



Вызванные ответы мозга на негативные стимулы у мужчин с рекуррентной и биполярной депрессией

Е.В. Мнацаканян¹, В.В. Крюков², В.Н. Краснов^{2, 3} ✉

¹ ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук; Россия, г. Москва

² 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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение различий нейрофизиологической реактивности при рекуррентных и биполярных депрессиях у мужчин.

Дизайн: сравнительное контролируемое нерандомизированное клинико-экспериментальное исследование.

Материал и методы. До начала терапии обследованы 59 пациентов-мужчин: 30 — с биполярной депрессией и 29 — с униполярной (рекуррентной). Группа нормы состояла из 27 добровольцев того же пола. Возраст всех испытуемых 20–59 лет. Испытуемые должны были различать людей и животных: на 80 снимках были представлены нейтральные образы, на 80 — образы злых/агрессивных людей или животных. Простые фигуры (ключи) подавались за 2 с до картинок, связь с которыми не объяснялась. Записывалась 128-канальная электроэнцефалограмма (ЭЭГ) и анализировались вызванные ответы мозга на отрезке 0–700 мс от ключа. Определяли различия между нейтральными и эмоциональными парными условиями (эмоциональную модуляцию — ЭМ).

Результаты. Все исследованные компоненты (P100, N170/VPP, P200, P380 и комплекс волн LPC/LPP) в разной степени проявили ЭМ, зависящую как от группы испытуемых, так и от типа угрожающих стимулов. Топография ЭМ компонента N170/VPP во всех группах и для обоих типов стимулов была достаточно схожей. Ни один из компонентов не разграничивал однозначно норму и нозографически разные депрессии.

Заключение. Наши результаты показывают, что при исследовании аффективных расстройств и поиске маркеров для диагностики необходимо не только учитывать пол пациентов, но и использовать различные когнитивные нагрузки при записи ЭЭГ, а также рассматривать комплекс нейрофизиологических параметров.

Ключевые слова: эмоциональная модуляция, электроэнцефалограмма, рекуррентная депрессия, биполярная депрессия, зрительные вызванные потенциалы.

Для цитирования: Мнацаканян Е.В., Крюков В.В., Краснов В.Н. Вызванные ответы мозга на негативные стимулы у мужчин с рекуррентной и биполярной депрессией. Доктор.Ру. 2023;22(6):28–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-28-34



Brain Activity Elicited by Negative Stimuli in Males with Recurrent and Bipolar Depression

E.V. Mnatsakanian¹, V.V. Kryukov², V.N. Krasnov^{2,3} ✉

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology; 5a Butlerov Str., Moscow, Russian Federation 117485

² Moscow Research Institute of Psychiatry — a branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology; 3 Poteshnaya Str., build. 10, Moscow, Russian Federation 107076

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Aim: To study the characteristics of brain activity in male patients with recurrent and bipolar depression.

Design: This was a comparative controlled non-randomized experimental clinical study.

Materials and Methods: 59 male patients took part in this study before their medication started: 30 with bipolar and 29 with unipolar (recurrent) depression. Control group consisted of 27 healthy male volunteers. All investigated persons were aged 20 to 59 years. The participants had to sort photos of people and animals, of which 80 were neutral images and 80 showed angry/aggressive people or animals. Simple patterns (cues) were displayed two seconds prior to the pictures, and their relationship was not explained. A 128-channel EEG was recorded and brain responses were analyzed in 0–700 ms from cue onset. Differences between the neutral and emotional conditions (emotional modulation, EM) were statistically evaluated.

Results: All components in this study (P100, N170/VPP, P200, P380, and LPC/LPP) in various degrees showed EM dependent on the group and on the type of threatening stimuli. Topography of EM for N170/VPP in all groups and both types of stimuli was quite similar. None of the components unambiguously distinguished between the controls and nosographically different depressions.

Conclusion: Our results show that in the study of affective disorders and the search for markers for diagnosis, it is necessary not only to take into account the gender of patients, but also to use various cognitive tasks when recording EEG, and also to consider a set of neurophysiological parameters.

Keywords: emotional modulation, electroencephalogram, recurrent depression, bipolar depression, visual evoked potentials.

✉ Краснов Валерий Николаевич / Krasnov, V.N. — E-mail: valery-krasnov@mail.ru

For citation: Mnatsakanian E.V., Kryukov V.V., Krasnov V.N. Brain activity elicited by negative stimuli in males with recurrent and bipolar depression. Doctor.Ru. 2023;22(6):28–34. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-28-34

ВВЕДЕНИЕ

Настоящее исследование является продолжением серии работ с принципиально сходными исследовательскими подходами с расширением диапазона изучаемых нейрофизиологических показателей. Одной из основных задач наших исследований является разработка надежных диагностических критериев для различения униполярной (или рекуррентной) и биполярной депрессии на самых ранних этапах лечения пациента.

