



# Различия модуляции ответов мозга на эмоциональные стимулы у мужчин и женщин при биполярной депрессии

Е.В. Мнацаканян<sup>1</sup>✉, В.В. Крюков<sup>2</sup>, А.С. Жаркова<sup>2</sup>, В.Н. Краснов<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ФGAOU ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение прогностически и терапевтически значимых различий нейрофизиологической реактивности при биполярных депрессиях у мужчин и женщин.

**Дизайн:** сравнительное контролируемое нерандомизированное клиничко-экспериментальное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 53 пациента (26 мужчин и 27 женщин) с биполярной депрессией до начала психофармакотерапии. Возраст пациентов — от 21 года до 59 лет. Показатели по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона у мужчин и женщин значительно не различались. В группы здоровых добровольцев вошли 23 мужчины и 29 женщин соответствующего возраста. Испытуемые сортировали фотографии, на 80 из которых представлены изображения злых/агрессивных людей или животных и на 80 — с нейтральным выражением. Простые фигуры (ключи) подавались за 2 с до картинок, их связь с фотографиями не объяснялась. Выполняли запись 128-канальной электроэнцефалограммы и анализ вызванных ключом ответов мозга. Различия ( $p < 0,05$ ) между нейтральными и эмоциональными условиями определялись как эмоциональная модуляция (ЭМ).

**Результаты.** Различия ЭМ у пациентов мужского и женского пола оказались более выраженными, чем в контрольных группах. У женщин с биполярной депрессией ЭМ стабильно локализовалась в задних областях коры от 100 мс и до конца эпохи анализа. У них отсутствовала ЭМ для компонента P100, а топография ЭМ для P200 была ближе к норме, чем у мужчин. ЭМ компонентов N170 и P380 у пациентов различалась в зависимости от пола и отличалась от таковой у здоровых людей того же пола.

**Заключение.** ЭМ активности мозга пациентов с биполярной депрессией отличается от ЭМ у здоровых людей. Отличия зависят от пола пациента и затрагивают несколько компонентов вызванной активности мозга. Это предполагает, что при исследованиях аффективных расстройств важно учитывать пол больных.

**Ключевые слова:** эмоциональная модуляция, многоканальная электроэнцефалограмма, биполярная депрессия, имплицитное обучение, лицевая экспрессия, гнев.

**Вклад авторов:** Краснов В.Н. — определение цели исследования, описание пациентов для раздела «Материалы и методы», проверка критически важного содержания, редактирование и утверждение рукописи для публикации; Жаркова А.С. — отбор и обследование пациентов, участие в записи ЭЭГ у пациентов; Крюков В.В. — отбор и обследование пациентов, заполнение клинических шкал, описание пациентов для раздела «Материалы и методы»; Мнацаканян Е.В. — дизайн исследования и запись ЭЭГ у пациентов и участников групп контроля, анализ и интерпретация нейрофизиологических данных, написание текста статьи, обзор публикаций по нейрофизиологии.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование:** исследование проведено в соответствии с Государственным заданием «Разработка стационарных и динамических маркеров расстройств аффективного спектра и шизоаффективного расстройства на основе клиничко-патогенетических, нейробиологических и психопатологических исследований» (регистрационный номер 121041300179-3).

**Для цитирования:** Мнацаканян Е.В., Крюков В.В., Жаркова А.С., Краснов В.Н. Различия модуляции ответов мозга на эмоциональные стимулы у мужчин и женщин при биполярной депрессии. Доктор.Пу. 2022; 21(8): 72–77. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-8-72-77



# Differences in Modulation of Brain Responses to Emotional Stimuli in Men and Women with Bipolar Depression

E.V. Mnatsakanian<sup>1</sup>✉, V.V. Kryukov<sup>2</sup>, A.S. Zharkova<sup>2</sup>, V.N. Krasnov<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology (a Federal Government-funded Scientific Institution) Russian Academy of Sciences; 5a Butlerov Str., Moscow, Russian Federation 117485

<sup>2</sup> Moscow Psychiatric Research Institute, a branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology (a Federal Government-funded Institution) Russian Federation Ministry of Health; 3 Poteshnaya Str., build. 10, Moscow, Russian Federation 107076

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov Str., Moscow, Russian Federation 117997

## ABSTRACT

**Study Objective:** To investigate the prognostic and therapeutically significant characteristics in neurophysiological reactivity of male and female patients with bipolar depression.

