению с нормой при закрытых глазах обнаружено значимое снижение мощности альфа-ритма в центрально-теменно-затылочных отведениях и увеличение высокочастотной активности в лобно-центральной области. Подобные изменения, по-видимому, отражают процессы гипервозбуждения функционального состояния коры головного мозга (Tytler et al., 2003; Begić et al., 2009). Это согласуется с данными других исследований, в которых было показано, что преобладание быстрых частотных диапазонов ЭЭГ у пациентов с депрессией может свидетельствовать о дефиците торможения подкорковых структур и наличии выраженной дисфункции срединных структур (Кичук и др., 2015).

Похожие результаты были получены у пациентов в возрасте от 40 до 76 лет, у которых достоверные отличия выявлены в виде значимого увеличения мощности высокочастотной активности в лобно-центральной и височных областях. Выявленные изменения могут свидетельствовать об усилении активации височных отделов коры, тесно связанных с эмоциогенными лимбическими структурами, что согласно литературным данным может отражать степень выраженности аффективного расстройства (Изнак и др., 2012). На представленных топографических картах различий спектральной мощности ЭЭГ у пациентов старшей возрастной группы при закрытых глазах по сравнению с нормативной базой данных отмечается тенденция к снижению мощности альфа-ритма в теменных областях. Отсутствие значимых отличий в альфа-диапазоне может быть обусловлено



возрастными особенностями реорганизации ЭЭГ. По ходу онтогенеза у людей от молодого до пожилого возраста выявлено снижение мощности ЭЭГ в альфа-диапазоне в теменно-затылочных отведениях (Докукина, 2003; Babiloni et al., 2006; Водолажский, 2009).

Важно отметить, что в рамках представленного исследования при клиническом интервьюировании у пациентов старшего возраста над депрессивным состоянием преобладали симптомы тревоги, такие как постоянное напряжение, беспредметное переживание смутной угрозы, усталость. Высокая доля тревожного компонента является одной из особенностей поздних депрессий, в отличие от сниженного настроения (Тиганов, 2013), что может отражаться в больших значениях мощности высокочастотной активности в лобно-центральной области (Лапин, Алфимова, 2014). Кроме того, в исследованиях, посвященных изучению функциональных особенностей тревожного состояния, принято различать тревожное возбуждение (*anxious arousal*) и тревожное опасение (*anxious apprehensions*). Тревожное возбуждение или активация характеризуются паническим состоянием с проявлениями в виде учащённого сердцебиения, головных болей напряжения, повышенной ажитации, ускорения и беспорядочности мышления, быстрой речи, что отражает признаки соматической тревоги. Тревожное опасение или беспокойство выражается переживанием длительного эмоционального дискомфорта, неуверенностью в себе, ощущением постоянной опасности и надвигающейся неудачи в будущем, что соответствует проявлениям личностной тревожности (Heller et al., 1997). Согласно теории В. Хеллер, тревожное возбуждение связано с гиперактивацией правого полушария в лобной и теменно-височной областях, а тревожное беспокойство сопровождается левосторонней лобной активацией. Несмотря на то, что первые результаты были выявлены только для состояния тревожного возбуждения (Nitschke, Heller et al., 1999), дальнейшие исследования изменений ЭЭГ при депрессивном расстройстве с тревожной активацией и тревожным опасением подтвердили эту гипотезу

(Mathersul et al., 2008). Соотнеся результаты данного исследования с научными литературными данными, можно предположить, что повышение спектральной мощности быстроволновой активности в левой лобно-височной области у пациентов старшего возраста может свидетельствовать о превалировании выраженного тревожного беспокойства.

Увеличение мощности ЭЭГ в бета-диапазоне в префронтальной коре и снижение мощности альфа-ритма в затылочной области при тревожно-депрессивном расстройстве было подтверждено в исследованиях функциональной нейровизуализации с использованием фМРТ (Andreescu et al., 2011). У пациентов с тревожной депрессией выявлено значительное увеличение функциональной активности в задних отделах сети DMN (англ. Default mode network) - сети пассивного режима работы головного мозга, - включая теменную и затылочную ассоциативные зоны. Авторы делают вывод, что у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом выражена «более высокая тревога», проявляющаяся в чрезмерном сканировании, как окружающей среды, так и своих мыслей, в попытке обнаружить внешние или внутренние потенциальные источники угрозы, что характерно для пациентов с повышенной тревожностью. Также в статье акцентировано внимание на том, что представленные изменения характерны для пациентов старшей возрастной группы. Однако в исследование были включены только группы депрессивных пациентов пожилого возраста с высоким и низким уровнем тревоги. Отсутствие группы здоровых испытуемых и группы тревожно-депрессивных пациентов молодого возраста не позволяют полностью обосновать сделанные выводы. Таким образом, можно предполагать, что повышенная активность задних отделов сети DMN может быть выявлена у тревожно-депрессивных пациентов всех возрастных групп, но эта гипотеза требует дополнительной проверки.

Результаты исследования соотносятся с данными последнего литературного обзора, опубликованного американскими учеными в 2019 году (Newson, Thiagarajan, 2019). В исследовании представлена

совокупность особенностей биоэлектрической активности головного мозга пациентов с различными психическими расстройствами. В результате анализа данных было показано, что для пациентов с депрессивными расстройствами и признаками тревоги характерно увеличение абсолютной мощности ЭЭГ в бета-диапазоне при открытых и закрытых глазах, при этом отмечается тенденция к снижению мощности альфа-ритма.

Таким образом объединяя полученные результаты, у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом обеих возрастных групп были выявлены наибольшие изменения биоэлектрической активности головного мозга в альфа- и бета-диапазонах при закрытых глазах в виде увеличения спектральной мощности высокочастотной активности в лобно-центральных отведениях и снижения мощности альфа-ритма в теменно-затылочных отведениях.

Выявленные особенности спектральной мощности ЭЭГ были использованы в следующей части представленной работы (основное исследование) для разработки протокола ЭЭГ-адаптивной саморегуляции, направленного на снижение признаков уровня тревоги и депрессии. Известно, что мощность альфа-ритма обратно пропорциональна активации соответствующей области мозга (Kropotov J., 2016) Активация коры выражается в виде десинхронизации ЭЭГ, т. е. в увеличении мощности спектра ЭЭГ в высокочастотном диапазоне. Соответственно, депрессия альфа-ритма указывает на активацию коры головного мозга. В данном исследовании была выдвинута гипотеза, что одновременное увеличение мощности альфа-ритма и снижение мощности в бета-диапазоне при закрытых глазах будет способствовать стабилизации работы ЦНС у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом. В других исследованиях, направленных на изучение влияния переживания негативных эмоций на спектральные показатели ЭЭГ-человека, было показано, что в стрессовой ситуации у испытуемых отмечается увеличение мощности в бета-диапазоне и снижение альфа-ритма в теменно-затылочных отведениях. После

эмоционального переживания показатели изменяются в противоположную сторону (Трушина и др., 2014). Увеличение мощностных характеристик в бета-диапазоне рассматривается авторами как дополнительный показатель чрезмерного эмоционального возбуждения, а низкие показатели мощности альфа-ритма свидетельствуют о сильном переживании страха и отражают роль неспецифической активации коры головного мозга.

В настоящее время все известные протоколы адаптивной саморегуляции, используемые в лечении аффективных расстройств, включают в себя или изменение только одного параметра (например, увеличение мощности альфа-ритма) (Bhat, 2010), или нескольких параметров частотных характеристик ЭЭГ (бета-тета и тета-альфа протоколы) (Peniston, Kulkosky, 1989) в разных зонах мозга. Исследований, в которых было использовано одновременное увеличение мощности альфа и снижение бета показателей в протоколе ЭЭГ-адаптивной саморегуляции для коррекции психоэмоционального состояния пациентов с тревожно-депрессивным синдромом, в научной литературе обнаружено не было. Поскольку наибольшие спектральные изменения были выявлены в центральных и затылочных отведениях у пациентов обеих групп, было предложено использовать отведения Cz и Oz в протоколе адаптивной саморегуляции для лечения тревожно-депрессивного синдрома. На описанный способ получен патент РФ на изобретение № 2678546 (заявка № 20171407557/14).

## **4.2 Обсуждение результатов основного исследования**

### **4.2.1 Психологическое тестирование**

Кроме клинического интервьюирования для качественной и количественной оценки степени выраженности депрессии и уровня тревоги при верификации диагноза необходимо использовать психометрические шкалы. Существует большое количество психометрических шкал для

оценки текущего состояния пациента, выраженности симптоматики и тяжести аффективного расстройства. Психометрические тесты делятся на две основные категории:

- самоопросники, состоящие из определенного набора утверждений или вопросов, на которые отвечает сам пациент;
- рейтинговые шкалы, которые заполняются клиницистом, имеющим опыт в оценке психического здоровья в ходе беседы с пациентом.

В представленном исследовании были выбраны рейтинговые психометрические шкалы Монтгомери-Асберг (MADRS) для оценки депрессии и Гамильтона для оценки тревоги, а также госпитальная шкала тревоги и депрессии (самоопросник HADS). Считается, что MADRS позволяет более точно оценить динамику эмоционального состояния и эту шкалу часто используют в клинических исследованиях. MADRS отличается особой чувствительностью к эффекту терапии депрессии, позволяет более специфично оценить тяжесть депрессии, чем шкала депрессии Гамильтона. Более того, шкала Монтгомери-Асберг необходима для диагностики психической тревоги и аффекта, а шкала депрессии Гамильтона – для оценки соматической тревоги и проявлений вегетативной симптоматики (Шамрей, 2015). Шкала тревоги Гамильтона является "золотым стандартом" клинических научных исследований, так как позволяет клинически достоверно оценить выраженность тревожных расстройств в широком диапазоне. Так же, как и шкала депрессии Гамильтона, эта шкала была создана на основе тщательного эмпирического анализа клинических данных. Самоопросник HADS используется в условиях общей медицинской практики и помогает выявить оценку тяжести депрессии и тревоги одновременно.