К настоящему времени в нозографии аффективных расстройств преобладает неолонгардовский подход, отраженный как в МКБ-10, так и в DSM-4 и DSM-5, который предполагает дихотомическое деление аффективных нарушений на группы биполярного расстройства и рекуррентного депрессивного расстройства. Классические исследования, опубликованные в конце 1960-х гг. в Европе, считались ключевыми для подтверждения дихотомии К. Леонгарда, положенной в основу современной нозографии. Одно из них принадлежит К. Перрису [1], а другое — Ж. Ангсту [2]. Современные нейрофизиологические методики в основном подтверждают такое разделение.

Многочисленные исследования с использованием структурной и функциональной магнитно-резонансной томографии показывают различия при рекуррентной (РД) и биполярной (БД) депрессии в состоянии серого и белого вещества мозга, коннективности структур при обработке эмоциональной информации или в системе вознаграждения, в работе нейросети пассивного режима и других сетей [3–7]. Например, сообщается, что функциональная коннективность в коре мозга снижается при БД, а в лимбических структурах — при РД [4]. Классификатор на основе работы системы вознаграждения и клинической информации различает РД и БД с точностью 87,50% [7]. Традиционный метод записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ) также позволяет обнаружить различия между пациентами с РД и БД как в фоновой, так и в вызванной стимулами активности мозга. Классификатор на основе SVM (Support Vector Machine) различает группы контроля и двух видов депрессии с точностью около 80% для каждой из групп при использовании таких показателей, как мощность гамма- и бета-ритмов ЭЭГ [8]. Ряд параметров вызванной активности также отличается у пациентов с РД и БД, например, компоненты N170 [9], P300 [10], LPP [11]. Эти же компоненты вызванной активности чаще всего фигурируют в исследованиях с эмоциональными стимулами [12]. Угрожающие стимулы являются вариантом неприятных эмоциональных стимулов, которые имеют преимущества в распределении избирательного внимания [13].

Угрожающие стимулы в норме модулируют компоненты вызванной активности мозга, даже такие ранние, как P100 [14]. Статистически значимые изменения проявляются и в других компонентах, таких как N170 [15, 16], P300 [14] и LPP [15, 17]. Согласно нашим данным [18], социальная угроза, связанная с угрожающими изображениями людей, вызвала изменения в большем числе компонентов, чем биологическая, связанная с агрессивными животными, как для нормы, так и для пациенток с РД (выборка из 42 женщин). Некоторые авторы полагают, что «биологически эмоциональные» и «социально эмоциональные» стимулы по-разному активируют префронтальную и зрительную кору мозга [19].

Полученные нами ранее данные по неосознанной эмоциональной модуляции вызванной активности мозга

показали нейрофизиологические особенности психопатологически сходных депрессий у женщин и мужчин при РД [20] и БД [21]. Полученные при РД у женщин результаты по различиям в реакции на биологическую и социальную угрозы [18] представляются неоправданным распространением на РД у мужчин. С учетом установленных различий, связанных с полом пациентов, в данной работе при сравнении РД и БД мы ограничились группами пациентов и контроля только мужского пола. Была использована та же исследовательская парадигма, чтобы иметь возможность сопоставить полученные результаты [18, 20, 21].

Цель исследования: установление нейрофизиологических особенностей неосознанной эмоциональной модуляции вызванных специфическими зрительными стимулами ответов мозга и выделения маркеров, дифференцирующих две нозографически различные формы депрессии, что имеет важное значение для выбора терапии и определения превентивной тактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Испытуемые

В стационарных условиях клиники расстройств аффективного спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии до начала терапии депрессивного состояния обследованы 59 пациентов-мужчин: 30 с БД и 29 с РД. Клиническая диагностика БД проводилась в соответствии с критериями МКБ-10 для биполярного аффективного расстройства, текущего депрессивного эпизода умеренной или тяжелой степени без психотических симптомов (F31.3–4), а РД — для рекуррентного депрессивного расстройства, текущего эпизода умеренной или тяжелой степени без психотических симптомов (F33.1–2). По критериям DSM-5 аффективные расстройства (в частности БД) соответствовали биполярному расстройству II типа (F31.8).

Критериями исключения являлись расстройства шизофренического спектра, актуальные суицидальные мысли и тенденции, аддиктивные нарушения, эпилептиформные приступы в анамнезе, признаки нейрокогнитивного дефицита неаффективной природы, декомпенсированные соматические или неврологические заболевания. Продолжительность аффективного расстройства варьировала от 3 до 28 лет. Период от манифестации текущего эпизода до поступления в клинику составлял от 2 нед до 18 мес.