✉ Мнацаканян Елена Владимировна / Mnatsakanian, E.V. — E-mail: koala2006@mail.ru

**Study Design:** comparative controlled non-randomized clinical experimental study.

**Materials and Methods.** 53 patients (26 men and 27 women) with bipolar depression were examined before the start of their psychopharmacotherapy. They were aged from 21 to 59 years. There were no significant differences between men and women on the Hamilton Depression and Anxiety Scale. The groups of healthy volunteers included 23 men and 29 women of the corresponding age. The participants sorted the photos, 80 of which were images of angry/aggressive people or animals, and 80 had neutral expressions. Simple figures (keys) were displayed 2 seconds before the pictures, their connection with the photographs was not explained. A 128-channel electroencephalogram was recorded and the brain responses elicited by the keys were analyzed. Differences ( $p < 0.05$ ) between neutral and emotional conditions were defined as emotional modulation (EM).

**Study Results.** EM differences in male and female patients were more pronounced than in the control groups. In women with bipolar depression, EM was consistently located in the posterior areas of the cortex from 100 ms to the end of the analysis period. The EM for the P100 component was missing, and the EM topography for P200 was closer to normal than in men. The EM of components N170 and P380 in patients differed depending on their sex and differed from EM of healthy controls of the same sex.

**Conclusions.** The EM of the brain activity in patients with bipolar depression differs from the EM of healthy people. The differences depend on the gender of the patient and affect several components of the evoked brain activity. This suggests that it is important to take into account the gender of the subjects when studying affective disorders in patients.

**Keywords:** emotional modulation, high-density EEG, bipolar depression, implicit learning, facial expression, anger.

**Contributions:** Krasnov, V.N. — determination of the purpose of the study, description of patients for the “Materials and Methods” section, verification of critical content, correction and approval of the manuscript for publication; Zharkova, A.S. — selection and examination of patients, participation in the recording of EEG in patients; Kryukov, V.V. — selection and examination of patients, completion of clinical scales, description of patients for the section “Materials and Methods”; Mnatsakanian, E.V. — experimental design and EEG recording in patients and healthy controls, analysis and interpretation of neurophysiological data, writing the text of the manuscript, review of publications in neurophysiology.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**Source of funding:** The study was conducted under the state assignment ‘Development of Static and Dynamic Markers of Affective and Schizoaffective Disorders Using Clinical Pathogenic, Neurobiological, and Psychopathologic Examinations’, registration No. 121041300179-3.

**For citation:** Mnatsakanian E.V., Kryukov V.V., Zharkova A.S., Krasnov V.N. Differences in Modulation of Brain Responses to Emotional Stimuli in Men and Women with Bipolar Depression. Doctor.Ru. 2022; 21(8): 72–77. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-8-72-77

## ВВЕДЕНИЕ

Разработка персонализированной терапии депрессий предполагает различные подходы к их дифференцированной клинической и нейробиологической оценке. В числе различных аспектов клинической дифференциации представляются важными гендерные (связанные с социальной ролью), половые (определяемые половым диморфизмом), возрастные различия, а в границах аффективных расстройств — не всегда очевидные различия между единичным депрессивным эпизодом, рекуррентными и биполярными депрессиями.

Эпидемиологические исследования многократно подтвердили, что у женщин депрессии встречаются в 2 раза чаще, чем у мужчин [1], хотя тяжелые депрессии наблюдаются с одинаковой частотой, а соотношение количества завершенных суицидов у мужчин и женщин составляет 4 : 1 [2, 3]. При этом недостаточно изученным остается вклад социально опосредованных и биологически детерминированных факторов, влияющих на данные различия.

Имеются указания на более развитую способность женщин к вербализации своих депрессивных переживаний [4], в то время как мужчины следуют привиту с детства «мужскому кодексу поведения» с непризнанием болезнью не только умеренно выраженных, но порой и тяжелых проявлений депрессии, а в некоторых случаях отягощающим фактором является злоупотребление алкоголем [2].

Биологические факторы, влияющие на развитие депрессий у мужчин и женщин, остаются предметом активных исследовательских поисков [5–7], хотя полученные к настоящему времени данные представляют неоднозначную картину, что в ряде случаев можно отнести к неоднородности изучаемых клинических групп.

К настоящему моменту накоплены результаты нейрофизиологических, генетических и биохимических исследований, на основе которых предлагаются механизмы развития биполярного расстройства, биомаркеры для его диагностики, возможные пути его лечения [8–11]. Несколько областей мозга, задействованных в обработке эмоциональной инфор-

мации, образуют фронто-лимбическую нейросеть, и предполагается, что ее повреждение — причина эмоционального дефицита при биполярном расстройстве [12]. Исследования пациентов с этим диагнозом с использованием ЭЭГ обнаружили изменения в компонентах усредненной вызванной активности или же их отсутствие [13–16].

