

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ИНДУЦИРОВАННОГО СТРЕССА

А.А. Пашков, И.С. Дахтин, Н.С. Харисова

Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия

Представлены результаты анализа опубликованных за рубежом психофизиологических исследований, посвященных проблеме использования электроэнцефалографических (ЭЭГ) показателей в качестве объективных и надежных биомаркеров стресса, экспериментально вызванного у испытуемых в лабораторных условиях. Описаны основные экспериментальные протоколы, используемые для индуцирования стресса у здоровых испытуемых. На основании анализа опубликованных работ выделены и детально описаны основные электроэнцефалографические биомаркеры стресса, представлены возможные перспективы использования данных маркеров в клинической практике для диагностики психических расстройств и формирование группы мишеней для исследования в условиях экспериментального воздействия и терапии.

Проанализированы принципиальные ограничения использования электроэнцефалографических биомаркеров в качестве основного диагностического инструмента в фундаментальных научных и прикладных исследованиях. Дано представление о перспективах дальнейшего использования данных ЭЭГ для изучения феномена стресса. Показано, что ЭЭГ- и биомаркеры вызванных потенциалов (ВП-биомаркеры) наряду с клиническими (нейроэндокринными, иммунными и т. п.) биомаркерами и биомаркерами, полученными при использовании других методов нейровизуализации (позитронно-эмиссионной томографии, ПЭТ и функциональной магнитно-резонансной томографии, фМРТ), являются информативным инструментом диагностики стресса и его последствий

Ключевые слова: стресс, электроэнцефалография, биомаркеры.

Изучение проблемы стресса в современной науке является одним из приоритетных направлений исследований, прежде всего, вследствие её высокой социальной значимости. Хронический стресс рассматривается в качестве одного из основных факторов этиопатогенеза ряда психических расстройств, в частности, депрессии, панических атак, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), расстройств психической адаптации, а также соматических заболеваний, в частности, нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, ожирения и др. В связи с этим необходимым шагом является создание адекватных инструментов диагностики хронического стресса и превенции его последствий.

В современной нейронауке, психиатрии и клинической психологии до сих пор отсутствует общепринятая терминология, а также единое понимание значения самого понятия «стресс». Поэтому в качестве «рабочего определения» в научной литературе даётся следующая формулировка: стресс – действительная или воспринимаемая угроза физиологиче-

ской или психической целостности индивидуума, которая проявляется в физиологических или поведенческих реакциях на такую угрозу (Sege, 2014). Следует отметить, что такого рода дефиниция в ряде работ соответствует термину «стрессор». Более того, широко цитируемой в научной литературе оказывается отсылка к статье Дж. Кулхаса и соавторов, в которой они призывают относить к стрессовым только те состояния организма, при которых сила стрессора превышает адаптационный потенциал или ресурсы совладания (Koolhaas, 2011). При этом в роли ключевых параметров для оценки стрессора как превышающего ресурсы для адаптации используются его непредсказуемость и неконтролируемость.

В эпоху становления доказательной и персонализированной медицины становится особенно актуальным поиск объективных биомаркеров стресса и связанных с ним расстройств. Наиболее обоснованным и общепринятым нейроэндокринологическим индикатором острой стресс-реакции является повышение уровня кортизола и альфа-амилазы

(Maras, 2012). Однако, результаты анализа содержания вышеупомянутых биомаркеров в биологических средах организма (плазме крови, слюне, моче и др.) дают противоречивые результаты (Ulrich-Lai, 2009). В последнее десятилетие прорывным и привлекающим всё большее внимание исследователей этой проблемы становится вопрос оценки степени участия иммунной системы в генезисе ответа организма на воздействие стрессора. Так, например, показано, что в ответ на стрессовый стимул микроглия реагирует собственной пролиферацией и рекрутированием моноцитов с периферии (Menard, 2017), а цитокины напрямую могут регулировать активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, и, следовательно, активность симпатической нервной системы, приводя, например, к гипертермии (в том числе стресс-индуцированной), снижению потребления пищи и воды, ослаблению мотивации в отношении социального взаимодействия. При этом указывается на принципиальную возможность и необходимость рассматривать показатели работы иммунной системы в качестве биомаркеров стресса (Calcia, 2016).

