

# Вейвлет-анализ электроэнцефалограммы в период ожидания угрожающей информации при рекуррентной депрессии

Е. В. Мнацаканян<sup>1, 2</sup>, М. Г. Шараев<sup>2, 3</sup>, В. В. Крюков<sup>1</sup>, О. С. Антипова<sup>1</sup>, В. Н. Краснов<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

<sup>3</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

**Цель исследования:** изучение нейрофизиологических особенностей неосознанного ожидания угрожающей зрительной информации по сравнению с ожиданием нейтральных зрительных стимулов у пациентов с рекуррентной депрессией (далее — пациенты).

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 30 пациентов до начала фармакотерапии и 30 здоровых добровольцев. Многоканальная электроэнцефалограмма (ЭЭГ) записывалась при выполнении испытуемыми категоризации стимулов на изображения людей и животных. Половина изображений была нейтральной, другую половину представляли угрожающие стимулы. Предупреждающие стимулы подавались за 2 секунды до изображений, и их связь не объяснялась испытуемым. Вейвлет-анализ проводился для единичных реализаций, затем спектральная мощность для ожидания нейтральных и угрожающих изображений сравнивалась в двух временных отрезках — 1000–1300 и 1300–2000 мс от начала предупреждающего стимула.

**Результаты.** Различия между нейтральными и эмоциональными условиями ( $p < 0,01$ ), т. е. эмоциональная модуляция ритмов ЭЭГ (ЭМР), проявились как в росте мощности в отдельных частотах и на определенных латентностях при ожидании изображений угрожающих лиц, так и в ее снижении при ожидании изображений агрессивных животных по сравнению с нейтральными стимулами. ЭМР охватывала бета- и гамма-диапазоны ЭЭГ, но практически не включала альфа- и тета-диапазоны, за исключением ожидания изображений угрожающих лиц у пациентов при  $p < 0,05$ .

**Заключение.** Обнаруженные отличия ЭМР пациентов от нормы могут быть перспективными биомаркерами депрессивных состояний.

**Ключевые слова:** электроэнцефалограмма, вейвлеты, рекуррентная депрессия, ожидание, эмоции.

## Wavelet Analysis of Electroencephalogram Recorded During Expectation of Threatening Information in Patients with Recurrent Depression

E. V. Mnatsakanyan<sup>1, 2</sup>, M. G. Sharaev<sup>2, 3</sup>, V. V. Kryukov<sup>1</sup>, O. S. Antipova<sup>1</sup>, V. N. Krasnov<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> Moscow Psychiatry Research Institute, Affiliate of the V. P. Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Drug Abuse, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>2</sup> Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University

<sup>4</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

**Study Objective:** In patients with recurrent depression (hereafter "patients"), to investigate their specific neurophysiological characteristics associated with their unconscious expectation of seeing threatening visual information compared to those characteristics associated with their expectation of neutral visual stimuli.

**Materials and Methods:** The study included 30 patients who were examined before they started medication therapy and 30 healthy volunteers. A multichannel electroencephalogram (EEG) was recorded while the participants were categorizing stimuli as images of humans or animals. Half of the images were neutral, and the rest were images considered threatening. Warning stimuli were given 2 seconds before the images were shown, and the relationship between these stimuli and the images was not explained to the participants. A wavelet analysis was done for single trials; spectral power was then compared in the participants who were expecting neutral and threatening images; these comparisons were done for two time periods (1,000–1,300 and 1,300–2,000 ms after the onset of the warning stimulus).

**Study Results:** Differences between responses to neutral and emotion-inducing stimuli ( $p < 0.01$ ), i.e. emotional modulation (EM) of EEG rhythms, manifested themselves in two ways: 1) an increased power, in some frequency bands, and certain latency ranges when participants were expecting to see angry faces; and 2) as a decreased power when they were expecting to see images of aggressive animals compared to that registered when they were expecting neutral stimuli. Emotional modulation of EEG rhythms was found in the beta and gamma EEG bands, but was almost absent in the alpha and theta bands, except for patients who were expecting to see threatening faces ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** These differences between patients and healthy participants in EM of EEG rhythms may become promising biomarkers of depressive conditions.