Метаболические или электрофизиологические исследования зачастую дают противоречивые результаты, так как используют разные стимулы и дизайн когнитивных заданий или сопряжены с рядом ограничений, таких как небольшой размер выборки или ее гетерогенность: пациенты получают разную терапию, в группы включаются пациенты с разными диагнозами (аффективными расстройствами I и II типов), депрессивные фазы не всегда определяются по строгим критериям, в исследование могут включаться больные с частичными ремиссиями или даже с близкими к эутимии состояниями, в смешанных группах может быть больше пациентов одного пола.

На необходимость учитывать пол пациентов указывает и то, что у здоровых добровольцев существуют различия по полу в структуре и функциях мозга, в том числе в обработке мозгом эмоциональной информации [17, 18]. Различия, связанные с полом, вызваны влиянием гормонов на структуру и функцию развивающегося мозга [19]. Независимо от того, по какому механизму возникает половой диморфизм в структуре и функциях мозга, его существование невозможно игнорировать.

Данная работа продолжает серию нейрофизиологических исследований депрессивных расстройств с использованием 128-канальной записи ЭЭГ в условиях предъявления эмоционально окрашенных стимулов. В частности, изучение гендерных особенностей эмоциональной модуляции (ЭМ), вызванной активности мозга при рекуррентной депрессии выявило различия в реакциях на зрительные стимулы у пациентов разного пола [20].

В нашем исследовании использован дизайн, похожий на классическое (павловское) обусловливание. В результате имплицитного обучения происходила модификация ответа мозга на предупреждающие стимулы, которые подавались

перед эмоциональными и нейтральными фотографиями людей и животных. В качестве эмоциональных мы применяли угрожающие лица (гнев, агрессия), которые имеют высокую релевантность, высокие значения по показателю «активации» эмоционального стимула и привлекают повышенное внимание [21].

**Цель исследования:** установление особенностей ЭМ вызванных специфическими зрительными стимулами ответов мозга, что может служить основой для построения системы дифференцированных маркеров прогноза и выбора предпочтительной терапевтической тактики при депрессиях в рамках категории аффективных расстройств.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях клиники Московского научно-исследовательского института психиатрии обследованы 53 пациента от 21 года до 59 лет с верифицированным диагнозом «*Биполярное расстройство II типа, депрессивный эпизод*»: 27 женщин (БДЖ), средний возраст —  $36,4 \pm 10,2$  года, и 26 мужчин (БДМ), средний возраст —  $43,3 \pm 12,4$  года. В контрольные группы входили здоровые добровольцы: 29 женщин (ЗЖ), средний возраст —  $36,8 \pm 13,6$  года, и 23 мужчины (ЗМ), средний возраст —  $34,8 \pm 11,2$  года. Разница по возрасту между всеми группами не была статистически значимой, согласно критерию  $\chi^2(3) = 6,92$  ( $p = 0,074$ ). Испытуемые всех четырех групп были праворукими, с нормальным или скорректированным зрением.

Запись ЭЭГ у пациентов проводилась, когда они не получали активную фармакологическую терапию. Выраженность депрессии на день нейрофизиологического исследования в обеих группах пациентов составляла от 20 до 32 баллов по 17-пунктовой шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS-17) [22], т. е. соответствовала диапазону от умеренно выраженной до тяжелой депрессии.

Одновременно выраженность депрессии оценивалась по 21-пунктовой шкале Гамильтона для оценки тяжести депрессии (HDRS-21) [23]. Кроме того, определялась выраженность сопутствующей тревоги по шкале Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) [24]. Соответствующие усредненные показатели представлены в *таблице*. В нижней строке приведены вычисленные значения  $p$ , согласно тесту Манна — Уитни (двусторонний критерий). Сопоставляемые показатели у пациентов мужского и женского пола значимо не различались.

Наряду с формальными показателями целесообразно дать краткую психопатологическую характеристику депрессий у участников исследования. Структура депрессии практически неизменно характеризовалась доминированием аффекта тоски, во многих случаях сочетающейся с трево-

гой. Психомоторные нарушения определялись явлениями заторможенности, а обычно связанные с тревогой явления парциального возбуждения имели соподчиненное положение (поэтому «тревожные депрессии» не выделялись из общей выборки).

В той или иной мере присутствовали тяготеющие к меланхолическим депрессиям симптомы: суточные колебания с ранним пробуждением, анергией и наибольшей тяжестью состояния в первой половине дня, снижением побуждений и витальных влечений (аппетита, либидо). Идеаторные феномены — идеи малоценности, самообвинения — не достигали бредового уровня, равно как ипохондрические фиксации на неприятных телесных ощущениях без формирования определенной фабулы. Относительно часто отмечалась ангедония. Допускалось наличие преходящих суицидальных мыслей без суицидальных тенденций.