Согласно результатам исследования, у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом были выявлены достоверные различия в виде снижения баллов в 2-2,5 раза по психометрическим шкалам и самоопроснику, в которой пациентам было назначено комплексное

применение курса ЭЭГ-адаптивной саморегуляции с фармакотерапией. Важно отметить, что пациенты исследовательской и контрольной групп были на антидепрессивном лечении минимум 3-4 недели перед началом исследования, а половина пациентов не менее полутора-двух месяцев. По результатам средних значений баллов психометрических шкал у пациентов контрольной группы, лечившихся только фармакотерапией, значимых изменений по шкалам через 4-5 недель после первичного обследования получено не было. По шкале Монтгомери-Асберг уровень депрессии снизился только на 9%, по шкале Гамильтона уровень тревоги увеличился на 10%. Слабый положительный ответ и усиление тревоги на назначенное фармакологическое лечение у пациентов контрольной группы может быть признаком недостаточной терапевтической эффективности назначенных медикаментов, поскольку лечебный эффект принято считать при редукции симптоматики более 50% по шкале Монтгомери-Асберг. Кроме того, при коморбидности тревоги и депрессии начальное введение антидепрессанта часто усугубляет симптомы тревоги (Jeon et al., 2017).

Значимые изменения по психометрическим шкалам у пациентов исследовательской группы позволяют предполагать терапевтическую эффективность выбранного протокола адаптивной саморегуляции. В самоотчетах пациенты, прошедшие курс биоуправления, сообщали, что научились расслабляться, быстрее справляться с тревожными мыслями, с внутренним беспокойством, «контролировать текущую ситуацию», то есть в первую очередь редуцировать психическую тревогу. Кроме того, пациенты отмечали субъективное улучшение настроения, снижение уровня колебаний аффекта, плаксивости, уменьшение ощущения постоянной слабости, что свидетельствует об антидепрессивном эффекте нейротерапии. Помимо снижения признаков тревоги и депрессии, у некоторых пациентов нормализовался аппетит и сон, снизились вегетативные проявления (тахикардия, повышенная потливость), появилось стремление к активности в повседневной жизни.

Благодаря повторному тестированию пациентов исследовательской группы через шесть-двенадцать месяцев было показано, что положительная динамика редукции симптомов депрессии и уровня тревоги сохраняется, что может свидетельствовать о долговременном эффекте разработанного протокола ЭЭГ-адаптивной саморегуляции. Несмотря на то, что в представленном исследовании приняли участие пациенты с тревожно-депрессивным синдромом только легкой и средней тяжести, теоретически можно предположить, что использование метода ЭЭГ-адаптивной саморегуляции будет способствовать ускорению достижения ремиссии при более тяжелых формах депрессивного расстройства.

#### **4.2.2 Спектральный анализ мощности ЭЭГ**

Благодаря повышенному интересу к методу адаптивной саморегуляции в последние годы, все больше публикуется метааналитических исследований, направленных на выявление эффективности биоуправления при лечении аффективных расстройств. Однако в большинстве научных статей представлены результаты локальных изменений спектральных показателей ЭЭГ после курса нейротерапии. Изменения общей биоэлектрической активности во всей коре головного мозга после курса адаптивной саморегуляции по-прежнему остается малоизученным вопросом (Baehr et al., 1998; Choi et al., 2011).

Согласно результатам предварительного исследования, были выявлены нейрофизиологические особенности при тревожно-депрессивном синдроме, на основании которых был разработан протокол адаптивной саморегуляции. Разработанный протокол адаптивной саморегуляции включал в себя использование двух отведений Cz и Oz, в которых производился расчет одновременного увеличения мощности альфа-ритма и снижения мощности ЭЭГ в бета-диапазоне при закрытых глазах, где в качестве слуховой обратной связи применялась громкость музыкальных композиций. Наиболее близким к предложенному протоколу адаптивной

саморегуляции является протокол снижения тревожности, разработанный Дж. Хардом и Дж. Камия. Протокол был направлен на увеличение мощности альфа-ритма в отведениях C3, O2 и O1 (Hardt, Kamiya, 1978). В качестве обратной связи использовалась громкость звука, пропорциональная мощности альфа-ритма. Было показано, что только у испытуемых с высоким уровнем тревожности после семи 32-минутных сессий увеличения мощности альфа-ритма при закрытых глазах достоверно снижалась тревога по сравнению с испытуемыми, у которых до начала сессий уровень тревоги был невысоким. Описанное исследование было пилотным и выполнено с участием добровольцев (учащихся колледжа), не страдающих аффективными расстройствами. Кроме того, учитывались изменения спектральной мощности ЭЭГ только в центральных и затылочных отведениях в альфа-диапазоне левого полушария без обоснования выбора. Соответственно исследование изменений биоэлектрической активности мозга в других диапазонах спектра ЭЭГ не проводилось. Тем не менее, результаты описанной работы нашли подтверждение в современных исследованиях, где был показан терапевтический эффект применения тета- и (или) альфа-протокола у людей с высоким уровнем тревоги (Wang et al., 2013) и у пациентов с генерализованным тревожным расстройством (Dadashi et al., 2015).

При спектральном анализе мощности ЭЭГ до и после курса адаптивной саморегуляции были получены статистически значимые изменения у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом в правых центрально-теменных отведениях. При закрытых глазах было выявлено значимое увеличение мощности в альфа-диапазоне и снижение мощности в бета-1-диапазоне в лобных, центральных и теменных отведениях, несмотря на то, что во время курса адаптивной саморегуляции были задействованы только центральная и затылочная зоны. Кроме того, при открытых глазах у пациентов исследовательской группы выявлено снижение значений мощности в бета-1-диапазоне в правом центральном отведении.



Согласно литературным данным увеличение мощности медленно-волновой активности тета- и альфа-диапазона коррелирует с расслаблением и со снижением тревожного состояния. Многие представители религиозных групп утверждали, что «состояние альфа» – это «мистический уровень сознания», новый путь к «внечувственному восприятию и лечению психических болезней». Другие утверждали, что альфа – это «достижение полного своего потенциала» (Хессет, 1981). Различное представление об «альфа-состоянии» привело исследователей к изучению затылочного альфа-ритма при медитации у монахов дзен и индийских йогов (Buzsáki, 2006). Выяснилось, что при медитации дзен и йоги у испытуемых увеличивается генерация альфа-ритма, соответственно, «состояние альфа» стало восприниматься как новый подход к освоению медитации. В современных исследованиях было показано, что различные формы медитативных практик, такие как ци-тренинг ChunDoSunBup (CDSB) (Lee et al., 1997) или оздоровительная цигун-терапия (Henz, Schöllhorn, 2017) влияют на увеличение мощности альфа-ритма в задней части коры головного мозга, оказывают расслабляющее действие, снимают стресс и усталость. Кроме того, в одном из последних исследований была продемонстрирована прямая взаимосвязь увеличения мощности альфа-ритма в теменно-затылочной области и снижения тревожного возбуждения с помощью транскраниальной стимуляции переменным током частотой 10-12 Гц. После четырех сессий 30-минутных стимулирующих тренировок у пациентов отмечалось значимое увеличение мощности альфа-ритма в состоянии покоя, что сопровождалось устойчивым снижением тревожного возбуждения и негативного восприятия сенсорных стимулов (Clancy, 2018).

Однако по сравнению с методом ЭЭГ-адаптивной саморегуляции техника медитации оказывает только опосредованное влияние ряда психических упражнений на тревожное состояние и мощность затылочного альфа-ритма ЭЭГ. Физиотерапевтическая методика, такая как транскраниальная стимуляция, оказывает прямое воздействие на

биоэлектрическую активность мозга, но временно (не более 24 часов), поскольку изменения спектральных характеристик ЭЭГ возвращаются к базовому уровню (Clancy, 2018). Согласно результатам представленного исследования, подтверждается не только теория обратной взаимосвязи мощности альфа-ритма и тревоги, но и показан стойкий положительный эффект влияния ЭЭГ-биоуправления на психоэмоциональное состояние пациентов с тревожно-депрессивным синдромом.

Следует отметить, что у пациентов контрольной группы при повторной регистрации ЭЭГ, наоборот, отмечается увеличение значений мощности быстроволновой активности в правой теменной области при закрытых глазах. Соответственно, достоверные различия при спектральном анализе ЭЭГ у пациентов исследовательской и контрольной групп получены только в правом полушарии.

Согласно количественному электроэнцефалографическому исследованию, Г. Брудер с коллегами выявили, что у тревожно-депрессивных пациентов наблюдается гиперактивация правой теменно-височной области, а у пациентов с депрессией без сопутствующей тревоги – наоборот, гипоактивация правой теменной области, что выражается в увеличении мощности альфа-ритма (Bruder et al., 1997). Согласно теории В. Хеллер, активация правой теменной области связана с соматическими проявлениями тревожного возбуждения, что характерно для начальных стадий тревожно-депрессивного расстройства (Nitschke, Heller et al., 1999). Результаты представленной диссертационной работы показали, что у пациентов исследовательской группы наблюдается снижение уровня тревоги после курса адаптивной саморегуляции, тогда как у пациентов контрольной группы после 4-5 недель фармакологического лечения, наоборот, незначительное увеличение тревоги. Таким образом, представленные результаты подтверждают наблюдения Г. Брунер и В. Хеллер, демонстрируя тесную взаимосвязь активации правой теменной области и тревожного возбуждения.

Помимо эмоциональных изменений, когнитивные нарушения являются одним из сопутствующих симптомов тревожно-депрессивного расстройства и проявляются в виде рассеянности, снижения концентрации внимания, заторможенности мышления, движений, ухудшения рабочей и долгосрочной памяти (Бородин, Ахапкин, 2013). В современных исследованиях, после проведения курса ЭЭГ-биоуправления, направленного на увеличение амплитуды альфа-ритма в теменно-затылочных отведениях, у практически здоровых испытуемых было обнаружено улучшение когнитивных способностей, таких как рабочая память и пространственное мышление (Zoefel B. et al., 2011; Escolano C. et al., 2011; Nan et al., 2012). В представленном исследовании не было проведено дополнительной оценки когнитивных изменений и интеллектуальных способностей пациентов до и после курса адаптивной саморегуляции. Однако в обеих психометрических шкалах есть пункт «Нарушение концентрации внимания, ухудшение памяти». Согласно самоотчетам пациентов исследовательской группы, после курса адаптивной саморегуляции уровень концентрации внимания увеличился. Можно предположить, что увеличение мощности альфа-ритма в теменно-затылочных отведениях способствует улучшению когнитивных процессов, в частности, зрительного внимания и концентрации.