**Keywords:** electroencephalogram, wavelets, recurrent depression, expectancy, emotions.

В научной литературе сообщается о многочисленных анатомических или функциональных отличиях мозга пациентов с депрессией от мозга здоровых людей [6, 11, 22]. Эти сообщения иногда противоречивы и не всегда воспроизводимы, что может быть вызвано различиями в парадигмах исследований и стимульном материале,

**Антипова Ольга Сергеевна** — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований расстройств аффективного спектра МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3/10. E-mail: olgaant77@gmail.com

**Краснов Валерий Николаевич** — д. м. н., профессор, директор МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России; заведующий кафедрой психиатрии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3/10. E-mail: valery-krasnov@mail.ru

(Окончание на с. 56.)

а также тем, что во многих работах недостаточно учитываются природа депрессивных состояний и такие характеристики, как тяжесть депрессии, ее клинические, синдромальные особенности и т. д.

Миндалины и префронтальная кора (ПФК) наиболее часто упоминаются в связи с нарушениями в обработке информации (в частности, эмоциональной) при депрессии [9, 28]. Вентромедиальные отделы ПФК являются частью системы вознаграждения [17], которая предположительно нарушена у пациентов с депрессией [26]. В поведении таких пациентов отмечается повышенное беспокойство по поводу возможного негативного исхода событий, а активность их мозга при ожидании эмоциональных картинок [10] или физической боли [27] отличается от таковой у здоровых добровольцев. Нейрофизиологическим коррелятом ожидания является медленный потенциал, который регистрируется со скальпа между предупреждающим и пусковым стимулами. У здоровых людей эта волна ожидания (contingent negative variation — CNV) может модулироваться эмоциональностью ожидаемого стимула [29], при дистимии эффект такой модуляции может отличаться от нормы [7].

Ранее в нашем исследовании с использованием CNV-парадигмы были получены результаты, указывавшие на ПФК как на область, где происходит эмоциональная модуляция медленной волны при неосознанном ожидании предъявления зрительных стимулов в виде изображений угрожающих лиц по сравнению с ожиданием нейтральных стимулов [4]. Анализ усредненной вызванной активности, использованный в нашей работе, является традиционной методикой, которая особенно удобна для оценки динамики активности мозга по времени при выполнении когнитивных заданий. Однако такие усредненные ответы включают только те реакции мозга на стимул, которые синхронизированы с ним по фазе. Вейвлет-преобразование как частный случай частотно-временного анализа позволяет учесть индуцированную активность, которая со стимулом не синхронизирована, и получить спектральную плотность сигнала в привязке ко времени, в отличие от более распространенного Фурье-преобразования [1].

Полученные ранее данные относительно эмоциональной модуляции вызванной медленноволновой активности при ожидании стимулов могли быть дополнены результатами вейвлет-анализа, который учитывает также индуцированную активность (не синхронизированную со стимулом, но связанную с ним). Поэтому имело смысл провести такой анализ на многоканальной ЭЭГ, записанной в той же CNV-парадигме, что была использована нами ранее [4]. Группы тщательно отобранных пациентов с депрессией и здорового контроля были увеличены до 30 человек каждая.

**Цель** данного исследования — оценить различия в спектральной плотности ритмов ЭЭГ при неосознанном ожидании угрожающих стимулов по сравнению с ожиданием нейтральных стимулов, т. е. результат эмоциональной модуляции ритмов ЭЭГ (ЭМР), в выделенных группах. Мы предполагали

обнаружить изменения по ЭМР у пациентов с рекуррентной депрессией относительно здорового контроля.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Испытуемые

Исследование проводилось на базе отдела расстройств аффективного спектра Московского НИИ психиатрии с соблюдением стандартных предписаний по информированию пациентов и здоровых добровольцев. В нем участвовали пациенты при их поступлении на стационарное лечение ( $n = 30$ ) и здоровые добровольцы ( $n = 30$ ). На момент записи ЭЭГ пациенты не получали фармакотерапию как минимум неделю. Все участники были праворукими с нормальным или скорректированным зрением.