Критериями невключения в исследование являлись бредовые идеи неконгруэнтного аффекту содержания, тяжелые соматические и неврологические заболевания, последствия органического поражения головного мозга.

В группах контроля для исключения недиагностированной аффективной патологии проводился скрининг с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [25] в программе «Психотест» (ООО «Нейрософт», Россия). HADS состоит из двух подшкал, выявляющих признаки депрессии и тревоги. Значения обеих подшкал у всех добровольцев были в пределах установленной нормы в 7 баллов.

### Стимулы и общий план исследования

На фотографиях лица людей и морды животных хорошо видны, и взгляд всех субъектов направлен на смотрящего на изображение. Всего использовали 160 изображений, принадлежавших к одной из четырех категорий, по 40 фотографий в каждой: HN — нейтральные изображения людей, HE — изображения злых/агрессивных людей, AN — нейтральные изображения животных, AE — изображения агрессивных животных. Стимулы предъявлялись в случайном порядке без повторов в рамках одного исследования. Для подачи стимулов применялась программа E-Prime Professional, версия 2 (PST Inc., США).

По инструкции от испытуемых требовалось нажимать на разные кнопки в зависимости от того, появлялось ли на экране изображение человека или животного. За 2 с перед этими изображениями появлялся предупреждающий стимул (ключ), о котором испытуемым не давали инструкцию. Для каждой из четырех категорий был свой ключ — простая фигура. Более подробно стимулы и дизайн исследования описаны в нашей работе [20].

Таблица / Table

**Показатели шкал Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS) и Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) у пациентов с биполярным расстройством и депрессивным эпизодом, баллы ( $m \pm \sigma$ )**  
**Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) scores in patients with bipolar disorder and depressive episode ( $m \pm \sigma$ )**

Группа	HDRS-17	HDRS-21	HARS Общая тревога	HARS Психическая тревога	HARS Соматическая тревога
Женщины	$22,1 \pm 3,6$	$24,1 \pm 3,6$	$18,1 \pm 4,7$	$12,0 \pm 3,5$	$6,1 \pm 2,4$
Мужчины	$24,5 \pm 5,3$	$26,2 \pm 5,4$	$20,4 \pm 6,9$	$12,9 \pm 3,3$	$7,5 \pm 4,7$
P	0,09	0,15	0,18	0,3	0,16



**Запись и анализ электроэнцефалограммы**

ЭЭГ записывалась на оборудовании Net Station 4.4 (Electrical Geodesics Inc., США) от 128 каналов с частотой дискретизации 500 Гц в диапазоне частот 0–200 Гц. Запись ЭЭГ фильтровалась в диапазоне 0–15 Гц и сегментировалась относительно момента подачи ключа — 100 мс до и 2000 мс после. Мы анализировали первые 700 мс от момента появления ключа. Единичные реализации без артефактов усредняли для каждого испытуемого по четырем категориям только для случаев, когда испытуемые давали правильный моторный ответ. Исходный монтаж меняли на монтаж с усредненным референтом, что добавляло 129-й канал — вертекс, который был референтным электродом при записи. Коррекция изолинии усредненных ответов проводилась по предстимульному участку 100 мс.

Индивидуальные усредненные вызванные ответы для парных условий НН и НЕ (нейтральные и угрожающие человеческие лица) сравнивали попарно для каждой из групп испытуемых. Т-тест для двух связанных выборок применяли для амплитуд синхронных точек в каждом из 129 каналов отдельно с шагом 2 мс для отрезка 0–700 мс от начала ключа. Положительный результат определяли как наличие различия при уровне значимости 0,05 (двусторонний критерий) по трем и более соседним каналам. Компактные области статистически значимых различий по определенным каналам образовывали устойчивые топографические паттерны на поверхности скальпа в определенных временных окнах, соответствовавших компонентам усредненной вызванной активности мозга.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Статистически значимый прирост или редукцию амплитуды ( $p < 0,05$ ) для условия с эмоциональными стимулами относительно нейтральных мы определили как ЭМ. Полученные различия группировались по времени и в пространстве в компактные области, которые включали основные компоненты зрительного ответа на ключ: P100, N170, P200, P380 и поздний комплекс волн.

Компонент P100, позитивный в затылочных отведениях, имеющий источник в зрительной коре, согласно данным литературы, может иметь пиковую латентность от 80 до 120 мс. Предположительно, он отражает структурное кодирование зрительной информации и внимание. В нашем случае латентность его пиков приходилась на 90 мс (окно 50–100 мс, *рис. 1*). Угрожающие лица модулируют компоненты вызванной активности мозга начиная с ранних, таких как P100 [26]. Угрожающие стимулы являются вариантом неприятных стимулов, которые имеют преимущества по сравнению с нейтральными в распределении избирательного внимания [21]. Изменения в этом компоненте отмечаются у пациентов с разными диагнозами, включая и биполярное расстройство [13].