Исследование проведено с соблюдением стандартного протокола информирования в группах пациентов и у здоровых лиц из контрольной группы. В группе контроля (27 добровольцев мужского пола) для исключения психопатологических нарушений, помимо анамнестического метода, использовалась скрининговая оценка с применением Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [22] в программе «Психотест» («Нейрософт», Россия). Значения обеих шкал у всех добровольцев не превышали установленной нормы в 7 баллов.

Испытуемые всех групп были праворукими, с нормальным или скорректированным зрением. Возраст пациентов в группе БД — $42,2 \pm 13,6$ года, в группе РД — $37,2 \pm 12,9$, в контрольной группе — $36,2 \pm 13,7$. ANOVA показал отсутствие значимых различий между тремя группами по возрасту: $F(2) = 1,661$; $p = 0,196$. Запись ЭЭГ у пациентов выполняли

до начала лечения, при поступлении пациента в стационар на свободном от активной психофармакотерапии фоне.

Для психометрической оценки выраженности депрессии применяли Шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS-17 и HDRS-21). Выраженность депрессивных проявлений в день нейрофизиологического исследования в обеих сравниваемых группах находилась в границах от 20 до 27 баллов по HDRS-17 [23], т.е. соответствовала диапазону от умеренно выраженной до тяжелой депрессии. Одновременно выраженность депрессии определяли по шкале HDRS-21 [24] для оценки выраженности депрессивной симптоматики по критериям, отсутствующим в HDRS-17. Размах показателей в этом случае составил 21–29 баллов. Кроме психометрической оценки тяжести депрессии определяли выраженность тревожных проявлений по шкалу тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) [25]. Как следует из результатов статистических тестов, сопоставляемые показатели не различались значимо между группами пациентов РД и БД (табл. 1). Показатели психической тревоги существенно преобладали над выраженностью соматической тревоги в обеих группах.

Психопатологическая структура депрессий характеризовалась доминированием тоскливого аффекта при соподчиненных и непостоянных проявлениях тревоги. Психомоторные нарушения определялись явлениями двигательной и идеаторной заторможенности, иногда с умеренными признаками парциального возбуждения, что не давало оснований выделять из общей выборки так называемые тревожные депрессии. В той или иной мере присутствовали тяготеющие к меланхолическим депрессиям хронобиологические нарушения (раннее утреннее пробуждение, суточные колебания с наиболее выраженной тяжестью депрессивного состояния в первой половине дня), нейровегетативные нарушения (анергия, преимущественно в утренние часы, мотивационное угнетение, снижение аппетита, либидо). Конгруэнтные депрессии идеаторные феномены (идеи малоценности, самообвинения) не достигали бредового уровня; элементарные ипохондрические фиксации на неприятных телесных ощущениях не сопровождалась патологическими идеаторными разработками. Во многих случаях в группах РД и БД отмечалась ангедония. Относительно часто встречались антивитальные переживания, переходящие суицидальные мысли без формирования суицидальных тенденций.

Стимулы и общий план исследования

Стимулами служили 160 черно-белых фотографий, распределенные по четырем категориям: НН — нейтральные изображения людей; НЕ — изображения злых/агрессив-

ных людей; АН — нейтральные изображения животных; АЕ — изображения агрессивных животных. Стимулы предъявлялись в случайном порядке без повторов. Для подачи стимулов использовалась программа E-Prime Professional v. 2 (PST Inc., США). Лица людей и морды животных были хорошо видны на фотографиях, и взгляд всех субъектов был направлен на смотрящего на изображение.

Испытуемым давалась инструкция нажимать на кнопку 1 при появлении изображения человека и кнопку 2 — изображения животного. За 2 с перед фотографиями 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 нами ранее [20].

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 предъявления ключа. Мы анализировали первые 700 мс от этого момента. Единичные вызванные ответы без артефактов усредняли для каждого испытуемого по четырем категориям 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. Коррекцию изолинии усредненных ответов проводили по предстимульному участку 100 мс.

Индивидуальные усредненные вызванные ответы для парных условий (НН–НЕ и АН–АЕ) сравнивали для каждой из трех 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 трём 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 значимые изменения амплитуды ($p < 0,05$) в ту или иную сторону для условий с эмоциональными стимулами относительно нейтральных мы определили как эмоциональную модуляцию (ЭМ). Полученные изменения амплитуд группировали по времени и в пространстве в компактные

Таблица 1 / Table 1

**Значения шкал Гамильтона в группах пациентов
Hamilton scales in patient groups**

Группа	HDRS-17		HDRS-21		HARS, $m \pm \sigma$		
	$m \pm \sigma$	размах показателей	$m \pm \sigma$	размах показателей	общая тревога	психическая тревога	соматическая тревога
БД	22,83 ± 1,98	20–27	24,23 ± 2,28	21–29	20,37 ± 4,64	13,33 ± 2,94	7,03 ± 2,74
РД	22,03 ± 1,61	20–27	23,39 ± 1,99	21–29	19,83 ± 2,94	12,76 ± 2,97	7,07 ± 2,59
p	0,1	–	0,14	–	0,6	0,46	0,48

Примечание. Вычисляли p для Т-теста для несвязанных выборок (двусторонний критерий).
Note. p value was calculated for T-test for independent samples (two-tailed test).