*Пациенты* (23 женщины и 7 мужчин; возраст от 21 до 64 лет, среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение:  $41 \pm 13$  лет) проходили клинико-психопатологическое и психометрическое обследование, которое проводилось квалифицированными психиатрами. У всех них заболевание классифицировалось как рекуррентное депрессивное расстройство (РДР). Клинический вариант депрессивного состояния соответствовал критериям тревожно-тоскливой депрессии с признаками витализации аффекта [2]. Продолжительность заболевания от его клинической манифестации до обращения за помощью варьировала от 1 месяца до 2,5 года. Критериями исключения были расстройства шизофренического спектра, депрессивные нарушения психотического уровня, биполярные аффективные расстройства, суицидальный риск, аддитивные расстройства, эпилепсия и эпилептиформные синдромы, деменции, соматические и неврологические заболевания в стадии декомпенсации.

Психометрическую оценку уровней тревоги и депрессии проводили с использованием шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale — HARS) и шкалы депрессии Гамильтона в варианте из 17 пунктов (Hamilton Depression Rating Scale — HDRS-17) [15, 16]. Значения по HDRS-17 составляли  $25,8 \pm 6,2$  балла, что укладывалось в диапазон умеренной и тяжелой степени выраженности депрессивного состояния (умеренная — от 16 до 27 баллов, тяжелая — выше 27 баллов). Общая тревога по HARS составила  $23,2 \pm 6,8$  балла, что соответствовало диапазону умеренных и выраженных значений. При этом показатель психической тревоги ( $13,8 \pm 3,6$  балла) преобладал над выраженностью соматической тревоги ( $9,4 \pm 4,0$  балла).

*Добровольцы* в контрольной группе соответствовали по полу и возрасту (22 женщины и 8 мужчин; возраст от 24 до 67 лет, среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение:  $41 \pm 13$  лет); их социальный и образовательный уровни также были сопоставимы с таковыми в группе пациентов. Испытуемые из контрольной группы не обращались за врачебной или психиатрической помощью, не страдали неврологическими или тяжелыми соматическими заболеваниями. По результатам скрининга с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)

**Крюков Вадим Викторович** — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований расстройств аффективного спектра МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3/10. E-mail: vkrjukov@yandex.ru

**Мнацаканян Елена Владимировна** — к. б. н., старший научный сотрудник отдела нейрофизиологии МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории высшей нервной деятельности человека ФГБУН ИВНД и НФ РАН. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3/10. E-mail: koala2006@mail.ru

**Шараев Максим Геннадьевич** — аспирант ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова; лаборант ФГБУН ИВНД и НФ РАН. 119991, ГСП-1, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2. E-mail: msharaev@mail.ru  
(Окончание. Начало см. на с. 55.)

в программе «Психотест» (Нейрософт, Россия) у всех добровольцев значения подшкал тревоги и депрессии не достигали 7 баллов, т. е. находились в пределах нормы.

**Стимулы и общий план исследования**

В качестве стимулов использовались черно-белые фотографии людей и животных, взгляд которых был направлен на смотрящего на изображение. Всего было 160 изображений на сером фоне. Использовались стимулы четырех категорий, по 40 фотографий в каждой: НН — нейтральные изображения людей; НЕ — эмоциональные изображения людей; АН — нейтральные изображения животных; АЕ — эмоциональные изображения животных. Стимулы из каждой категории предъявлялись с равной вероятностью в случайном порядке и без повторов.