В нашем исследовании у пациентов не наблюдался рост P100 в эмоциональном условии по сравнению с нейтральным в задних областях скальпа. В обеих группах контроля такой рост был, и топография ЭМ оказалась схожей. Подобная картина наблюдалась у пациентов с рекуррентной депрессией в нашей работе [20], что, видимо, подтверждает предположение других авторов [13] о том, что изменения этого компонента скорее связаны со «специфическими трансдиагностическими симптомами», а не с определенными диагнозами. У БДМ негативность в центральной области на этой латентности увеличилась для эмоциональных стимулов, а у БДЖ в этом окне ЭМ не наблюдалась.

Следующий компонент был негативным в задних областях и имел пиковую латентность около 140 мс (окно 100–170 мс,

*см. рис. 1*). В нашем исследовании ключи не содержали изображения лиц, но ассоциировались с ними благодаря имплицитному обучению. Можно предположить, что это и есть N170 — специфически чувствительный к человеческим лицам компонент с латентностью от 130 до 200 мс. N170 отражает категоризацию зрительного стимула. В норме этот компонент модулируется лицевой экспрессией [27, 28]. У больных с биполярной депрессией он тоже модулируется эмоциональными лицами [14, 15].

В данной работе ЭМ компонента N170 имела сходную топографию в двух группах контроля и выражалась в его росте в задних областях и в увеличении в центральных отведениях позитивной составляющей компонента (vertex positive potential).

У пациентов ЭМ в этом окне отличалась от нормы гораздо больше, чем в случае с рекуррентной депрессией [20] и различалась у БДМ и БДЖ. В группе БДМ область ЭМ сильно редуцирована и смещена в правое полушарие по сравнению с таковой у ЗКМ. У БДЖ начиная с компонента N170 сформировалась область ЭМ, которая сохранялась далее на всем участке анализа. Она включала задние области коры сначала правого полушария, но затем стала билатерально симметричной для латентностей 450–700 мс.

Следующий за N170 компонент P200 имел в нашем исследовании пиковую латентность 220–230 мс и позитивные максимумы в задних отделах (окно 150–260 мс, *рис. 2*). Предполагается, что на латентностях 200–250 мс происходят

**Рис. 1. Топокарты статистических различий между условиями НЕ (угрожающие человеческие лица) и НН (нейтральные человеческие лица) и для каждой из четырех групп на латентностях 50–260 мс. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов. Примечание. Здесь и в рисунке 2 цвет отражает направление изменения амплитуды: синий — позитивный пик растет в НЕ относительно НН, негативный уменьшается. Для красного цвета обратное соотношение. Лобные области сверху, правое полушарие справа**

**Fig. 1. Maps of statistical differences between HE (threatening faces) and HN (neutral faces) and for each of four groups at latency time 50–260 ms. All photos in the paper courtesy of the authors.**

**Note. Here and in Figure 2, the colour corresponds to the direction in amplitude changes: blue means that the positive peak increases in HE vs. HN, the negative peak decreases. For the red, the relationship is vice versa. Frontal regions are on the top, right hemisphere is to the right**

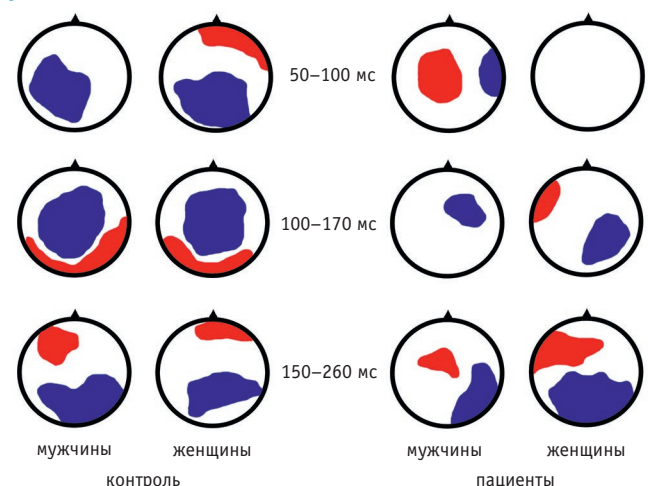
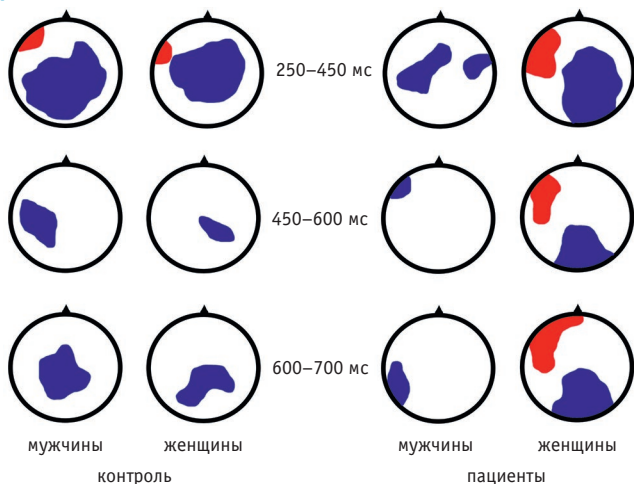