области (окна), которые соответствовали основным компонентам зрительного ответа на ключ: P100 (окно 60–100 мс), N170/VPP (окно 90–170 мс), P200 (окно 160–270 мс), P380 (окно 250–450 мс) и комплекс волн LPC/LPP, представленный окнами 450–600 и 600–700 мс.

Компонент P100 в нашем исследовании имел пиковую латентность 90 мс (окно 60–100 мс, *рис. 1*) и был поверхностно позитивным в задних отделах скальпа, а в передних и центральных регистрировался негативный компонент на тех же латентностях (N100). Согласно обзорной работе по 28 исследованиям на здоровых добровольцах и при тревожном расстройстве для P100 отмечалась модуляция при предъявлении угрожающих лиц [14]. Для этого же компонента сообщаются отличия от нормы у пациентов с разными диагнозами, такими как депрессия, шизофрения и биполярное расстройство [26], что, по мнению авторов, скорее связано со «специфическими трансдиагностическими симптомами».

В контрольной группе амплитуда P100 росла в ответ на ключ, предшествовавший эмоциональным изображениям людей, по сравнению с нейтральными, и преимущественно в левом полушарии. ЭМ для условий с изображениями животных была статистически незначима. В группе РД изменения не достигли заданного уровня значимости для обоих типов стимулов. В группе БД топография ЭМ отличалась от нормы и зависела от типа стимулов. Область роста N100 была смещена влево для изображений людей и вправо — для изображений животных. Области роста амплитуды P100 также были по-разному латерализованы, что в целом отражает различия в проекции на скальп генераторов активности на ранних этапах обработки зрительной информации.

Использованные нами ключи не содержали изображений реальных объектов, но были ассоциированы с ними благодаря имплицитному обучению. Следующий за P100 компонент был негативным в задних областях и имел пиковую латентность 140 мс (окно 90–170 мс; *рис. 1*). Он был боль-

ше на ключи, связанные с изображениями людей, т.е., вёл себя как N170 — специфически чувствительный к человеческим лицам компонент с латентностью от 130 до 200 мс. Позитивная составляющая этого компонента в центральных областях обозначается как VPP (vertex positive potential). По данным литературы за последние 10 лет, N170/VPP в норме модулируется лицевой экспрессией, причем на этот компонент значимо влияют страх и гнев [15]. Модуляция происходит и тогда, когда нет инструкции различать эмоции [27], как это было в нашей парадигме. В обзорной работе по этому компоненту для пациентов с разными диагнозами, в том числе с уни- и биполярной депрессией, сделано заключение, что результаты скорее противоречивые, хотя отмечена общая тенденция к снижению амплитуды и увеличению латентности у пациентов [9]. Авторы этого обзора отмечают, что в случае с уни- и биполярной депрессией не обнаружена корреляция между клиническими шкалами тревоги и депрессии и параметрами N170/VPP.

В нашем исследовании в норме VPP в основном рос в случае с эмоциональными изображениями людей, а в случае с животными наблюдался рост амплитуды как VPP, так и N170. У пациентов топография ЭМ была в целом схожа с нормой, хотя и редуцирована по площади. Рост VPP преобладал для условий с изображениями людей, а для условий с животными оба компонента подвергались ЭМ примерно в равной степени. Различия между группами были в латерализации областей ЭМ. В литературе также сообщается, что на лицевую экспрессию гнев/злость компонент N170/VPP увеличивается по сравнению с нейтральными лицами [16].