Важно понимать, что явные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга и редукция тревожно-депрессивной симптоматики после курса адаптивной саморегуляции не приводят к полному излечению пациентов. Дополнительное сравнение спектров ЭЭГ пациентов исследовательской группы после курса адаптивной саморегуляции с данными международной нормативной базы показало, что, несмотря на отсутствие значимых различий, у пациентов в возрасте до 40 лет общие показатели мощности альфа- и бета-диапазонов не соответствуют норме. У пациентов старше 40 лет сохраняется значимое увеличение мощности бета-ритма в лобно-центральных отведениях, преимущественно слева после

курса ЭЭГ-биоуправления. Кроме того, на момент обследования пациенты продолжали принимать медикаментозную терапию. В представленной работе не учитывалось в полной мере влияние типа депрессивного расстройства, гендерных различий и медикаментов. Согласно литературным данным, эти факторы могут сказываться на результатах исследования.

Например, ранние ЭЭГ-исследования показали, что мощность альфа-ритма выше при униполярной депрессии и ниже при биполярном расстройстве, причем снижение мощности основного ритма при биполярной депрессии сопровождается увеличением мощности бета-активности (Pollock, Schneider, 1990; Clementz et al., 1994). В современных исследованиях полученные результаты не подтвердились. В абсолютных мощностных характеристиках ЭЭГ и фронтальной асимметрии между пациентами с рекуррентным и биполярным расстройствами разницы обнаружено не было (Tas et al., 2015). Интересные результаты были представлены в одном из последних литературных обзоров, где гамма-ритм предлагается в качестве «биомаркера» депрессивного расстройства (Fitzgerald, Watson, 2018). Авторы отмечают, что мощность гамма-ритма отличается большими значениями у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством по сравнению с группой лиц, страдающих биполярным аффективным расстройством в лобных, теменных и височных областях коры головного мозга.

Влияние антидепрессантов на биоэлектрическую активность мозга также неоднозначно. В ранних исследованиях сообщалось о повышенной мощности бета-активности в префронтальной коре при рекуррентном депрессивном расстройстве (Matousek, 1991). Однако в большинстве исследований результаты были получены для особенностей альфа- и тета-диапазонов ЭЭГ как предикторов положительного ответа на определенные группы антидепрессантов. Как было описано выше, у пациентов с депрессией, не поддающихся медикаментозному лечению, мощность альфа-

ритма значительно ниже, чем у пациентов, отвечающих на фармакотерапию. Выявленные особенности биоэлектрической активности головного мозга имеют высокую прогностическую значимость (90% специфичность и 100% чувствительность) (Jernajczyk et al., 2017). Эти исследования, в основном, проведены на небольших выборках пациентов, а также участники исследований не были рандомизированы на группы в соответствии с приемом конкретного антидепрессанта (Wade, Iosifescu, 2016). Тем не менее, недавнее международное исследование было направлено на поиск оптимального фармакологического лечения депрессии (iSPOT-D). 1008 пациентов с большим депрессивным расстройством были разделены на группы, в которых были применены разные антидепрессанты (сертралин, венлафаксин и эсцеталопрам). Ни в затылочных, ни в лобных отведениях мощность альфа-ритма не была связана с результатами влияния антидепрессантов через 8 недель после начала приема таблеток и не различалась между пациентами и здоровыми испытуемыми. В то время как повышенная мощность тета-ритма в лобной коре коррелировала с ответом на антидепрессанты, и низкая мощность тета-ритма была выявлена у пациентов, не отвечающих на лечение (Arns, Bruder et al., 2016). В исследованиях, изучающих влияние транквилизаторов на кору головного мозга, было показано, что анксиолитики бензодиазепинового ряда изменяют биоэлектрическую активность головного мозга в виде увеличения мощности в бета-2-диапазоне, увеличения когерентности в бета-2 и гамма-диапазонах, преимущественно во фронтальных и передне-височных областях, а также в виде снижения мощности альфа-ритма в теменно-затылочных отведениях (Buchsbbaum, Hazlett et al., 1985; Бойцова, Данько, 2007).

Помимо фармакологического лечения немаловажно влияние гендерного фактора. Было выявлено, что уровень активации ЦНС у женщин выше по сравнению с показателями мужчин, что отражается в виде больших значений спектральной мощности бета-1 и бета-2 диапазонов (Бельских,

Голубев и др., 2011). Кроме того, Дж. Брудер с соавторами отмечали, что у женщин, страдающих депрессивным расстройством, мощность альфа-ритма выше в правой лобной доле после положительного антидепрессивного лечения эсциталопрамом и сертралином. При лечении венлафоксином такого эффекта выявлено не было (Arns, Bruder et al., 2016).

Таким образом, в будущих исследованиях необходимо учитывать половые различия, подтип депрессии, ее синдромальные признаки и этиологическую основу, а также резистентность к антидепрессантам и их фармакологическую группу. Важным фактором в исследованиях эффективности метода ЭЭГ-адаптивной саморегуляции является наличие «плацебо» контрольной группы, в которой должны быть соблюдены все условия проведения исследования, однако изменения предъявляемого стимульного материала (аудио-, видео-информации) не должны быть связаны с изменениями ЭЭГ-параметров испытуемого. Необходимо проведение рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с большим количеством участников и альтернативной терапией для оценки качества, скорости и устойчивости эффективности метода биоуправления. Количество, регулярность и продолжительность сеансов ЭЭГ-адаптивной саморегуляции, должны быть четко регламентированы и соблюдаться во всех похожих исследованиях. Согласно литературным данным количество сеансов адаптивной саморегуляции сильно варьируется (от 2 до 30 тренингов) при лечении депрессии (Marzban et al., 2016). Поскольку метод ЭЭГ-обратной связи основан на нейропластичности мозга, с точки зрения автора, чтобы добиться эффективности и стабильного результата, необходимо проводить не менее 10-15 сеансов с регулярностью 2-3 раза в неделю.

Выполнение основных рекомендаций при планировании клинических исследований, включающих в себя проведение сеансов ЭЭГ-обратной связи для лечения пациентов с тревожно-депрессивным синдромом, позволит значительно повысить достоверность и качество результатов. Создание

новых протоколов ЭЭГ-адаптивной саморегуляции с учетом электрофизиологических показателей нарушений функционального состояния головного мозга пациентов, а также дифференциальной диагностики и терапии депрессивных расстройств окажет положительное влияние на качество оказания терапевтической помощи и ускорит процессы реабилитации пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы метод ЭЭГ-адаптивной саморегуляции при лечении депрессивных расстройств активно развивается, развивая и совершенствуя существующие терапевтические методики. Большинство публикуемых работ опирается либо на ранее выявленные электроэнцефалографические особенности аффективных расстройств, либо вовсе не имеют акцентированного обоснования выбора расположения электродов и спектральных диапазонов.

Целью представленной работы были выявлены особенности спектров мощности ЭЭГ, характерные для лиц с тревожно-депрессивным синдромом эндогенного генеза. На их основе был разработан протокол адаптивной саморегуляции и произведена оценка его влияния на клинические признаки депрессии и уровня тревоги, а также на ЭЭГ-показатели пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами после комплексного применения фармакотерапии и курса биоуправления.

Для достижения поставленной цели было проведено два исследования. В предварительном исследовании были получены результаты изменений спектральной мощности ЭЭГ по всем 19 каналам для пациентов с тревожно-депрессивным синдромом разных возрастных групп по сравнению с группами практически здоровых испытуемых. Регистрация ЭЭГ проводилась в состоянии покоя. Наибольшие изменения биоэлектрической активности головного мозга были выявлены в альфа- и бета-диапазонах у обеих групп во время регистрации ЭЭГ при закрытых глазах в виде увеличения высокочастотной активности в лобно-центральных отведениях и снижения мощности альфа-ритма в теменно-затылочных отведениях. Выявленные специфические особенности ритмов ЭЭГ были использованы для разработки протокола ЭЭГ-адаптивной саморегуляции.



В основном исследовании было изучено влияние протокола адаптивной саморегуляции на ЭЭГ-показатели коры головного мозга и на клинические признаки уровня тревоги и депрессии, для чего пациенты с тревожно-депрессивным синдромом были распределены случайным образом в исследовательскую и контрольную группы. Пациентам обеих групп была оказана традиционная терапевтическая помощь в виде медикаментозного лечения, в исследовательской группе пациентам дополнительно были проведены 10-14 тренингов адаптивной саморегуляции. Представленные данные включают результаты психологического тестирования и анализа изменений спектральной мощности ЭЭГ до и после курса биоуправления у пациентов исследовательской группы и первичного и повторного обследования через 4-5 недель у пациентов контрольной группы. Благодаря полученным результатам, были обнаружены определенные закономерности в изменении психологических и нейрофизиологических показателей у пациентов обеих групп с применением и без применения курса адаптивной саморегуляции.

Показано, что у пациентов исследовательской группы при комплексном лечении фармакотерапией с тренингами ЭЭГ-обратной связи наблюдаются значимые изменения спектральной мощности ЭЭГ в правом полушарии в виде увеличения мощности альфа-диапазона в теменно-височных отведениях при закрытых глазах и снижения мощности бета-1-диапазона в центрально-теменных отведениях при открытых и при закрытых глазах. Показатели психологического тестирования у пациентов исследовательской группы были снижены в два раза после курса адаптивной саморегуляции, кроме того, положительная динамика редукции симптомов депрессии и уровня тревоги сохранялась в течение 6-12 месяцев. У пациентов контрольной группы, находящейся только на фармакологическом лечении, были выявлены значимые изменения в виде снижения мощности в альфа-диапазоне в теменных отведениях, преимущественно справа при закрытых глазах. Достоверных изменений

клинических признаков тревоги и депрессии по психометрическим шкалам у пациентов контрольной группы получено не было.

Сравнение полученных изменений спектральных показателей ЭЭГ у пациентов исследовательской группы после 10-14 сеансов биоуправления с показателями нормативной базы NBI Database, показало, что у пациентов моложе 40 лет отсутствовали значимые отличия по сравнению с данными нормативной базы. У пациентов старше 40 лет были выявлены отличия в виде сохранения увеличения спектральной мощности в бета-диапазоне в лобно-центральных отведениях.