Рис. 2. Топокарты статистических различий между условиями HE (угрожающие человеческие лица) и HN (нейтральные человеческие лица) для каждой из четырех групп на латентностях 250–700 мс  
 Fig. 2. Maps of statistical differences between HE (threatening faces) and HN (neutral faces) for each of four groups at latency time 250–700 ms



процессы различения стимулов и выбор ответа, и в норме отмечено влияние избирательного внимания и эмоциональности стимула на компоненты этого диапазона [29]. В норме ЭМ указанного компонента выглядит похожей у мужчин и женщин, но на самом деле ЭМ у ЗКЖ начинается только после 200 мс. Мы не стали разделять окно для P200 на две части для демонстрации динамики, как сделали ранее [20].

У больных с биполярной депрессией отсутствовало выраженное разнесение локусов ЭМ по времени, как это было при рекуррентной депрессии. Топография ЭМ для P200 у БДЖ была ближе к норме, особенно к норме мужского пола.

Далее мы выделили P380 — большой позитивный компонент с пиком 360–380 мс. Он максимально представлен в центральной области и в меньшей степени в лобных отделах. Можно предположить, что это аналог волны P3а, которая имеет фронто-центральное распределение и связана со вниманием и ориентировкой к новому стимулу [30, 31].

Для компонентов с латентностью 300 мс и более в норме также отмечается влияние эмоциональности стимула [31]. ЭМ этого компонента, возможно, отражает изменение уровня внимания, которое вызывают ключи, ассоциированные с гневными и агрессивными лицами в нашем исследовании. По нашим результатам (окно 250–450 мс, см. рис. 2), пол не влиял на топографию ЭМ компонента P380 в норме. ЭМ у пациентов различалась в зависимости от пола и отличалась от нормы. Изменения P300 у пациентов с биполярным расстройством, по данным обзорной работы других авторов [16], не зависели от фазы заболевания.

На латентностях более 450 мс (окна 450–600 мс и 600–700 мс, см. рис. 2) не определялись хорошо выраженные

пики в центральных и теменных областях, волны представляли собой комплекс медленных колебаний, которые в литературе обычно обозначают LPC или LPP (late positive complex/potential). В норме комплекс LPC/LPP увеличивается в ответ на эмоциональные стимулы по сравнению с нейтральными, предположительно отражает мотивационную значимость стимула [31, 32].

По нашим данным, в LPC/LPP происходят процессы, на которые в определенной степени влияет эмоциональность лица, и обнаруживаются различия по полу в норме и у больных. По результатам метаболических исследований, в обработке информации об опасности сигналов из внешней среды участвует сеть структур, ключевыми элементами которой являются дорзальная часть передней поясной извилины и вентромедиальная префронтальная кора [33]. Эти структуры, по данным МРТ-исследований, могут быть генераторами комплекса LPC/LPP [34].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате имплицитного обучения в CNV-парадигме произошла ассоциация ключей с определенными категориями стимулов. В результате ключи стали вызывать ответы мозга, в которых проявилась неосознанная эмоциональная модуляция (ЭМ). В норме ЭМ различалась у мужчин и женщин для комплекса поздних волн (late positive potential/complex, LPC/LPP) и, частично, для компонента P200.

Разница между пациентами разного пола оказалась больше, чем между двумя группами контроля. У мужчин компоненты вызванной активности были затронуты ЭМ меньше, а у женщин больше, чем в норме. Этот генеральный паттерн гендерных различий также отмечен в нашей работе по рекуррентной депрессии [20].

У женщин с биполярной депрессией отсутствовала ЭМ для компонента P100. Топография ЭМ для P200 у них была ближе к норме, особенно к норме мужского пола.