Кроме того, исследования стресса в настоящее время связаны с изучением генетических и эпигенетических механизмов, формирующих фактор уязвимости – сопротивляемости к повторяющимся авersive воздействиям на организм. Например, в психогенетике одним из биомаркеров стресс-резистентности считается транскрипционный фактор Δ FosB, «сплайсовый» вариант (образующийся в результате альтернативного сплайсинга) непосредственно раннего гена FosB. В отличие от других продуктов непосредственно ранних генов, концентрация FosB и Δ FosB после стресса социального поражения (social defeat stress) увеличивается и остается на высоком уровне в прилежащем ядре; дефицит этого белка наблюдается у животных, демонстрирующих депрессивноподобное поведение, а также у пациентов с депрессией (Baratta, 2014).

Значительная доля современных исследований острого стресса в лабораторных условиях, а также экспериментов с участием пациентов, страдающих расстройствами, связанными со стрессом¹, проводятся с использова-

¹ В настоящей публикации интерпретация понятия «связанные со стрессом расстройства» не ограничиваются содержанием исследовательских

нием методов нейровизуализации (фМРТ, ПЭТ, ЭЭГ, функциональной спектроскопии в ближней инфракрасной области). Многочисленные данные фМРТ-визуализации указывают на усиление гемодинамического BOLD²-ответа амигдалы, передней поясной и инсулярной коры; повышение функциональной связи между амигдалой и дорсальным стриатумом, снижение связи между амигдалой и гиппокампом (Werff, 2013).

Обладая высоким пространственным разрешением, функциональная магнитно-резонансная томография, тем не менее, оказывается не способной детектировать изменения нейрональной активности с временным разрешением в несколько миллисекунд.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) как неинвазивный метод регистрации суммарной активности постсинаптических потенциалов, генерируемых преимущественно в неокортексе, в настоящее время является, пожалуй, самым распространенным методом нейровизуализации в прикладных клинических и фундаментальных научных исследованиях работы головного мозга (Cohen, 2017). Она считается одним из наиболее надежных и информативных диагностических инструментов в нейронауке. Научно-технический прогресс последних десятилетий позволил существенно улучшить технологию записи и методы анализа ЭЭГ. Так, всё более популярным оказывается использование так называемой ЭЭГ высокой плотности (high-density EEG), позволяющей регистрировать нейрональную активность с 96, 128 и 256 каналов. Осуществлен значимый прорыв в области решения обратной задачи ЭЭГ – реализованные в соответствующем программном обеспечении методы локализации источников, например, LORETA (электромагнитная томография низкого разрешения), BESA, Brainstorm, Fieldtrip, BrainLoc были верифицированы с помощью совместной ЭЭГ-фМРТ регистрации, а также методом инвазивной электрокортикографии у пациентов во время нейрохирургических операций (Liu, 2017).

описаний и диагностических критериев рубрики F43 10-й редакции Международной классификации болезней (МКБ-10) и охватывает спектр расстройств, в которых стресс является важным фактором этиопатогенеза нарушений (прим. авт.)

² BOLD – от англ. Blood oxygenation level dependent contrast – контрастность, зависящая от степени насыщения крови кислородом (прим. ред).

Основным преимуществом ЭЭГ является её высокое временное разрешение, дающее возможность изучать электрическую активность головного мозга в миллисекундном диапазоне. Следует отметить, что магнитоэнцефалография (МЭГ) обладает таким же преимуществом, но существенно уступает ЭЭГ в компактности и мобильности оборудования, делая сегодня практически невозможной запись МЭГ вне лабораторных условий (однако, метод МЭГ имеет хорошие перспективы использования на основе новых сенсоров см. (Boto, 2017)).