Испытуемые сидели в затемненной комнате и с расстояния 90 см смотрели на экран компьютера, на котором предъявлялись зрительные стимулы (размер на экране — 16,8 × 13,4 см). Их инструктировали фиксировать взгляд в центре экрана и избегать морганий при предъявлении изображений. По инструкции они должны были нажимать на кнопку 1 при появлении изображений людей и на кнопку 2 при появлении изображений животных. Стимулы подавались блоками по 40 с короткими перерывами на отдых. За 2 секунды до появления каждой фотографии подавался предупреждающий стимул (ключ), связь которого с фотографиями не объяснялась испытуемым. Каждой из четырех категорий соответствовал свой ключ: крест для людей и квадрат для животных, которые для эмоциональных стимулов были повернуты на 45 градусов. Длительность ключа была 17 мс, фотография оставалась на экране до нажатия на кнопку, ожидание ответа составляло 5 секунд, и между единичными реализациями был промежуток длительностью от 1500 до 2000 мс. Для подачи стимулов и сбора поведенческих показателей использовалась программа E-Prime Professional, версия 2 (PST Inc., США).

**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 1–45 Гц и сегментировалась относительно момента подачи ключа — 200 мс до подачи и 2200 мс после. Набор безартефактных единичных реализаций для каждого испытуемого только для правильных ответов был получен по четырем категориям отдельно. Исходный монтаж заменялся на монтаж с усредненным референтом, что в результате добавляло 129-й канал — вертекс, прежний референтный канал, затем из 129 выбирались 70 электродов по международной системе 10–10.

Сегментированные данные без усреднения экспортировались для вейвлет-анализа и статистической обработки в программу FieldTrip [20]. Вейвлет-анализ (материнский вейвлет Морле) проводился с шагом по времени 10 мс и с шагом по частоте 1 Гц в диапазоне 3–45 Гц; коэффициент масштабирования — 7. Спектральные мощности по единичным реализациям усреднялись для каждой категории и для каждого испытуемого и далее обрабатывались статистически. Сравнивались пары условий: АН относительно АЕ и НН относительно НЕ — отдельно для групп пациентов и контроля. Была использована процедура, которая позволяла также учесть поправки на множественность сравнений, — пермутация полученных T-значений, основанная на кластерах (cluster-based permutation analysis). Процедура и программа FieldTrip

описаны в статье разработчиков [18]. В качестве порога достоверности было принято значение р-уровня, равное 0,01. Анализировался участок 1000–2000 мс от начала ключа, включавший активность, вызванную ожиданием предъявления изображений людей и животных. В соответствии с полученными ранее данными для пациентов с РДР были выделены два временных окна: 1000–1300 и 1300–2000 мс от начала предъявления ключа [4]. Пермутационный анализ был выполнен отдельно для данных каждого временного окна.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Анализ выполнялся в период ожидания (ПО) стимулов для двух временных окон: 1000–1300 и 1300–2000 мс от начала предупреждающего стимула (ПО-1 и ПО-2 соответственно). ПО-1 соответствовал ранней фазе CNV, которая может начинаться до 1000 мс, а ПО-2 — поздней фазе CNV. Результаты по частотным кластерам представлены в таблице.

Ожидание изображений животных в группе контроля привело к ЭМР ( $p < 0,01$ ) в теменно-затылочной области скальпа, в основном в срединных отделах, на частотах 21–23 Гц в начале ПО-2 — на латентностях 1300–1400 мс. Менее строгий критерий ( $p < 0,05$ ) позволяет увидеть, что этот локус затрагивает частоты 20–24 Гц, хотя топографически остается таким же. Топография ЭМР совместима с описанной ранее для CNV [4], хотя в ЭМР не обнаружено такой явной асимметрии. У пациентов различия (обнаруживавшиеся только при уровне значимости, равном 0,05) локализовались также в теменной области, но на частотах 43–45 Гц и в самом конце ПО-2; по площади они были значительно меньше, чем в кон-

Таблица

**Различия между ожиданием нейтральных и угрожающих стимулов по частотам электроэнцефалограммы на разных уровнях значимости**

Условия	Группы	P	Частоты ЭЭГ, Гц	
			ПО-1 (1000–1300 мс)	ПО-2 (1300–2000 мс)
Изображения животных (АН — АЕ)	пациенты	< 0,01	нет	нет
		< 0,05	нет	43–45
	контроль	< 0,01	нет	21–23
		< 0,05	21–23	20–24
Изображения людей (НН — НЕ)	пациенты	< 0,01	14–19 24–32	14–24 27–35 38–45
		< 0,05	6 12–20 23–36	4, 6 10–45
	контроль	< 0,01	14–15 22–23	13 17–18 26–29
		< 0,05	14–17 21–24 28–30, 33	13–19 25–29

Примечание. ПО-1 и ПО-2 — периоды ожидания; АЕ — эмоциональные изображения животных; АН — нейтральные изображения животных; НЕ — эмоциональные изображения людей; НН — нейтральные изображения людей.