Таким образом, результаты представленной диссертационной работы отражают полифункциональность корковых областей головного мозга, выражающуюся в разнонаправленности процессов в лобно-центрально-теменных зонах в виде больших значений мощности в альфа-диапазоне и меньших значений мощности в бета-1-диапазоне. Что, в первую очередь, может говорить о стабилизации процессов активации и торможения, а также о восстановлении регуляции механизмов потока восходящей и нисходящей информации. Выявленные характерные особенности мозговой активности лиц с тревожно-депрессивным синдромом могут быть использованы как дополнительные диагностические критерии в клинической практике. Согласно полученным результатам, свидетельствующим о позитивном влиянии применения метода адаптивной саморегуляции при лечении пациентов с тревожно-депрессивным синдромом, удалось продемонстрировать сохранение высоких адаптивных возможностей пластичности головного мозга при эндогенных депрессивных расстройствах. Возможность реорганизации биопотенциалов коры мозга методом ЭЭГ-адаптивной саморегуляции может значительно улучшить качество оказания терапевтической помощи и ускорить процессы реабилитации пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами.

## ВЫВОДЫ

1. У лиц с тревожно-депрессивным синдромом, по сравнению с нормой, 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамец И.И. Изменения нейрофизиологических параметров передней поясной коры крыс при экспериментальном депрессивном синдроме различного генеза / И.И. Абрамец, Д.В. Евдокимов, Т.О. Зайка // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. - №2. – С.21-20.
2. Абрамец И.И. Центральная глутаматергическая синаптическая передача при поведенческой депрессии у крыс / И.И. Абрамец, Д.В. Евдокимов, А.Н. Талалаенко // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты. – 2006. – №2 (1-2). – С.22-30.
3. Аведисова А.С. Нейропластичность и патогенез депрессии: новые данные. /А.С. Аведисова // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2004. - Т.6, № 6. – С.312-314.
4. Авербух Е.С. Депрессивные состояния. / Е.С. Авербух // – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1962. – 193 с.
5. Амон М. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина / М. Амон, П.-А. Буде, Е. Моке // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 11. – С.77–83.
6. Арана Д., Розенбаум Д. Руководство по психофармакотерапии (George Arana, Jerrold Rosenbaum "Handbook of Psychiatric Drug Therapy". Учебное пособие / Д. Арана, Д. Розенбаум // 4-е изд. - М., 2001. –138 с.
7. Базанова О.М., Афтанас Л.И. Индивидуальные показатели альфа-активности электроэнцефалограммы и невербальная креативность / О.М. Базанова, Л.И. Афтанас // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2008. – Т. 38, № 3. – С.227-235.
8. Бауэр М. и др. Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств. Часть 2: Острое и продолженное

лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 г. / М. Бауэр, А. Пфенниг, Э. Северус и др. // Современная терапия психических расстройств, 2016. – №1. – Р. 31-48. Сайт доступа: [https://psychiatr.ru/download/2734?view=1&name=WFSBP\\_depress\\_2013\\_RU\\_S.pdf](https://psychiatr.ru/download/2734?view=1&name=WFSBP_depress_2013_RU_S.pdf).

9. Белозерцев Ю.А. Основы доказательной фармакологии. Курс лекций. 4-е издание, переработанное и дополненное / Ю.А. Белозерцев // — Чита, 2012. — 120 с.

10. Бельских И.А. и др. Гендерные различия структуры общемозговых индексов фоновой ЭЭГ человека / И.А. Бельских, С.А. Голубев, Л.А. Козаренко и др. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – №2. – С. 5-8.

11. Бобров А.С. Эндогенная депрессия / А.С. Бобров // – Иркутск: РИО ГИУВ, 2001. – 384с.

12. Бойцова Ю.А., Данько С.Г. Влияние кофеина и феназепама на количественные характеристики ЭЭГ и сверхмедленных электрических процессов мозга / Ю.А. Бойцова, С.Г. Данько // Физиология человека. – 2007. – Т. 33. – №3. – С. 128-131.

13. Бондарь А.Т. Динамические процессы в ЭЭГ человека / А.Т. Бондарь, А.И. Федотчев // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. – № 6. – 2000. – С. 933-942.

14. Бородин В.И., Ахапкин Р.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рекуррентного депрессивного расстройства. Проект. / В.И. Бородин, Р.В. Ахапкин // М., 2013. – 46 с. Сайт доступа: <http://psychiatr.ru/news/164>.

15. Быков Ю.В. и др. Депрессии и резистентность: Практическое руководство / Ю.В. Быков, Р.А. Беккер, М.К. Резников // ИНФРА. – М., 2013. – 372 с.

16. Виноградова Е.П. Активная стратегия поведения как фактор риска депрессивноподобных нарушений после хронического умеренного

стресса / Е.П. Виноградова, В.В. Немец, Д.А. Жуков // Журнал высшей нервной деятельности. – 2013. – Т.63, № 5. – С.589–596.

17. Водолажский Г.И. Изменения амплитуды ритмов ЭЭГ в онтогенезе человека. Нейродинамический анализ / Г.И. Водолажский // Вестник Московского государственного областного университета. – 2009. – №4. – С. 84 - 91.

18. Гарибова Т.Л. Поведенческие экспериментальные модели депрессии / Т.Л. Гарибова, В.А. Крайнева, Т.А. Воронина // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – №3. – С.14-19.

19. Гиндикин В.Я. Клиника и лечение соматогенных аффективных расстройств / В.Я. Гиндикин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1997. – Т. 97, № 11. – С.47-51.

20. Горячева Е.Е. Структура депрессивных расстройств у пациентов с функциональной патологией желудочно-кишечного тракта / Е.Е. Горячева // Медицинский альманах. – 2015. – № 1. – С.30-33.

21. Громов Л., Дудко Е. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы / Громов Л., Дудко Е. // Вісник фармакології та фармації. – 2003. – №10. – С.11-17.

22. Гуляев С.А. Особенности дифференциальной диагностики пароксизмальной активности при ЭЭГ исследовании / С.А. Гуляев // Рус. Жур. Дет.невр. – 2013. – Т.8, № 2. – С.15-22.

23. Докукина Т.В. Особенности компьютерной электроэнцефалограммы при нормальном и патологическом старении / Т.В. Докукина // Медицинские новости. – №8, 2003. – С.88-91.

24. Должиков А.А. Стресс, кортикостероидные повреждения гиппокампа и нервно-психическая патология / А.А. Должиков, И.И. Бобынцев, А.Е. Белых и др. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – №2. – С.98-105.

25. Занен П. Применение венлафаксина в терапии психических расстройств / П. Занен // Социальная и клиническая психиатрия. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 67-71.
26. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин // 5-е изд. – М.: МЕДпресс информ. – 2013. – 488 с.
27. Иванов Л.Б. Варианты пространственного распределения альфа-активности в зависимости от формы аффективных расстройств / Л.Б. Иванов, Н.Н. Стрекалина, Н.Ю. Чулкова и соавт. // Функциональная диагностика. – 2009. – Том 1. – С.41–49.
28. Иванов М.В. и др. Электросудорожная терапия: история и современная практика / М.В. Иванов, Н.Н. Петрова, А.Е. Королева, В.М. Чомская, М.А. Калева // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2013. – Т.3. – С. 18-23.
29. Ивонин А.А. и др. Особенности нарушений процессов межкорковой и корково-подкорковой интеграции при различных клинических проявлениях невротической депрессии / А.А. Ивонин, М.Н. Цицерошин, Д.О. Куценко // Физиология человека. – 2008. – Т. 34, № 6. – С. 10–22.
30. Иззати-Заде К.Ф. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К.Ф. Иззати-Заде, А.В. Баша, Н.Д. Демчук // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова – 2004. – Т. 104, № 9. – С.62–70.
31. Изнак А.Ф. Современные представления о нейрофизиологических основах депрессивных расстройств / А.Ф. Изнак // В кн.: Депрессия и коморбидные расстройства. (Под ред. А.Б. Смулевича). – М.: 1997. – С. 166–179.
32. Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Яковлева О.Б. и др. Нейрофизиологические показатели эффективности терапии депрессии

позднего возраста / А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, О.Б. Яковлева и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 8. – С. 49-55.

33. Институт по измерению показателей здоровья и оценке состояния здоровья (Institute for Health Metrics and Evaluation), Сеть человеческого развития (Human Development Network), Всемирный банк (The World Bank). Глобальное бремя болезней (Global Burden of Disease): порождение доказательств направление политики — региональное издание для Европы и Центральной Азии. Seattle, WA: IHME, 2013. – 65 p.

34. Кичук И.В. и др. Изменения биоэлектрической активности головного мозга у больных с постинсультной депрессией и апатией / И.В. Кичук, Е.А. Петрова, Н.А. Георгиевская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика – 2015. – Т. 7(2). – С.10-15.

35. Ковалев Ю.В. К вопросу о дифференциально-диагностическом аспекте инициальной тревоги / Ю.В. Ковалев. // Соц. и клин. психиатрия. – 1995. – № 1. – С.24-27.

36. Косырева В.В., Куташев В.А. Психодиагностика пациентов с тревожно депрессивными расстройствами / В.В. Косырева, В.А. Куташев // Центральный научный вестник. – 2017. – Т. 2. – №.8(25) – С. 25-28.

37. Кочетков Я.А. Мелатонин и депрессия / Я.А. Кочетков. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 6. – С.79–83.

38. Кулаичев А.П. Критика вейвлет анализа ЭЭГ. / А.П. Кулаичев // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2016. – Т. 12(95). – С.47-57.

39. Лапин И.А., Алфимова М.В. ЭЭГ-маркеры депрессивных состояний / И.А. Лапин, М.В. Алфимова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, Вып. 4. – С. 81-89.

40. Левин Я.И. Клинические модели патологии церебральной дофаминергической систем / Я.И. Левин. // Трудный пациент. – 2008. – № 2. – С.4–9.



41. Лем Р.В. Расстройства сна и депрессия в аспекте действия антидепрессантов / Р.В. Лем. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108(12). – С.75–78.
42. Международная классификация психических и поведенческих расстройств (МКБ-10). // Карманное руководство с глоссарием и исследовательскими диагностическими критериями: Пер. с англ. – К.: Сфера, 2000. – 410 с. Сайт доступа: <https://mkb-10.com>.
43. Мельникова Т.С., Лапин И.А. Когерентный анализ ЭЭГ при депрессивных расстройствах различного генеза/ Т.С. Мельникова, И.А. Лапин // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18(3). – С.27–32.
44. Министерство здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России). Клинические рекомендации. Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство (взрослые) / Министерство здравоохранения Российской Федерации // КР301, 2016. – 42 с. Сайт доступа: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Depressivnyj-epizod-Rekurrentnoe-depressivnoe-rasstrojstvo-vzroslye.pdf>.
45. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С. Н. Мосолов // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13, № 12 (236). – С. 252-258.
46. Напреенко А.К. Коморбидная депрессия у лиц позднего возраста в сети первичной медицинской помощи / А.К. Напреенко, Н. Латчман // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – № 1 (9), 2002. – С.32-36.
47. Нодель М.Р. Депрессия при болезни Паркинсона / М.Р. Нодель // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – №4. – С.11-17.
48. Нуллер Ю.Л. Аффективные психозы / Ю.Л. Нуллер, И.Н. Михайленко. – Л.: Медицина, 1988. – 329 с.
49. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация / Ю.Л. Нуллер // – Л.: Медицина, 1981. – 207 с.