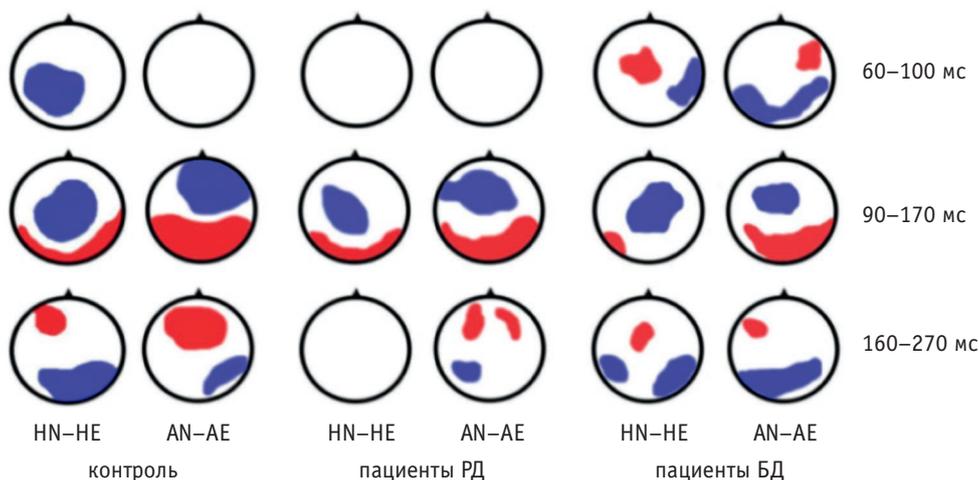
Компонент с пиковой латентностью 220–230 мс, позитивный в задних отделах (окно 160–270 мс; *рис. 1*), мы обозначили как P200. В центральных и передних областях скальпа происходит инверсия полярности этого компонента (N200). Предполагается, что в норме на него влияют избирательное внимание и эмоциональность стимула [14, 28], хотя

Рис. 1. Топокарты статистических различий между условиями HE и HN для каждой группы на латентностях 60–270 мс.

Примечание. Здесь и на *рис. 2* цвет отражает направление изменения амплитуды: синий — позитивный компонент увеличивается по амплитуде в HE относительно HN, негативный компонент уменьшается. Для красного цвета — обратное соотношение. Сверху — лобные области, справа — правое полушарие

Fig. 1. Topographic maps of statistical difference between HE and HN conditions for each group, latency time 60–270 ms.

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. Above: frontal regions, right: right hemisphere



не все авторы это подтверждают [15]. В нашем исследовании в норме ЭМ затронула P200 преимущественно в правом полушарии, а N200 — в левом в случае с изображениями людей. Для изображений животных область ЭМ для P200 в правом полушарии сильно редуцировалась, зато расширилась область ЭМ для N200. Во всех случаях речь идет о росте амплитуды компонентов в эмоциональных условиях по сравнению с нейтральными. В группе РД для изображений людей ЭМ не достигла заданного уровня значимости, а для условия с изображениями животных ЭМ наблюдалась для N200 в тех же областях, что в норме, но сильно редуцированно по площади. ЭМ для P200 была смещена в левое полушарие. В группе БД модуляция P200 была статистически значимой в обоих полушариях, но тип связанного с ключом стимулов повлиял на латерализацию. Для N200 также тип стимула влиял на латерализацию, и сама область ЭМ была сильно редуцирована по сравнению с нормой.

В окно 250–450 мс (рис. 2) попал P380 — большой позитивный компонент с пиком 360–380 мс в зависимости от отведения. Он представлен в центральном и лобном отделах в виде достаточно хорошо выраженного, но растянутого по времени пика. Предполагаем, что в определенной степени это аналог волны P3а, которая имеет фронто-центральное распределение и связана с вниманием и ориентировкой к новому стимулу [29, 30]. Для компонентов с латентностью 300 мс и более в норме отмечается модуляция при предъявлении эмоциональных стимулов [30], в том числе угрожающих [14]. Изменения P300 у пациентов с БД не зависят от фазы заболевания, согласно обзору 30 работ [11]. Метаанализ работ, где также анализировался P300, показал в целом более длинные латентности и снижение амплитуды у пациентов с БД относительно РД [10].

Можно предположить, что ЭМ этого компонента отражает изменение уровня внимания, которое вызывают ключи, ассоциированные с угрожающими стимулами в нашем исследовании. В норме ЭМ этого компонента занимает обширную область в центральных и теменных отделах, но только для ключей, связанных с изображениями людей: компонент