троле. Наблюдалась небольшая асимметрия в сторону левого полушария, хотя и не такая явная, как описанная для CNV.

Ожидание изображений людей в группе контроля привело к ЭМР ( $p < 0,01$ ) в начале ПО-1 в правой центральной области на частотах 14–15 и 22–23 Гц. В конце ПО-2 ЭМР ( $p < 0,01$ ) обнаружена на частоте 13 Гц в вертексе, на частотах 17–18 Гц в лобных и центральных областях со смещением влево и в теменных и затылочных областях со смещением вправо, на частотах 26–29 Гц также в теменных и затылочных областях со смещением вправо. При менее строгом критерии ( $p < 0,05$ ) ЭМР отмечена на более широких диапазонах частот (см. табл.), но в основном за счет более высокочастотных ритмов, например, в ПО-1 появляются различия в частотах выше 28 Гц.

Ожидание изображений людей в группе пациентов привело к ЭМР ( $p < 0,01$ ) в первые 100 мс ПО-1 в лобных областях с некоторым смещением влево на частотах 15–17 Гц и в конце ПО-1 (100–120 мс) в затылке с некоторым смещением влево на частотах 14–19 Гц. На частотах 24–32 Гц в начале ПО-1 (100 мс) ЭМР ( $p < 0,01$ ) обнаружена в теменно-затылочных областях со смещением в левую затылочную область на более высоких частотах. В ПО-2 при  $p < 0,01$  ЭМР была получена практически по всем частотам от 14 до 45 Гц, а при менее строгом критерии ( $p < 0,05$ ) — на всех частотах от 10 до 45 Гц, а также на частотах 4 и 6 Гц. Таким образом, в этот период при ожидании предъявления изображений угрожающих лиц у пациентов наблюдался рост мощности в широкой полосе ритмов, включая высокочастотный альфа-ритм (10–13 Гц).

При  $p < 0,05$  локализация ЭМР на частотах 10–12 Гц отмечалась в начале ПО-2 в затылочных отделах и в конце ПО-2 в лобных отделах с преобладанием правого полушария. На частоте 6 Гц ЭМР локализовалась в затылке и по времени пришлось на границу двух ПО. На частоте 4 Гц ЭМР наблюдалась в правой центральной области в самом конце ПО-2.

При  $p < 0,01$  на частотах 14–15 Гц ЭМР была отмечена у пациентов только в лобных областях в период 1300–1400 мс. На частотах 16–17 Гц определялись два локуса: в лобных областях в период 1600–1800 мс и в левой задней области скальпа в последние 100 мс ПО-2. Далее на частотах 18–24 Гц локус ЭМР находился в задних отделах левого полушария для латентностей от 1600 до 2000 мс. На этих же латентностях на частотах 27–35 и 38–45 Гц локус ЭМР находился преимущественно сзади и справа на скальпе.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе использовалась многоканальная запись ЭЭГ, которая дает высокое пространственное разрешение. Было применено сравнение реакции испытуемых на нейтральные и угрожающие зрительные стимулы. Участники не были информированы о связи предупреждающего стимула (ключа) с определенной категорией изображений, тем не менее неосознанная ассоциация между ключом и изображением вырабатывалась, что соответствует литературным данным о неосознанном ожидании изображений лиц с негативной экспрессией [19, 30].

Проводилось сравнение спектральной мощности ЭЭГ в динамике в период 1000–2000 мс от подачи ключа в условиях ожидания угрожающего и нейтрального стимулов отдельно для разных типов стимулов (люди или животные) и отдельно для контроля и пациентов. Статистически значимые различия между нейтральными и эмоциональными условиями определялись как ЭМР.