50. Олейчик И.В. Психопатология, типология и нозологическая оценка юношеских эндогенных депрессий (клинико-катамнестическое исследование) / И.В. Олейчик // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111(2). – С.10-18.
51. Олексеев А.А. Практические рекомендации проведения электросудорожной терапии / А.А. Олексеев // – Харьков: Обериг, 2014. – 40 с.
52. Пападопулос Т.Ф. Острые эндогенные психозы / Т.Ф. Пападопулос // – Москва: Медицина, 1983. – 417с.
53. Патент на изобретение № 2678546 Лечение тревожно-депрессивного синдрома. Т.Ф. Шамаева; заявка 22.11.2017; зарег. 29.01.2019 г. Сайт доступа: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/IZPM/RUNWC1/000/000/002/678/546/%D0%98%D0%97-02678546-00001/DOCCLAIM.PDF>.
54. Пилипонич А.А. Лобная дисфункция при сосудистой деменции / А.А. Пилипонич, В.В. Захаров, И.В. Дамулин // Клиническая геронтология. – 2001. – Т.5, № 6. – С. 35-41.
55. Погосова Г.В. Депрессия у больных ишемической болезнью сердца и новые возможности ее лечения / В.Г. Погосова // Психиатрия и психофармакология им. П.Б. Ганнушкина. – 2002. – Т.5. – С.195-199.
56. Подкорытов В.С. Депрессии: Современная терапия: руководство для врачей / В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка // – Харьков: Торнадо, 2003. – 350 с.
57. Подкорытов В.С. Депрессия и резистентность / В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка // Журнал психиатрии и медицинской психологи. – 2002. – № 1 (9) – С.118-122.
58. Розенбаум Дж., Арана Дж. Фармакотерапия психических расстройств. / Дж. Розенбаум, Дж. Арана // М.: Бином, 2006. – 420 с.
59. Селье Г. Стресс без дистресса / Г. Селье // – М.: ЁЁ Медиа, 2012. – 66 с.

60. Сидоренко Г.В. Электроэнцефалографические маркеры и компьютерная оценка тяжести депрессии / Г.В. Сидоренко // Журн. невропатол. и психиатр. – 1995. – № 1. – С. 75-80.
61. Смулевич А.Б. Дифференцированная терапия при депрессиях и коморбидной симптоматике / А.Б. Смулевич. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – № 3. – С.3-7.
62. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей. / А.Б. Смулевич // М.: МИА, 2007. – 256 с.
63. Сотников П.И. Обзор методов обработки сигнала электроэнцефалограммы в интерфейсах мозг-компьютер. / П.И. Сотников //Инженерный вестник ФГБОУ ВПО «МГТУ им. Н.Э. Баумана». – 2014. – С. 612-632.
64. Стрелец В.Б. и др. Ритмы ЭЭГ и психологические показатели эмоций при реактивной депрессии. / В.Б. Стрелец, Н.Н. Данилова, И.В. Корнилова // Журнал высшей нервной деятельности. – 1997. – Том 47(1). – С.11–17.
65. Терещенко Е.П. и др. Нормативные значения спектральных характеристик ЭЭГ здоровых испытуемых от 7 до 89 лет. / Е.П. Терещенко, В.А. Пономарев, А. Мюллер и др. // Новые исследования. – 2010. – Т. 1, Вып. 25. – С. 4-7.
66. Тиганов А.С. Проблема возрастных аспектов депрессивных состояний. / А.С. Тиганов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Вып. 2 – № 11. – Р. 3-6.
67. Тигранян Р.А. Стресс и его значение для организма. / Р.А. Тигранян. – Москва: Наука, 1998. – 175 с.
68. Трушина Д. А. и др. Пространственная картина распределения ритмов электроэнцефалограммы у студентов-правшей во время экзамена. / Д.А. Трушина, О.А. Ведясова, М.А. Парамонова // Вестник Самарского государственного университета. – 2014. – № 3 (114). – С. 202–212.

69. Хессет Дж. Введение в психологию. / Хессет Дж. // – М.: Мир, 1981. – С. 175 - 189.
70. Холмогорова А.Б. и др. Научные исследования процесса психотерапии и ее эффективности: современное состояние проблемы. Часть 1. / А.Б. Холмогорова, Н.Г. Гаранян, И.В. Никитина и др. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19 (3). – С. 92-100.
71. Шамрей В.К. Психиатрия войн и катастроф. Учебное пособие. / В.К. Шамрей //СПб: СпецЛит. – 2015. – 620 с.
72. Шацберг А.Ф. Руководство по клинической психофармакологии. / А.Ф. Шацберг, О.Д. Коул, Чарлз Де Баттиста // Пер. с англ.; под общ. ред. акад. РАМН А.Б. Смулевича, проф. С.В. Иванова. – 2-е изд. – Москва: МЕД пресс-информ, 2014. – 608 с.
73. Яничак Ф.Дж. и др. Принципы и практика психофармакотерапии. / Ф.Дж. Яничак, Д.М. Джон Дэвис, Ш.Х. Прескорн и др. // Киев: Ника-Центр, 1999. – 728 с.
74. Abou-Saleh M. The World Psychiatric Association position statement on the use and safety of electroconvulsive therapy. / M.T. Abou-Saleh, Y. Papakostas, I. M. Zervas, G.N. Christodoulou // Science Care Bull WPA Scientific Sections. 2004. – Vol.1. – P.7–11.
75. Airaksinen E. Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-base samples: evidence of episodic memory dysfunction. / E. Airaksinen, M. Larsson, Y. Forsell // Journal of Psychiatric Research. – 2005. – Vol. 39(2). – P. 207–214.
76. Aizenstein H.J. Magnetic resonance imaging predictors of treatment response in late-life depression. / H.J. Aizenstein, A. Khalaf, S.E.Walker, C. Andreescu // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. – 2014. – Vol. 27. – P. 24-32.
77. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. / M. Alda // Mol Psychiatry. – 2015. – Vol. 20(6). – P. 661-670.

78. Allen J.J. et al. The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression. / J.J. Allen, H.L. Urry, S.K. Hitt et al. // *Psychophysiology*. – 2004. – Vol. 41. – P. 269-280.
79. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. (3rd ed.) / American Psychiatric Association // Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA), 2010. – 152 p. Сайт доступа: [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/mdd.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf).
80. Andreescu C. et al. The default mode network in late-life anxious depression / C. Andreescu, M. Wu, M.A. Butters et al. // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2011. – Vol.19 (11). – P. 980–983.
81. Arns M. et al. EEG alpha asymmetry as a gender-specific predictor of outcome to acute treatment with different antidepressant medications in the randomized iSPOT-D study. / M. Arns, G. Bruder, U. Hegerl et al. // *Clin Neurophysiol*. – 2016. – Vol.127. – P. 509–519.
82. Babiloni C. et al. Sources of cortical rhythms in adults during physiological aging: a multicentric EEG study. / C. Babiloni, G. Binetti, A. Cassarino et al. // *Human Brain Mapping*. – 2006. – Vol. 27 (2). – P. 162 - 172.
83. Baehr E. et al. Clinical Use of an Alpha Asymmetry Neurofeedback Protocol in the Treatment of Mood Disorders. / E. Baehr, J. Rosenfeld, R. Baehr, C. Earnest // Academic Press, New York. – 1999. – P. 182-201.
84. Baehr E. et al. Comparison of two EEG asymmetry indices in depressed patients vs. normal controls / E. Baehr, J. Rosenfeld, R. Baehr et al. // *International Journal of Psychophysiology*. – 1998. – Vol. 31. – P. 89 – 92.
85. Baehr E. et al. The Clinical Use of An Alpha Asymmetry Protocol in the Neurofeedback Treatment of Depression: Two Case Studies. / E. Baehr, J. Rosenfeld, R. Baehr // *Journal of Neurotherapy*. – 1997. – Vol. 2. – P. 10 – 23.

86. Baldwin D.S. et al. Benzodiazepines: Risks and benefits. A reconsideration. / D.S. Baldwin, K. Aitchison, A. Bateson et al. // *Journal of Psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 27(11). – P. 967–971.
87. Baskaran A. The neurobiology of the EEG biomarker as a predictor of treatment response in depression. / A. Baskaran, R. Milev, R.S. McIntyre // *Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 63. – P. 507–513.
88. Baumeister A. The myth of reserpine-induced depression: role in the historical development of the monoamine hypothesis. / A. Baumeister, M. Hawkins, S. Uzelac // *J Hist Neurosci*. – 2003. – Vol. 12(2). – P.207–220.
89. Begić D. et al. EEG characteristics in depression, „negative“ and „positive“ schizophrenia. / D. Begić, M. Mahnik-Miloš, J. Grubišin // *Psychiatria Danubina*. – 2009. – Vol. 21(4) – P. 579–584.
90. Best J.A. Homeostatic mechanisms in dopamine synthesis and release: a mathematical model. / J.A. Best, F.H. Nijhout, M.C. Reed // *Theoretical Biology and Medical Modelling*. – 2009. – Vol. 6(21). – P. 46–50.
91. Best J.A. Models of dopaminergic and serotonergic signaling. / J.A. Best, M.C. Reed, H.F. Nijhout // *Pharmacopsychiatry*. – 2010. – Vol.43 (1). – P. 561-566.
92. Bhat P. Efficacy of Alfa EEG wave biofeedback in the management of anxiety. / P. Bhat // *Ind Psychiatry J*. – 2010. – Vol. 19(2). – P. 111–114.
93. Blier P. Depression and Pain Comorbidity. A Literature Review. / P. Blier, F.V. Abbott // *J. Psychiatry Neurosci*. – 2001. – Vol. 26(1). – P. 37-43.
94. Bonnet MH, Arand DL. Impact of activity and arousal upon spectral EEG parameters. / M.H. Bonnet, D.L. Arand // *Physiol Behav*. – 2001. – Vol. 74(3). – P. 291-298.
95. British Columbia Ministry of Health (BCMH). Electroconvulsive therapy: guidelines for health authorities in British Columbia. / British Columbia Ministry of Health // *Mental Health Evaluation & Community Consultation Unit*,

2002. – 149 p. Сайт доступа:  
[http://www.health.gov.bc.ca/library/publications/year/2002/МНА\\_ect\\_guidelines.pdf](http://www.health.gov.bc.ca/library/publications/year/2002/МНА_ect_guidelines.pdf).