Начиная с компонента N170 сформировалась стабильная область ЭМ, которая включала задние области коры сначала правого полушария. Затем она расширилась на левое полушарие и стала билатерально симметричной для латентностей 450–700 мс (комплекс LPC/LPP). Такая же «застойная» зона ЭМ наблюдалась у женщин с рекуррентной депрессией в нашей работе [20], но в том случае она была смещена в правое полушарие.

Пол не влиял на топографию ЭМ компонентов N170 и P380 в норме. ЭМ этих компонентов у пациентов различалась в зависимости от пола и отличалась от таковой у здоровых людей того же пола. Топография ЭМ для N170 при биполярной депрессии отличалась от нормы гораздо больше, чем при рекуррентной [20].

Наши данные указывают на то, что ЭМ активности мозга пациентов с биполярной депрессией отличается от здорового контроля. Отличия зависят от пола пациента, как и при рекуррентной депрессии. Это предполагает, что при исследованиях аффективных расстройств важно учитывать пол испытуемых.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Salk R.H., Hyde J.S., Abramson L.Y. Gender differences in depression in representative national sample: meta-analysis of diagnoses and symptoms. *Psychol. Bull.* 2017; 143(8): 783–822. DOI: 1037/bul0000102
- Zierau R., Billie A., Rutz W., Bech P. The Gotland Male Depression Scale: a validity study in patients with alcohol use disorders. *Nord. J. Psychiatry.* 2002; 56(4): 265–71. DOI: 10.1080/08039480260242750

- Coriell W., Young E.A. Clinical predictors of suicide in primary major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 2005; 66(4): 412–17. DOI: 10.4088/jcp.v66n0401
- Möller-Leimkühler A.M. Gender differences in cardiovascular disease and comorbid depression. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2007; 9(1): 71–83. DOI: 10.31887/DCNS.2007.9.1/ammoeller
- Labaka A., Goñi-Balentiaga O., Lebeña A., Pérez-Tejada J. Biological sex differences in depression: a systematic review. *Biol. Res. Nurs.* 2018; 20(4): 383–92. DOI: 10.1177/109980041876082