Как при эмоциональной модуляции CNV [4], в данной работе ЭМР кардинально различалась в зависимости от типа

стимулов, что подтвердило высказанное нами ранее предположение о разных механизмах ожидания биологической и социальной угрозы. Главные различия состояли в том, что при ожидании изображений животных спектральная мощность ЭЭГ для нейтральных стимулов была выше, чем для угрожающих, а при ожидании изображений людей наблюдалось обратное соотношение.

При ожидании изображений животных в контроле и у пациентов наблюдалось сходство в топографии, но были выявлены различия ЭМР по частоте и латентности, а также по амплитуде (величине). ЭМР на частотах бета-ритма в контроле могла отражать различия в ожидании стимулов и в подготовке моторного ответа [5], а также переработку информации о лицах [21], так как изображения животных в нашем исследовании представляли собой головы анфас и напоминали лица людей. У пациентов небольшие различия в диапазоне гамма-ритма непосредственно перед подачей изображения могли отражать беспокойство, вызванное ожиданием увидеть агрессивное животное. Гамма-ритм в литературе достаточно часто связывают с негативными эмоциями в норме и у пациентов [3]. Латентности ЭМР как для изображений животных, так и для лиц подтверждают правомерность выделения нами ПО-1 и ПО-2, тем более что ЭМР в эти периоды качественно различалась.

При ожидании изображений людей ЭМР была значительно больше, чем при ожидании изображений животных, и у пациентов она превосходила таковую в норме. Основные различия для контроля в нашем исследовании лежали в бета-диапазоне, который отражает и ожидание стимула, и обработку информации о лицах [5, 21]. Для ожидания изображений лиц ЭМР в лобных областях обнаружена нами в ПО-1 и ПО-2 для частот 14–17 Гц у пациентов (и для частот 17–18 Гц в норме), а более высокие частоты стабильно различались по мощности в задних отделах скальпа. Это не противоречит предыдущим результатам, а скорее дополняет полученные ранее данные о том, что у пациентов при ожидании изображений угрожающих лиц эмоциональная модуляция усредненного медленного потенциала наблюдается в основном над передними областями скальпа и что в контроле такая модуляция сильно редуцирована [4]. Сходство контроля и пациентов состояло в том, что в обеих группах ЭМР была больше в ПО-2, чем в ПО-1: высокодостоверный ( $p < 0,01$ ) рост мощности бета- и гамма-ритмов наблюдался в основном за 300–400 мс до предъявления изображения угрожающего лица. Эта ЭМР предположительно отражает беспокойство, обусловленное предупреждающим стимулом, и негативные переживания при неосознанном ожидании неприятной информации.

В литературе можно найти ссылки на участие практически всех ритмов ЭЭГ как в эмоциональных реакциях, так и при предъявлении социально значимых стимулов, а также при исследованиях пациентов [3, 14]. Латерализация ЭМР по разным частотам предположительно отражает сложную картину асимметрии фронтальных и парietальных областей, отмеченную другими авторами при предъявлении угрожающих стимулов и связанную ими с разной чувствительностью к угрозе как черте (trait) [12, 23]. В ожидание негативных стимулов, по данным метаболических исследований, вовлечены такие структуры, как поясная извилина, орбитофронтальная кора, миндалина, островковая кора и т. п. [13, 24]. Они могли внести свой вклад в наблюдавшиеся на скальпе эффекты ЭМР, учитывая возможную проекцию их активности на скальп.