96. Bruder G.E. et al. Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: a quantitative electroencephalographic study. / G.E. Bruder, R. Fong, C.E. Tenke et al. // Biol. Psychiatry. – 1997. – Vol.41. – P. 939–948.

97. Buchsbaum MS. et al. Topographic EEG changes with benzodiazepine administration in generalized anxiety disorder. / M.S. Buchsbaum, E. Hazlett, N. Sicotte et al. // Biol Psychiatry. – 1985. – Vol.20(8). – P. 832-842.

98. Buzsáki G. Rhythms of the Brain. Long-Term Training of Brain Rhythms. Meditation-Induced Alpha Activity. / Buzsáki G. // Oxford University Press, USA. – 2006. – P. 215 – 230.

99. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Neurofeedback and Biofeedback for Post-Traumatic Stress Disorder, Generalized Anxiety Disorder, and Depression: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines. Rapid Response. / Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health // Ottawa (ON), 2012. – 17 p. Сайт доступа:  
<https://cadth.ca/neurofeedback-and-biofeedback-mood-and-anxiety-disorders-review-clinical-evidence-and-guidelines>.

100. Canu E. Brain structural abnormalities in patients with major depression with or without generalized anxiety disorder comorbidity. / E. Canu, M. Kostic, F. Agosta et al. // J. Neurol. – 2015. – Vol. 262. – P. 1255-1265.

101. Carvalho A. EEG frontal asymmetry in the depressed and remitted elderly: is it related to the trait or to the state of depression. / A. Carvalho, H. Moraes, H. Silveira et al. // J. Affect. Disord. – 2011. – Vol. 129. – P. 143–148.

102. Cheon E. et al. Effects of neurofeedback on adult patients with psychiatric disorders in a naturalistic setting. / E. Cheon, B. Koo, W. Seo et al. // Appl Psychophysiol Biofeedback. – 2015. – Vol. 40(1). – P.17-24.

103. Cheon E. et al. The Efficacy of Neurofeedback in Patients with Major Depressive Disorder: An Open Labeled Prospective Study. / E. Cheon, B. Koo B., J. Choi // *Appl Psychophysiol Biofeedback*. – 2016. – Vol. 41(1). – P. 103-110.
104. Choi S. et al. Is alpha wave neurofeedback effective with randomized clinical trials in depression? A pilot study. / S. Choi, S. Chi, S. Chung et al. // *Neuropsychobiology*. – 2011. – Vol. 63(1). – P. 43-51.
105. Clancy K.J., Baisley S.K., Albizu A. et al. Lasting connectivity increase and anxiety reduction via transcranial alternating current stimulation. / K.J. Clancy, S.K. Baisley, A. Albizu et al. // *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. – 2018. – Vol.13 (12). – P. 1305–1316.
106. Clementz B.A. et al. Resting EEG in first-episode schizophrenia patients, bipolar psychosis patients, and their first-degree relatives. / B.A. Clementz, S.R. Sponheim, W.G. Iacono et al. // *Psychophysiology*. – 1994. – Vol. 31(5). – P. 486-494.
107. Coburn K.L. The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: A Report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. / K.L. Coburn, E.C. Lauterbach, N.N. Boutros, K.J. Black, D.B. Arciniegas, C.E. Coffey // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2006. – Vol. 18. – P. 460–500.
108. Collura F.T. History and Evolution of Electroencephalographic Instruments and Techniques. / F.T. Collura. // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 1993. – Vol. 10 (4). – P. 476–504.
109. Cook I. A. Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. / I. A. Cook, A. F. Leuchter, M. Morgan et al. // *Neuropsychopharmacology*. – 2002. – Vol. 27 (1). – P. 120–131.
110. Dadashi M., Birashk B., Taremian F. et al. Effects of Increase in Amplitude of Occipital Alpha & Theta Brain Waves on Global Functioning Level of Patients with GAD. / Dadashi M, Birashk B, Taremian F. et al. // *Basic Clin Neurosci*. – 2015. – Vol. 6(1). – P. 14–20.



111. Dagyte G. The cholinergic system and depression. / G. Dagyte, J.A. Den Boer, A. Trentani // Behavioural Brain Research. – 2011. – Vol. 221 (2). – P. 574–582.

112. Danish University Antidepressant Group (DUAG). Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multi-center study. / Danish University Antidepressant Group // J Affective Disord. – 1990. – Vol. 18. – P. 289-299.

113. Davidson R.J. Anxiety, depression and emotion. / R.J. Davidson // – Oxford University Press. – 2000. – 304p.

114. Davidson R.J. EEG measures of cerebral asymmetry: conceptual and methodological issues. / R.J. Davidson // The International Journal of Neuroscience. – 1988. – Vol. 39 (1-2). – P. 71-89.

115. Dayer A. Serotonin-related pathways and developmental plasticity: relevance for psychiatric disorders. / A. Dayer // Dialogues in clinical neuroscience. – 2014. – Vol. 16(1). – P. 29–41.

116. de Azevedo Cardoso T. et al. The impact of anxious symptoms in the remission of depressive symptoms in a clinical trial for depression: follow-up of six months. / T. de Azevedo Cardoso, T. Mondin, B. Spessato et al. // J Affect Disord. – 2014. – Vol. 168. – P. 331-336.

117. Dias M., Deusen A. A New Neurofeedback Protocol for Depression. / M. Dias, A. Deusen // The Spanish Journal of Psychology. 2011. – Vol. 14(1). – P. 374-384.

118. Dobson K. et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the prevention of relapse and recurrence in major depression. / K. Dobson, S. Hollon, S. Dimidjian et al. // J Consult Clin Psychol. – 2008. – Vol. 76. – P. 468-477.

119. Drevets, W.C. et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. / W.C. Drevets, J.L. Price, J.R.J. Simpson et al. // Nature. - 1997. – Vol. 386. – P. 824-827.

120. Entsuah A. et al. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. / A. Entsuah, H. Huang, M. Thase // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62(11). – P. 869-877.
121. Escolano C. et al. EEG-based upper alpha neurofeedback training improves working memory performance. / C. Escolano, M. Aguilar, J. Minguez // *IEEE EMBC.* – 2011. – P. 2327-2330.
122. Fagiolini A. et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. / A. Fagiolini, A. Comandini, C. M. Dell'Osso et al. // *CNS Drugs.* – 2012. – Vol. 26(12). – P.1033-1049.
123. Fingelkurts A.A., Rytsala H. et al. Composition of brain oscillations in ongoing EEG during major depression disorder. / A.A. Fingelkurts, H. Rytsala et al. // *Neurosci. Res.* – 2006. – Vol. 56 (2). – P. 133-144.
124. Fitzgerald P.J., Watson B.O. Gamma oscillations as a biomarker for major depression: an emerging topic. / P.J. Fitzgerald, B.O. Watson // *Transl Psychiatry.* – 2018. – Vol.8(1):177. Сайт доступа: <https://www.nature.com/articles/s41398-018-0239-y>.
125. Frodl T.S. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? / T.S. Frodl, N. Koutsouleris, R. Bottlender et al. // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – Vol. 65. – P.1156-1165.
126. Furnaletto L.M. Association between depression symptoms and mortality in medical inpatients. / L.M. Furnaletto, S. Cavanaugh, J.R. Bueno // *Psychosom.* – 2000. – Vol. 41. – P. 426-432.
127. Gani C. et al. Long term effects after feedback of slow cortical potentials and of theta-beta-amplitudes in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). / C. Gani, N. Birbaumer, U. Strehl // *International Journal of Bioelectromagnetism.* - 2008. - Vol. 10. - P. 209 – 232.
128. Ghasemi R. Brain insulin dysregulation: implication for neurological and disorders / R. Ghasemi, L. Dargahi, A. Haeri et al. // *Molecular Neurobiology.* – 2013. – Vol. 47(1). – P. 13–23.

129. Ghose S. The GABAB receptor as a target of antidepressant drug action. / S. Ghose, M.K. Winter, K.E. McCarron et al. // *British Journal of Pharmacology*. – 2011. – Vol. 162 (1). – P. 11–17.
130. Gothe F. Cerebrovascular diseases and depression: epidemiology, mechanisms and treatment. / F. Gothe, D. Enache, L.O. Wahlund et al. // *Panminerva Med*. – 2012. – Vol. 54. – P. 161-170.
131. Grin-Yatsenko V. et al. EEG power spectra at early stages of depressive disorders. / V. Grin-Yatsenko, I. Baas, V. Ponomarev et al. // *Journal of clinical neurophysiology*. – 2009. – Vol. 26. – P. 401-406.
132. Grippo A.J. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: A review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. / A.J. Grippo, A.K. Johnson // *Stress*. – 2009. – Vol. 12(1). – P. 11-21.
133. Grof P. Doxepin versus amitriptyline in depression: a sequential double-blind study. / P. Grof, B. Saxena, R. Cantor et al. // *Curr Ther Res*. – 1974. – Vol. 16. – P. 470-476.
134. Guerrero-Mosquera C. New feature extraction approach for epileptic EEG signal detection using time-frequency distributions. / C. Guerrero-Mosquera, A. Malanda Trigueros, J. I. Franco, et al. // *Medical & Biological Engineering & Computing*. – 2010. – Vol. 48(4). – P. 321–330.
135. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. / M. Hamilton // *Br J Med Psychol*. – 1959. – Vol. 32. – P. 50-55.
136. Hammond C. Neurofeedback Treatment of Depression with the Roshi. / C. Hammond // *Journal of Neurotherapy*. – 2000. – Vol. 4(2). – P. 45-56.
137. Hammond C. Neurofeedback with anxiety and affective disorders. / D.C. Hammond // *Child Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. – 2005. – Vol. 14. – P. 105 – 123.
138. Hardt J.V., Kamiya J. Anxiety change through electroencephalographic alpha feedback seen only in high anxiety subjects. / J.V. Hardt, J. Kamiya // *Science*. – 1978. – Vol. 201(4350). – P. 79-81.