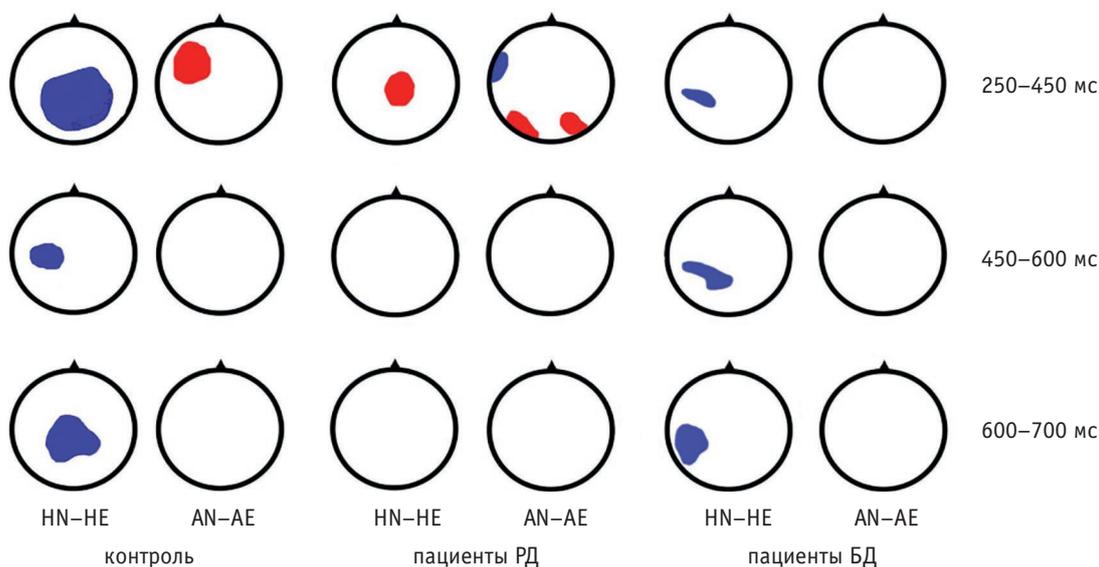
увеличен на угрожающие лица. Для ключей, связанных с изображениями животных, происходит редукция P380 в передних отделах левого полушария для эмоциональных стимулов. В группе РД также происходит редукция P380, но в небольшой области вокруг вертекса и только для условий с изображениями людей. Ключи, связанные с изображениями животных, вызывают небольшие области ЭМ по периферии сенсорной сетки и вполне могут быть артефактами. В случае БД значимые различия фиксируются только для ключей, связанных с изображениями людей. В левом полушарии в небольшой области компонент P380 значимо увеличен в ответ на эмоциональные стимулы, и эта область сохраняется и даже увеличивается на оставшемся участке анализа. Прослеживается некоторое сходство с нормой.

На латентностях более 450 мс (окна 450–600 и 600–700 мс; рис. 2), вызванный ответ представляет собой комплекс медленных колебаний со слабо выраженными пиками, которые в литературе обычно обозначают LPC или LPP (late positive complex/potential). В норме комплекс LPC/LPP увеличен в ответ на эмоциональные стимулы по сравнению с нейтральными и отражает мотивационную значимость стимула [30]. Этот компонент статистически значимо меняется при предъявлении лиц, выражающих злость и гнев, по сравнению с нейтральными лицами [15, 17].

По нашим данным, в LPC/LPP происходит ЭМ в вызванных ответах на ключи, связанные только с изображениями людей в группе контроля. Как и сообщается в литературе, амплитуда этих волн растет на эмоциональные стимулы, т.е. на ключ, который в результате обусловливания стал ассоциироваться с изображениями злых/агрессивных людей. Во втором окне для этого комплекса область ЭМ расширяется и сдвигается из левого полушария к центру. В группе БД также наблюдается ЭМ для изображений людей, но в редуцированном виде, т.е. различия вызванной активности есть, но только в небольшом числе отведений левого полушария они значимы при $p = 0,05$. В группе РД модуляция LPC/LPP не наблюдается для данной выборки и при принятом уровне статистической значимости различий.

Рис. 2. Топокарты статистических различий между условиями HE и HN для каждой из четырех групп на латентностях 250–700 мс

Fig. 2. Topographic maps of statistical difference between HE and HN conditions for each of the 4 groups, latency time 250-700 ms



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате имплицитного обучения в CNV-парадигме, которая по дизайну похожа на классическое (павловское) обусловливание, произошла неосознанная ассоциация ключей с определёнными категориями стимулов. В результате ключи стали вызывать ответы мозга, в которых проявилась неосознанная ЭМ компонентов.

Как мы предполагали, ЭМ в ответах на ключи зависела от типа ассоциированных с ними стимулов. Изменения в ответах на ключи, предшествовавшие изображениям людей (ситуация социальной угрозы), отличались от ответов на ключи, предшествовавшие изображениям животных (ситуация биологической угрозы). На эти различия мог повлиять не только тип использованных стимулов, но и то, насколько сильная связь установилась у данной категории изображений и ключей. Это, в свою очередь, зависело от того, насколько релевантными были изображения людей и животных для наших испытуемых.

Изменения в компоненте P100 в нашей парадигме наблюдаются как в норме, так и у пациентов, и есть различия по группе и по типу стимулов. Однако на этот компонент в определённой степени могли повлиять также параметры самих ключей: для парных условий это были одинаковые простые фигуры, различия были в наклоне для ключей перед эмоциональными стимулами.