В отличие от других исследователей, нами не была обнаружена ЭМР на альфа-частотах [8, 25]. Единственным

исключением явились результаты для пациентов в ПО-2 при ожидании изображений угрожающих лиц, когда при использовании менее строгого критерия ( $p < 0,05$ ) были выявлены также различия в высокочастотном альфа-ритме. Возможно, дело в том, что мы анализировали ожидания стимулов, а не реакцию на реальные изображения. Тем не менее ЭМР на частотах 10–12 Гц в лобной области в конце ПО-2, видимо, отражает изменения во фронтальной асимметрии у пациентов в данном исследовании. Результаты по ЭМР ( $p < 0,05$ ) на частотах 6 Гц и особенно 4 Гц у пациентов должны рассматриваться с осторожностью. Примененная методика статистического анализа хорошо зарекомендовала себя и широко используется в современных исследованиях [18], но нельзя исключить возможности артефакта. С другой стороны, участие низкочастотных ритмов в эмоциональных реакциях отмечается другими авторами [3, 14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При ожидании угрожающих и нейтральных зрительных стимулов эмоциональная модуляция ритмов ЭЭГ (ЭМР) наблюдается в бета- и гамма-ритмах, но практически отсутствует в альфа-диапазоне и на более низких частотах (для уровня значимости, равного 0,01).

2. Различия ЭМР для нормы и пациентов с рекуррентной депрессией согласуются с модуляцией усредненного медлен-

ного потенциала (волны ожидания, или contingent negative variation), описанной нами ранее, и дополняют эти данные новой информацией. В группе контроля ЭМР в основном наблюдалась в диапазоне бета-ритма, в то время как у пациентов она включала как более низкие, так и более высокие частоты. ЭМР на низких частотах наблюдалась при уровне значимости, равном 0,05.

3. Различия между ЭМР для ожидания изображений животных и для ожидания изображений людей отражают различия в ожидании биологической и социальной угрозы. В норме при ожидании изображений агрессивных животных наблюдалось падение мощности в бета-диапазоне, в отличие от роста мощности при ожидании изображений угрожающих лиц.

4. Выделение в периоде ожидания двух временных окон — 1000–1300 и 1300–2000 мс от начала предупреждающего стимула — по-видимому, оправданно, так как эти периоды имеют качественные различия, в том числе по топографии ЭМР. Многие эффекты ЭМР наблюдаются на стыке выделенных периодов; в связи с ожиданием угрозы в этот момент может происходить включение или выключение некоторых когнитивных процессов, что более четко проявляется у пациентов.

5. Обнаруженные отличия ЭМР пациентов от нормы могут быть перспективными биомаркерами депрессивных состояний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Н. М. Вейвлет-анализ: основы теории и примеры применения // Успехи физич. наук. 1996. Т. 166. № 11. С. 1145–1170.
2. Краснов В. Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2011. 432 с.
3. Лапин И. А., Алфимова М. В. ЭЭГ-маркеры депрессивных состояний // Соц. и клин. психиатрия. 2014. Т. 24. № 4. С. 81–89.
4. Мнацаканян Е. В., Антипова О. С., Крюков В. В., Краснов В. Н. Нейрофизиологические корреляты ожидания угрожающей информации при непсихотической эндогенной депрессии // Психология. Журн. ВШЭ. 2014. Т. 11. № 1. С. 7–26.
5. Androutidakis A. G., Doyle L. M., Yarrow K., Litvak V. et al. Anticipatory changes in beta synchrony in the human corticospinal system and associated improvements in task performance // Eur. J. Neurosci. 2007. Vol. 25. N 12. P. 3758–3765.
6. Bylsma L. M., Morris B. H., Rottenberg J. A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder // Clin. Psychol. Rev. 2008. Vol. 28. N 4. P. 676–691.
7. Casement M. D., Shestyuk A. Y., Best J. L., Casas B. R. et al. Anticipation of affect in dysthymia: behavioral and neurophysiological indicators // Biol. Psychol. 2008. Vol. 77. N 2. P. 197–204.
8. Coan J. A., Allen J. J. Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion // Biol. Psychol. 2004. Vol. 67. N 1–2. P. 7–49.
9. Diener C., Kuehner C., Brusniak W., Uhl B. et al. A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression // Neuroimage. 2012. Vol. 61. N 3. P. 677–685.
10. Feeser M., Schlagenhaut F., Sterzer P., Park S. et al. Context insensitivity during positive and negative emotional expectancy in depression assessed with functionalmagnetic resonance imaging // Psychiatry Res. 2013. Vol. 212. N 1. P. 28–35.
11. Fitzgerald P. B., Laird A. R., Maller J., Daskalakis Z. J. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression // Hum. Brain Mapp. 2008. Vol. 29. N 6. P. 683–695.
12. Grimshaw G. M., Foster J. J., Corballis P. M. Frontal and parietal EEG asymmetries interact to predict attentional bias to threat // Brain Cogn. 2014. Vol. 90. P. 76–86.
13. Grupe D. W., Oathes D. J., Nitschke J. B. Dissecting the anticipation of aversion reveals dissociable neural networks // Cereb. Cortex. 2013. Vol. 23. N 8. P. 1874–1883.
14. Güntekin B., Başar E. A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures // Neuropsychologia. 2014. Vol. 58. P. 33–51.
15. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness // Br. J. Soc. Clin. Psychol. 1967. Vol. 6. N 4. P. 278–296.
16. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br. J. Med. Psychol. 1959. Vol. 32. N 1. P. 50–55.