139. Hasan K., Akhtar M. Double blind clinical study comparing doxepin and imipramine in depression. / K. Hasan, M. Akhtar // *Curr Ther Res.* – 1971. – Vol. 13. – P. 327-336.
140. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? / G. Hasler. // *World Psychiatry.* – 2010. – Vol. 9 (3). – P.155-161.
141. Heller W. et al. Patterns of regional brain activity differentiate types of anxiety. / W. Heller, J.B. Nitschke, M.A. Etienne et al. // *Journal of Abnormal Psychology.* – 1997. – Vol.106. – P. 376-385.
142. Henriques J., Davidson R. Left Frontal Hypoactivation in Depression. / J. Henriques, R. Davidson // *Journal of Abnormal Psychology.* - 1991. – Vol. 100. – P. 535-545.
143. Henz D., Schöllhorn W.I. Temporal courses in EEG Theta and Alpha activity in the dynamic health qigong techniques Wu Qin Xi and Liu Zi Jue. / D. Henz, W.I. Schöllhorn // *Front Psychol.* – 2017. – Vol. 8: 2291. – 12 p.
144. Hickie I. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. / I. Hickie, S. Naismith, P.B. Ward et al. // *Br J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 186. – P.197-202.
145. Iosifescu D.V. Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. / D.V. Iosifescu, S. Greenwald, P. Devlin et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 19 (11). – P. 772-777.
146. James C.J., Hesse C.W. Independent component analysis for biomedical signals. / C.J. James, C.W. Hesse // *Physiol Meas.* – 2005. – Vol. 26(1). – P. 15-39.
147. Jarema M. et al. Trazodon--the antidepressant: mechanism of action and its position in the treatment of depression. / M. Jarema, D. Dudek, J. Landowski et al. // *Psychiatr Pol.* – 2011. – Vol. 45(4). – P. 611-25.
148. Jaworska N.  $\alpha$  Power,  $\alpha$  asymmetry and anterior cingulate cortex activity in depressed males and females. / N. Jaworska, P. Blier, W. Fusee et al. // *J Psychiatr Res.* – 2012. – Vol. 46(11). – P. 1483-1491.

149. Jembrek M., Vlainic J. GABA Receptors: Pharmacological Potential and Pitfalls. / M. Jembrek, J. Vlainic // *Curr Pharm Des.* – 2015. – Vol. 21(34). – P. 4943-4959.
150. Jeon S.W. et al. A Korean validation study of the Clinically Useful Anxiety Outcome Scale: Comorbidity and differentiation of anxiety and depressive disorders. / S.W. Jeon, C. Han, Y.H. Ko et al. // *PloS one.* – 2017. – Vol. 12(6): e0179247.
151. Jernajczyk W. et al. Alpha Wavelet Power as a Biomarker of Antidepressant Treatment Response in Bipolar Depression. / W. Jernajczyk, P. Gosek, M. Latka et al. // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – Vol.968. – P.79-94.
152. Johnson D.A. The use of benzodiazepines in depression. / D.A. Johnson // *Br. J. clin. Pharmacol.* – 1985. – Vol. 19 (1). – P. 31S-35S.
153. Judd L.L. The Lifetime Course of Unipolar Major Depression: Clinical, Social and Economic Implications. Depression as a Lifetime Disorder. Proceedings from Lundbeck Symposium. / L.L. Judd. // Eds. J.Mendelewicz, A.Glassmann. – Washington. – 1994. – P. 5-16.
154. Juozapavicius A. EEG analysis – automatic spike detection. / A. Juozapavicius, G. Bacevicius, D. Bugelskis, R. Samaitiene // *Nonlinear Analysis : Modelling and Control.* – 2011. – Vol. 16(4). – P. 375–386.
155. Kanda P.A.M. The clinical use of quantitative EEG in cognitive disorders. / P.A.M. Kanda, R. Anghinah, M.T. Smidt, J.M. Silva // *Dementia & Neuropsychologia.* – 2009. – Vol. 3(3). – P. 195-203.
156. Keedwell P.A. A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. / P.A. Keedwell, C. Andrew, S.C. Williams et al. // *Biol Psychiatry.* – 2005. – Vol. 58(6). – P. 495-503.
157. Khan A. et al. A Systematic Review of Comparative Efficacy of Treatments and Controls for Depression. / A. Khan, J. Faucett, P. Lichtenberg // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7(7). – e41778.

158. Kouijzer M. et al. Neurofeedback treatment in autism. Preliminary findings in behavioral, cognitive, and neurophysiological functioning. / M. Kouijzer, H. van Schie., J. de Moor et al. // *Research in Autism Spectrum Disorders*. – 2010. – Vol. 4. – P. 386-399.

159. Kropotov J., *Functional Neuromarkers for Psychiatry*, 1st Edition, Applications for Diagnosis and Treatment. / J. Kropotov // – Academic Press. – 2016. – P. 498.

160. Kumar A. Neuroimaging in late-life mood disorders. / A. Kumar, D. Miller // *Clin Neurosci*. – 1997. – Vol. 4(1). – P. 8-15.

161. La Vaque T.J. et al. Template for developing guidelines for the evaluation of the clinical efficacy of psychophysiological evaluations. / T.J. La Vaque, D.C. Hammond, D. Trudeau et al. // *Appl Psychophysiol Biofeedback*. – 2002. – Vol. 27(4). – P. 273–281.

162. Lanzenberger R. et al. Global decrease of serotonin1A receptor binding after electroconvulsive therapy in major depression measured by PET. / R. Lanzenberger, P. Baldinger, A. Hahn et al. // *Mol. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18(1). – P. 93-100.

163. Lee M.S., Bae B.H., Ryu H. et al. Changes in alpha wave and state anxiety during ChunDoSunBup Qi-training in trainees with open eyes. / M.S. Lee, B.H. Bae, H. Ryu et al. // *Am J Chin Med*. – 1997. – Vol. 25(3-4). – P. 289-299.

164. Leichsenring F., Rabung S. Effectiveness of long-term psychodynamic psychotherapy: a meta-analysis. / F. Leichsenring, S. Rabung // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300(13). – P. 1551-1565.

165. Li F. Neuroprotective effect of bone marrow stromal cell combination with atorvastatin in rat model of spinal cord injury. / F. Li, D. Fei, L. Sun et al. // *Int. J. Clin. Exp. Med*. – 2014. – Vol. 7(12). – P. 4967-4974.

166. Lopez A., Murray C. The global burden of disease, 1990-2020. / A. Lopez, C. Murray // *Nature Medicine*. – 1998. – Vol.4. – P. 1241-1243.

167. Lorenzo-Luaces et al. Residual anxiety may be associated with depressive relapse during continuation therapy of bipolar II depression. / L.

Lorenzo-Luaces, J. Amsterdam, R. DeRubeis // *J Affect Disord.* – 2017. – Vol. 8 (227). – P. 379-383.

168. Lorenzo-Luaces L., Amsterdam J. Effects of venlafaxine versus lithium monotherapy on quality of life in bipolar II major depressive disorder: Findings from a double-blind randomized controlled trial. /L. Lorenzo-Luaces, J. Amsterdam // *Psychiatry Res.* – 2018. – Vol. 259. – P. 455-459.

169. Mandela P. Reserpine-induced reduction in norepinephrine transporter function requires catecholamine storage vesicles. / P. Mandela, M. Chandley, Y-Y. Xu // *Neurochemistry International.* – 2010.– Vol. 56(6/7). – P. 760–767.

170. Marzbani H. et al. Neurofeedback: a comprehensive review on system design, methodology and clinical applications. / H. Marzbani, H.R. Marateb, M. Mansourian // *Basic Clin Neurosci.* – 2016. – Vol. 7(2). – P. 143–158.

171. Massart R. et al. Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. / R. Massart, R. Mongeau, L. Lanfumey // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2012. – Vol. 367(1601). – P. 2485–2494.

172. Mathersul D. et al. Investigating models of effect: relationships among EEG alpha asymmetry depression and anxiety. / D. Mathersul, L.M. Williams, P.J. Hopkinson et al. // *Emotion.* – 2008. – V.8 – № 4. – P. 560-572.

173. Matousek M. EEG patterns in various subgroups of endogenous depression. / M. Matousek // *Int J Psychophysiol.* – 1991. – Vol.10. – P. 239–243.

174. Mendels J. The nosology of depression: the endogenous- reactive concept. / J. Mendels, C. Cochrane // *Am. J. Psychiat.* – 1998. – Vol.124 (Suppl.). – P. 1-11.

175. Möller H J, Henkel V. Каковы наиболее эффективные стратегии диагностики и лечения депрессии на уровне специализированной медицинской помощи? What are the most effective diagnostic and therapeutic

strategies for the management of depression in specialist care? / H.J. Möller, V. Henkel // Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (Health Evidence Network report, 2005. – 27 p. Сайт доступа: <http://www.euro.who.int/Document/E86602.pdf>.

176. Montgomery S.A., Asberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. / S.A. Montgomery, M. Asberg // *British Journal of Psychiatry*. – 1979. – Vol.134 (4). – P. 382-389.

177. Murata Y. Chronic treatment with tandospirone, a serotonin 1A receptor partial agonist, inhibits psychosocial stress-induced changes in hippocampal neurogenesis and behavior. / Y. Murata, Y. Yanagihara, M. Mori et al. // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 180. – P. 1-9.

178. Nan W. et al. Individual alpha neurofeedback training effect on short-term memory. / W. Nan, J.P. Rodrigues, J. Ma et al. // *International Journal of Psychophysiology*. – 2012. – V. 86. – P. 83- 87.

179. Newson J.J., Thiagarajan T.C. EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies. / J.J. Newson, T.C. Thiagarajan // *Front Hum Neurosci*. – 2019. – Vol.12. – P. 1-24.

180. Niedermeyer E. The Normal EEG of the Waking Adult. / E. Niedermeyer, F. Lopes da Silva // *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. - 1999. – P.149-173.

181. Ninan P. Use of venlafaxine in other psychiatric disorders. / P. Ninan // *Depress Anxiety*. – 2000. – Vol. 12(1). – P. 90-94.

182. Nitschke J.B. et al. Contrasting patterns of brain activity in anxious apprehension and anxious arousal. / J. B. Nitschke, W. Heller, P. A. Palmieri et al. // *Psychophysiology*. – 1999. – Vol. 36. – P. 628-637.