Компонент N170/VPP модулируется во всех группах и для обоих типов стимулов. Топография ЭМ при этом достаточно схожа. В ЭМ этого компонента проявляются различия по полу [20, 21], но для разграничения нормы и пациентов он в нашей парадигме малоинформативен.

ЭМ в компоненте P200 зависит от типа стимулов и различается по группам испытуемых в первую очередь за счет латерализации ЭМ. Различия по полу для этого компонента были описаны ранее для ключей, предшествовавших изображениям людей [20, 21].

Для компонента P380 есть различия и по группе испытуемых, и по типу стимулов. Для ключей, предшествующих

изображениям людей, ранее мы не наблюдали зависимости от пола в группе нормы, в отличие от пациентов с РД или БД [20, 21]. По результатам данного исследования, а также с учетом ранее опубликованных данных [18, 20, 21] комплекс LPC/LPP модулируется в нашей парадигме в зависимости от группы испытуемых и типа стимулов, и зависит от пола как в контрольной группе, так и у пациентов с РД и БД.

Различия в ЭМ между группами мужчин с РД и БД проявились больше всего в компонентах P100, P200 и LPC/LPP. Различия в ситуациях социальной и биологической угрозы внутри каждой группы пациентов были, но их выраженность и направленность варьировали в зависимости от компонентов, что не позволяет говорить о чётком преимущественном реагировании на ключи, ассоциированные с определённым типом угрожающих стимулов в нашей парадигме.

Модуляция ответов на ключи в зависимости от типа угрожающих стимулов отличается у мужчин с РД в данном исследовании и у женщин с РД в статье, опубликованной нами ранее [18]. Главное отличие в том, что у женщин с РД было явное превалирование ЭМ по всем компонентам для ситуации социальной угрозы по сравнению с биологической. В этой связи представляет интерес исследовать аналогичные различия у женщин с БД.

Таким образом, ни один из компонентов вызванной активности в нашем исследовании не разграничивает однозначно норму и пациентов с определённым диагнозом. К тому же ЭМ для всех компонентов в той или иной степени зависит от пола пациентов и типа стимулов. Многочисленные противоречивые результаты других авторов также не дают чёткого разграничения по отдельно взятым компонентам вызванной активности мозга.

Наши результаты показывают, что при исследовании аффективных расстройств и поиске возможных маркеров для диагностики необходимо не только учитывать пол пациентов, но и использовать различные когнитивные и эмоциональные задания при записи ЭЭГ, а также рассматривать комплекс нейрофизиологических параметров.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Мнацаканян Е.В. — дизайн исследования и запись ЭЭГ, анализ и интерпретация нейрофизиологических данных, написание текста статьи, обзор нейрофизиологических публикаций по теме статьи; Крюков В.В. — набор и обследование пациентов, заполнение клинических шкал, описание пациентов; Краснов В.Н. — определение цели исследования, описание пациентов, проверка критически важного содержания, редактирование и утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Mnatsakanina, E.V. — experimental design and EEG recording, analysis and interpretation of neurophysiological data, writing the text of the manuscript, review of publications in neurophysiology; Kryukov, V.V. — selection and examination of patients, completion of clinical scales, description of patients; Krasnov, V.N. — determination of the purpose of the study, description of patients, verification of critical content, correction and approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование выполнено в рамках Государственного задания «Разработка стационарных и динамических прогностических маркеров расстройств аффективного спектра и шизоаффективного расстройства на основе клинико-патогенетических и психопатологических исследований». Регистрационный номер 121041300179-3.

The study was carried out within the framework of the State assignment "Development of stationary and dynamic prognostic markers of affective spectrum disorders and schizoaffective disorder based on clinical, pathogenetic and psychopathological studies". Registration number 121041300179-3.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, разработанными на основании Хельсинкской декларации ВМА, и были одобрены локальным этическим комитетом при МНИИП — филиале ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России.

The study was conducted in accordance with ethical standards developed on the basis of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association and was approved by the local ethics committee at the Moscow Research Institute of Psychiatry — a branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology.

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 отдела клинико-патогенетических исследований МНИИП — филиала ФГБУ НМИЦ ПН 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: vkrjukov@yandex.ru