6. Eid R.S., Gobinath A.R., Galea L.A.M. Sex differences in depression: Insights from clinical and preclinical studies. *Prog. Neurobiol.* 2019; 176: 86–102. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.01.006
7. Rubinow D., Schmidt P.J. Sex differences and the neurobiology of affective disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2019; 44(11): 111–28. DOI: 10.1038/s41386-018-0148z
8. Kato T. Current understanding of bipolar disorder: toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019; 73(9): 526–40. DOI: 10.1111/pcn.12852
9. Rantala M.J., Luoto S., Borráz-León J.I., Krams I. Bipolar disorder: an evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021; 122: 28–37. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.031
10. Teixeira A.L., Colpo G.D., Fries G.R., Bauer I.E. et al. Biomarkers for bipolar disorder: current status and challenges ahead. *Expert. Rev. Neurother.* 2019; 19(1): 67–81. DOI: 10.1080/14737175.2019.1550361
11. Ziani P.R., Feiten J.G., Goularte J.F., Colombo R. et al. Potential candidates for biomarkers in bipolar disorder: a proteomic approach through systems biology. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2022; 20(2): 211–27. DOI: 10.9758/cpn.2022.20.2.211
12. Bi B., Che D., Bai Y. Neural network of bipolar disorder: toward integration of neuroimaging and neurocircuit-based treatment strategies. *Transl. Psychiatry.* 2022; 12(1): 143. DOI: 10.1038/s41398-022-01917-x
13. Bedwell J.S., Spencer C.C., Chan C.C., Butler P.D. et al. The P1 visual-evoked potential, red light, and transdiagnostic psychiatric symptoms. *Brain Res.* 2018; 1687: 144–54. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.002
14. Feuerriegel D., Churches O., Hofmann J., Keage H.A.D. The N170 and face perception in psychiatric and neurological disorders: a systematic review. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126(6): 1141–58. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.09.015
15. Tso I.F., Grove T.B., Mueller S.A., O'Donnell L. et al. Altered N170 and mood symptoms in bipolar disorder: an electrophysiological study of configural face processing. *Bipolar Disord.* 2017; 10.1111/bdi.12587. DOI: 10.1111/bdi.12587
16. Wada M., Kurose S., Miyazaki T., Nakajima S. et al. The P300 event-related potential in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2019; 256: 234–49. DOI: 10.1016/j.jad.2019.06.010
17. Sacher J., Neumann J., Okon-Singer H., Gotowiec S. et al. Sexual dimorphism in the human brain: evidence from neuroimaging. *Magnetic Resonance Imag.* 2013; 1(3): 36675. DOI: 10.1016/j.mri.2012.06.007
18. Whittle S., Yücel M., Yap M.B.H., Allen N.B. Sex differences in the neural correlates of emotion: evidence from neuroimaging. *Biol. Psychol.* 2011; 87(3): 319–33. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2011.05.003
19. McEwen B.S., Milner T.A. Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain. *J. Neurosci. Res.* 2017; 95(1–2): 24–39. DOI: 10.1002/jnr.23809
20. Мнацаканян Е.В., Крюков В.В., Краснов В.Н. Гендерные различия эмоциональной модуляции зрительных ответов мозга у пациентов с рекуррентной депрессией. *Доктор.Ру.* 2020; 19(9): 77–82. [Mnatsakanian E.V., Krjukov V.V., Krasnov V.N. Gender-related differences in emotional modulation of visual brain responses in patients with recurrent depression. *Doctor.Ru.* 2020; 19(9): 77–82. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-77-82
21. McNally R.J. Attentional bias for threat: crisis or opportunity? *Clin. Psychol. Rev.* 2019; 69: 4–13. DOI: 10.1016/j.cpr.2018.05.005
22. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 1967; 6(4): 278–96. DOI: 10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x
23. Hamilton M. Standardized assessment and recording of depressive symptoms. *Psychiatr. Neural Neurochi.* 1969; 72(2): 201–5.
24. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.* 1959; 32(1): 50–2. DOI: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
25. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67(6): 361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
26. Gupta R.S., Kujawa A., Vago D.R. The neural chronometry of threat-related attentional bias: event-related potential (ERP) evidence for early and late stages of selective attentional processing. *Int. J. Psychophysiol.* 2019; 146: 20–42. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2019.08.006
27. Almeida P.R., Ferreira-Santos F., Chaves P.L., Paiva T.O. et al. Perceived arousal of facial expressions of emotion modulates the N170, regardless of emotional category: time domain and time-frequency dynamics. *Int. J. Psychophysiol.* 2016; 99: 48–56. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2015.11.017
28. Hinojosa J.A., Mercado F., Carretié L. N170 sensitivity to facial expression: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015; 55: 498–509. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.06.002
29. Yang Y.-F., Brunet-Gouet E., Burca M., Kalunga E.K. et al. Brain processes while struggling with evidence accumulation during facial emotion recognition: an ERP study. *Front. Hum. Neurosci.* 2020; 14: 340. DOI: 10.3389/fnhum.2020.00340
30. Barry R.J., Steiner G.Z., De Blasio F.M., Fogarty J.S. et al. Components in the P300: don't forget the novelty P3! *Psychophysiology.* 2020; 57(7): e13371. DOI: 10.1111/psyp.13371
31. Hajcak G., Foti D. Significance?& Significance! Empirical, methodological, and theoretical connections between the late positive potential and P300 as neural responses to stimulus significance: an integrative review. *Psychophysiology.* 2020; 57(5): e13570. DOI: 10.1111/psyp.13570
32. Myruski S., Bonanno G.A., Cho H., Fan B. et al. The late positive potential as a neurocognitive index of regulatory flexibility. *Biol. Psychol.* 2019; 148: 107768. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2019.107768
33. Savage H.S., Davey C.G., Fullana M.A., Harrison B.J. Clarifying the neural substrates of threat and safety reversal learning in humans. *Neuroimage.* 2020; 207: 116427. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116427
34. Liu Y., Huang H., McGinnis-Deweese M., Keil A. et al. Neural substrate of the late positive potential in emotional processing. *J. Neurosci.* 2012; 32(42): 14563–72. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3109-12.2012

Поступила / Received: 03.11.2022

Принята к публикации / Accepted: 15.11.2022

#### Об авторах / About the authors

Мнацаканян Елена Владимировна / Mnatsakanian, E.V. — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории высшей нервной деятельности человека ФГБУН «ИВНД и НФ» РАН. 117485, Россия, г. Москва, ул. Бултерова, д. 5а. eLIBRARY.RU SPIN: 2627-4145. <https://orcid.org/0000-0003-3407-1977>. E-mail: koala2006@mail.ru

Крюков Вадим Викторович / Kryukov, V.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, стр. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 8688-4159. <https://orcid.org/0000-0002-9092-0989>. E-mail: vkryukov@yandex.ru

Жаркова Анастасия Сергеевна / Zharkova, A.S. — младший научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, стр. 10. E-mail: psydocanazhar@gmail.com

Краснов Валерий Николаевич / Krasnov, V.N. — д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; заведующий кафедрой психиатрии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, стр. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 9644-6970. <https://orcid.org/0000-0002-5249-3316>. E-mail: valery-krasnov@mail.ru