183. Nudmamud-Thanoi S., Reynolds G.P. The NR1 subunit of the glutamate/NMDA receptor in the superior temporal cortex in schizophrenia and affective disorders. / S. Nudmamud-Thanoi, G.P.Reynolds // *Neurosci Lett*. – 2004. – Vol.372 (1-2). – P. 173-177.



184. Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. / M. Nuwer // *Neurology*. – 1997. – Vol. 49(1). – P. 277-292.

185. Peniston E., Kulkosky P. Alpha-theta brainwave training and beta-endorphin levels in alcoholics. / E. Peniston, P. Kulkosky // *Alcoholism: Clinical and Experimental Results*. – 1989. – Vol. 13(2). – P. 271-279.

186. Pollock V.E., Schneider L.S. Quantitative, waking EEG research on depression. / V.E. Pollock, L.S. Schneider // *Biol Psychiatry*. – 1990. – Vol.27. – P. 757-780.

187. Rajkowska G. Gliogenesis and Glial Pathology in Depression. / G. Rajkowska, J.J. Miguel-Hidalgo // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2007. – Vol. 6(3). – P. 219–233.

188. Rajkumar R. The auspicious role of 5-HT<sub>3</sub> receptors in depression: A probable neuronal target? / R. Rajkumar, R. Mahesh // *J. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24. – P.455-469.

189. Ramachandraith C.T. et al. Antidepressants: From MAOIs to SSRIs and more. / C.T. Ramachandraith, N. Subramanyam, K.J. Bar et al. // *Indian J Psychiatry*. – 2011. – Vol. 53(2). – P. 180–182.

190. Ramesh M. Therapeutic, Molecular and Computational Aspects of Novel Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitors. / M. Ramesh, Y. Dokurugu, M. Thompson et al. // *Comb Chem High Throughput Screen*. – 2017. – Vol. 20(6). – P. 492-509.

191. Richardson T., Macaluso M. Clinically relevant treatment considerations regarding lithium use in bipolar disorder. / T. Richardson, M. Macaluso // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. – 2017. – Vol. 13(11). – P. 1105-1113.

192. Riley E.M. Neuropsychological functioning in first episode psychosis – evidence of specific deficit. / E.M.E. Riley, D. McGovern, D. Mocker et al. // *Schizophr. Res*. – 2000. – Vol. 43. – P. 47-55.

193. Rosenfeld J.P. An EEG biofeedback protocol for affective disorders. / J.P. Rosenfeld // *Clinical Electroencephalography*. – 2000. – Vol. 31. – P. 7-12.
194. Rotenberg V. The peculiarity of the right-hemisphere function in depression: solving the paradoxes. / V. Rotenberg // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2004. – Vol. 28. – P. 1-13.
195. Saatcioglu O., Tomruk N.B. The use of electroconvulsive therapy in pregnancy: a review. / O. Saatcioglu, N.B. Tomruk // *Isr J Psychiatry Relat Sci*. – 2011. – Vol.48(1). – P. 6-11.
196. Sackeim H.A. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. / H.A. Sackeim, J. Prudic, D.P. Devanand et al. // *Arch Gen Psychiatry*. – 2000. – Vol.57(5). – P. 425-434.
197. Saint-Cyr J.A. Behavior and the basal ganglia. / J.A. Saint-Cyr, A.E. Taylor, K. Nikolson // *Adv. Neurol*. – 1995. – Vol. 65. – P. 1-28.
198. Saldanha D. et al. Reduction in Drug Prescription using Biofeedback Relaxation in Neurotic and Psychosomatic Disorders. / D. Saldanha, S. Chaudhury, A. Pawar et al. // *Med J Armed Forces India*. – 2007. – Vol. 63(4). – P. 315-317.
199. Saldanha D. Serum serotonin abnormality in depression. / D. Saldanha, N. Kumar, V. Ryali et al. // *Medical Journal Armed Forces India*. – 2009. – Vol. 65(2). – P. 108-112.
200. Sanacora G. et al. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. / G. Sanacora, G.F. Mason, D.L. Rothman et al. // *Am J Psychiatry*. – 2003. – Vol.160. – P. 577-579.
201. Schatzberg A., Cole J. Benzodiazepines in the treatment of depressive, borderline personality, and schizophrenic disorders. / A. Schatzberg, J. Cole // *Br. J. clin. Pharmacol*. – 1981. – Vol. 11(1). – P. 17S-22S.
202. Schule C. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical system dysregulation and new treatment strategies in depression. / C. Schule, T.C.

Baghai, D. Eser et al. // *Expert Rev Neurother.* – 2009. – Vol. 9(7). – P.1005-1019.

203. Segal S.K. Norepinephrine-mediated emotional arousal facilitates subsequent pattern separation. / S.K. Segal, S.M. Stark, D. Kattan et al. // *Neurobiol. Learn. Mem.* – 2012. – Vol. 97(4). – P. 465-469.

204. Shadrina M. Genetics Factors in Major Depression Disease. / M. Shadrina, E.A. Bondarenko, P.A. Slominsky // *Front Psychiatry.* – 2018. – Vol.9 – P. 334. Сайт доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6065213>.

205. Sharpley C.F. Malfunction in GABA and glutamate as pathways to depression: a review of the evidence. / C.F. Sharpley // *Clinical Medicine: Therapeutics.* – 2009. – Vol. 1. – P. 1511-1519.

206. Sheline Y.I. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. /Y.I. Sheline, P. Wang, M.H. Gado, J.G. Csernansky, M.W. Vannier // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1996. – Vol. 93(9). – P. 3908-3913.

207. Sheline Y.I. Regional white matter hyperintensity burden in automated segmentation distinguishes late-life depressed subjects from comparison subjects matched for vascular risk factors. / Y.I. Sheline, J.L. Price, S.N. Vaishnavi et al. // *Am J Psychiatry.* – 2008. – Vol. 165. – P.524-532.

208. Slattery D. et al. Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. / D. Slattery, A. Hudson, D. Nutt // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2004. – Vol. 18(1). – P. 1-21.

209. Spencer C., Wilde M. Milnacipran. A review of its use in depression. / C. Spencer, M. Wilde // *Drugs.* – 1998. – Vol. 56(3). – P. 405-427.

210. Srinivasan V. Melatonin agonists for treatment of sleep and depressive disorders. / V. Srinivasan, D.P. Cardinali, S.R. Pandi-Perumal et al. // *Journal of experimental and integrative medicine.* – 2011. – Vol. 1(3). – P.149-158.

211. Stahl S.M. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. / S.M. Stahl, J.F. Pradko, B.R. Haight et al. // *Prim Care Companion to the journal of clinical psychiatry*. – 2004. – Vol. 6(4). – P.159-166.
212. Serman B. Biofeedback in the treatment of epilepsy. / B. Serman // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 77. – P. 60-67.
213. Stockmeier C.A. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. / C.A. Stockmeier, G.J. Mahajan, L.C. Konick et al. // *Biol Psychiatry*. – 2004. – Vol. 56. – P. 640-650.
214. Suri D. Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: relevance to hippocampal structural and functional plasticity. / D. Suri, V.A. Vaidya // *Neuroscience*. – 2013. – Vol. 239. – P. 196-213.
215. Tadayonnejad R. Brain network dysfunction in late-life depression: a literature review. / R. Tadayonnejad, O. Ajilore // *Psychiatry Neurol*. – 2014. – Vol. 27. – P. 5-12.
216. Tas C. et al. EEG power, cordance and coherence differences between unipolar and bipolar depression. / C. Tas, M. Cebi, O. Tan et al. // *J Affect Disord*. – 2015. – Vol.172. – P. 184-190.
217. The Food and Drug Administration (FDA). Extended-release trazodone (Olepto) for depression. / The Food and Drug Administration // *Med Lett Drugs Ther*. – 2010. – Vol. 52 (1351). – P. 91-92.
218. 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. – P. 460-500.
219. Tyrer P, Seivewright H, Johnson T. The core elements of neurosis: mixed anxiety-depression (cothymia) and personality disorder. / P. Tyrer, H. Seivewright, T. Johnson // *Journal of Personality Disorders*. – 2003. – Vol.17(2). – P. 129-38.

220. Venkatraman V.K. Executive control function, brain activation and white matter hyperintensities in older adults. / V.K. Venkatraman, H. Aizenstein, J. Guralnik et al. // *Neuroimage*. – 2010. – Vol. 49. – P. 3436-3442.

221. Verduijn J. Pathophysiology of major depressive disorder: mechanisms involved in etiology are not associated with clinical progression. / J. Verduijn, Y. Milaneschi, R.A. Schoevers et al. // *Translational Psychiatry*. – 2015. – Vol.5. – P. e649.

222. Wade E.C., Iosifescu D.V. Using electroencephalography for treatment guidance in major depressive disorder. / E.C. Wade, D.V. Iosifescu // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. – 2016. – Vol.1. – P. 411–422.

223. Wang S. et al. EEG biofeedback improves attentional bias in high trait anxiety individuals. / S. Wang, Y. Zhao, S. Chen et al. // *BMC Neurosci*. – 2013. – Vol.14:115. – 18 p.

224. World Health Organization (WHO). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. / World Health Organization // Geneva: WHO, 2017. – 24 p. Сайт доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>.

225. Yohn C.N. et al. The role of 5-HT receptors in depression. / C.N. Yohn, M. M. Gergues, and B.A. Samuels // *Molecular Brain*. – 2017. – Vol. 10(28). – P. 2-12.

226. Young A. et al. The quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States. / A. Young, R. Klap, C. Sherbourne et al. // *Arch Gen Psychiatry*. – 2001. – Vol. 58(1). – P. 55-61.

227. Young J. et al. Impact of comorbid anxiety in an effectiveness study of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. / J. Young, L. Mufson, M. Davies // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 2006. – Vol. 45. – P. 904-912.

228. Zoefel B. et al. Neurofeedback training of the upper alpha frequency band in EEG improves cognitive performance. / Zoefel B., Huster R. J., Herrmann C. S. // *Neuroimage*. – 2011. – V. 54. – P. 1427 – 1431.

229. Zorn V.J. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. / V.J. Zorn, R.R. Schür, M.P. Boks, R.S. Kahn, M. Joëls, & C.H. Vinkers // *Psychoneuroendocrinology*. – 2017. – Vol.77 – P. 25-36.