Краснов Валерий Николаевич / Krasnov, V.N. — д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований МНИИП — филиала ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, стр. 10; заведующий кафедрой психиатрии ФДПО ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9644-6970. <https://orcid.org/0000-0002-5249-3316>. E-mail: valery-krasnov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Introduction. *Acta Psychiatr. Scand.* 1966;194:9–14.
- Angst J. On the etiology and nosology of endogenous depressive psychoses. A genetic, sociologic, and clinical study. *Monogr. Gesamtgeb. Neurol. Psychiatr.* 1966;112:1–118.
- Han K.M., De Berardis D., Fornaro M., Kim Y.K. Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2019;91:20–27. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.022
- Liu C., Pu W., Wu G. et al. Abnormal resting-state cerebral-limbic functional connectivity in bipolar depression and unipolar depression. *BMC Neurosci.* 2019;20(1):30. DOI: 10.1186/s12868-019-0508-6
- Shao J., Dai Z., Zhu R. et al. Early identification of bipolar from unipolar depression before manic episode: Evidence from dynamic rfMRI. *Bipolar Disord.* 2019;21(8):774–784. DOI: 10.1111/bdi.12819
- Siegel-Ramsay J.E., Bertocci M.A., Wu B. et al. Distinguishing between depression in bipolar disorder and unipolar depression using magnetic resonance imaging: a systematic review. *Bipolar Disord.* 2022;24(5):474–498. DOI: 10.1111/bdi.13176
- Zhang A., Qiao D., Wang Y. et al. Distinguishing between bipolar depression and unipolar depression based on the reward circuit activities and clinical characteristics: a machine learning analysis. *J. Affect. Disord.* 2023;327:46–53. DOI: 10.1016/j.jad.2023.01.080
- Jiang H., Dai Z., Lu Q., Yao Z. Magnetoencephalography resting-state spectral fingerprints distinguish bipolar depression and unipolar depression. *Bipolar Disord.* 2020;22(6):612–620. DOI: 10.1111/bdi.12871
- 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):1141–1158. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.09.015
- Zhong B.L., Xu Y.M., Xie W.X., Li Y. Can P300 aid in the differential diagnosis of unipolar disorder versus bipolar disorder depression? A meta-analysis of comparative studies. *J. Affect. Disord.* 2019;245:219–227. DOI: 10.1016/j.jad.2018.11.010
- Wada M., Kurose S., Miyazaki T. et al. The P300 event-related potential in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2019;256:234–249. DOI: 10.1016/j.jad.2019.06.010
- MacNamara A., Joyner K., Klawohn J. Event-related potential studies of emotion regulation: A review of recent progress and future directions. *Int. J. Psychophysiol.* 2022;176:73–88. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2022.03.008
- 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
- 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.biopsycho.2017.11.006
- Schindler S., Bublatzky F. Attention and emotion: An integrative review of emotional face processing as a function of attention. *Cortex.* 2020;130:362–386. DOI: 10.1016/j.cortex.2020.06.010
- Lu J., Kemmerer S.K., Riecke L., de Gelder B. Early threat perception is independent of later cognitive and behavioral control. A virtual reality-EEG-ECG study. *Cereb. Cortex.* 2023;33(13):8748–8758. DOI: 10.1093/cercor/bhad156
- Stolz C., Endres D., Mueller E.M. Threat-conditioned contexts modulate the late positive potential to faces — a mobile EEG/virtual reality study. *Psychophysiology.* 2019;56(4):e13308. DOI: 10.1111/psyp.13308
- Мнацаканян Е.В., Крюков В.В., Краснов В.Н. Модуляция вызванных ответов мозга на биологически и социально значимые стимулы у женщин с рекуррентной депрессией. *Доктор.Ру.* 2021;20(9):48–53. Mnatsakanian E.V., Kryukov V.V., Krasnov V.N. Modulation of evoked brain responses to biologically and socially important stimuli in women with recurrent depression. *Doctor.Ru.* 2021;20(9):48–53. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-9-48-53
- Sakaki M., Niki K., Mather M. Beyond arousal and valence: The importance of the biological versus social relevance of emotional stimuli. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2012;12:115–139. DOI: 10.3758/s13415-011-0062-x
- 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., Kryukov 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
- 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.Ру.* 2022;21(8):72–77. 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
- Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983;67:361–370.
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 1967;6(4):278–296. DOI: 10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x
- Hamilton M. Standardized assessment and recording of depressive symptoms. *Psychiatr. Neural Neurochi.* 1969;72:201–205.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.* 1959;32(1):50–52. DOI: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
- Bedwell J.S., Spencer C.C., Chan C.C. et al. The P1 visual-evoked potential, red light, and transdiagnostic psychiatric symptoms. *Brain Res.* 2018;1687:144–154. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.002
- Hinojosa J.A., Mercado F., Carretie L. N170 sensitivity to facial expression: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;55:498–509. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.06.002
- Yang Y.F., Brunet-Gouet E., Burca M. 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
- Barry R.J., Steiner G.Z., De Blasio F.M. et al. Components in the P300: don't forget the Novelty P3! *Psychophysiology.* 2020;57(7):e13371. DOI: 10.1111/psyp.13371
- 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

Поступила / Received: 23.08.2023

Принята к публикации / Accepted: 29.09.2023