17. Keedwell P. A., Andrew C., Williams S. C., Brammer M. J. et al. A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 58. N 6. P. 495–503.
18. Maris E., Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data // J. Neurosci. Methods. 2007. Vol. 164. N 1. P. 177–190.
19. Ohman A. Nonconscious control of autonomic responses: a role for Pavlovian conditioning? // Biol. Psychol. 1988. Vol. 27. N 2. P. 113–135.
20. Oostenveld R., Fries P., Maris E., Schoffelen J. M. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data // Comput. Intell. Neurosci. 2011. Vol. 2011. Article ID: 156869. DOI: 10.1155/2011/156869.
21. Özgören M., Başar-Eroğlu C., Başar E. Beta oscillations in face recognition // Int. J. Psychophysiol. 2005. Vol. 55. N 1. P. 51–59.
22. Price J. L., Drevets W. C. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders // Trends Cogn. Sci. 2012. Vol. 16. N 1. P. 61–71.
23. Schutter D. J., Putman P., Hermans E., van Honk J. Parietal electroencephalogram beta asymmetry and selective attention to angry facial expressions in healthy human subjects // Neurosci. Lett. 2001. Vol. 314. N 1–2. P. 13–16.
24. Simmons A., Matthews S. C., Stein M. B., Paulus M. P. Anticipation of emotionally aversive visual stimuli activates right insula // Neuroreport. 2004. Vol. 15. N 14. P. 2261–2265.
25. Stewart J. L., Coan J. A., Towers D. N., Allen J. J. Frontal EEG asymmetry during emotional challenge differentiates individuals with and without lifetime major depressive disorder // J. Affect. Disord. 2011. Vol. 129. N 1–3. P. 167–174.
26. Stoy M., Schlagenhaut F., Sterzer P., BERPpohl F. et al. Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram // J. Psychopharmacol. 2012. Vol. 26. N 5. P. 677–688.
27. Strigo I. A., Matthews S. C., Simmons A. N. Decreased frontal regulation during pain anticipation in unmedicated subjects with major depressive disorder // Transl. Psychiatry. 2013. Vol. 3. P. e239.
28. Stuhrmann A., Suslow T., Dannlowski U. Facial emotion processing in major depression: a systematic review of neuroimaging findings // Biol. Mood Anxiety Disord. 2011. Vol. 1. N 1. P. 10.
29. Takeuchi S., Mochizuki Y., Masaki H., Takasawa N. et al. Stimulus preceding negativity represents arousal induced by affective picture // Intern. Congress Series. 2005. Vol. 1278. P. 385–388.
30. Wong P. S., Shevrin H., Williams W. J. Conscious and nonconscious processes: an ERP index of an anticipatory response in a conditioning paradigm using visually masked stimuli // Psychophysiology. 1994. Vol. 31. N 1. P. 87–101. **D**

Библиографическая ссылка:

Мнацаканян Е. В., Шараев М. Г., Крюков В. В., Антипова О. С. и др. Вейвлет-анализ электроэнцефалограммы в период ожидания угрожающей информации при рекуррентной депрессии // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2016. № 4 (121). С. 55–59.