Таким образом, совокупность некоторых характеристик ЭЭГ, в частности:

- высокого временного разрешения;
- низкой стоимости по сравнению с другими техниками нейровизуализации;
- компактности/мобильности, позволяющей проводить запись вне лабораторных условий;
- отсутствия характерных для других методов недостатков и ограничений (клаустрофобии как относительного противопоказания для ПЭТ, МРТ-томографов; ПЭТ-инвазивности, связанной с необходимостью введения радиолигандов),

определяет современное положение электроэнцефалографии как одного из ведущих методов в ряду других инструментов, предназначенных для исследования функционирования головного мозга.

Электроэнцефалография широко используется в клинической практике для изучения нарушений сознания (Thul, 2016), последствий черепно-мозговых травм (Yi, 2014), инсультов (Zappasod, 2014), в качестве надежного инструмента выявления маркеров эффективности фармакотерапии и мишеней для терапии при депрессиях (Fingelkurts, 2015; Spronk, 2011), тревожных расстройствах (Hargewijn, 2016), шизофрении (Takahashi, 2010), эпилепсии (Staljanssens, 2017), обсессивно-компульсивном расстройстве (Fontenelle, 2006), аутизме (Jeste, 2015), ПТСР (Shim, 2017), нейродегенеративных заболеваниях (Poil, 2013).

На сегодняшний день в психиатрии основными системами классификации психических и поведенческих расстройств являются классификаторы МКБ-10 и DSM-V³. Однако

диагностические критерии в данных руководствах основываются в большей степени на характерной для психиатрической науки и практики описательной феноменологии, нежели на объективных показателях функционирования центральной нервной системы (ЦНС). Для преодоления этой проблемы Национальным центром психического здоровья США в 2010 году была инициирована программа построения классификации психических расстройств, основанной на интеграции существующих и поиск новых биомаркеров психических расстройств, и опирающаяся на достижения нейронауки. Эта инициатива получила название «проект исследовательских критериев доменов» (Research Domain Criteria – RDoC) (Shankman, 2015).

Ряд современных исследований показывает, что электрофизиологические маркеры стресса могут считаться эффективными, надежными и объективными показателями активации стресс-систем организма, а также могут рассматриваться в качестве мишеней терапии, например, посредством транскраниальной магнитной стимуляции (Shafi, 2014) или парадигмы нейро-обратной связи (neuro-feedback) (Gruzelier, 2014).

Основные парадигмы для решения проблемы индуцирования стресса в лабораторных условиях

Типы исследовательских стресс-протоколов в настоящее время представлены несколькими основными вариантами, различающимися между собой преимущественно природой воздействующих на человека стрессоров. В зависимости от природы используемых в эксперименте стимулов воздействующий фактор стрессор может быть определен как когнитивный, социальный, эмоциональный либо физиологический стрессоры. Каждому из указанных типов стрессоров ставится в соответствие определенный формат экспериментального протокола и дизайн эксперимента.

Наиболее часто используемым и хорошо валидизированным методом индуцирования стресса в лабораторных условиях является Триер-тест социального стресса, разработанный К. Киршбаумом с соавт. в 1993 г. в Университете г. Триер (Quaedflieg, 2013). Процедура проведения теста заключается в симуляции процесса интервьюирования при приеме на работу. На подготовительной стадии испы-

³ The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (прим. ред.).

тупому дается время для подготовки устной 5-минутной презентации своей кандидатуры на должность. Коллегия из 3-х судей беспристрастно и нейтрально слушает речь, не давая никакой обратной связи испытуемому. После этого этап устной презентации сменяется 5-минутным блоком выполнения арифметических операций в уме. Испытуемому предлагается последовательно вычитать по 13 баллов из числа 1022 и, далее, вычитать по 13 из полученных на предыдущем шаге (промежуточных шагах) значений. Последним этапом является период восстановления, после чего испытуемым сообщается о реальных целях проведения эксперимента (индуцирование стресса). Анализируемые в процессе исследования показатели активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатической систем указывают на способность данного теста вызывать стресс у испытуемых. Большинство опубликованных исследований с использованием этой процедуры убедительно демонстрируют повышение уровня кортизола, альфа-амилазы слюны, значительное увеличение числа сердечных сокращений, усиление кожно-гальванической реакции, повышение артериального давления, что является достоверными и надежными индикаторами активности стресс-систем организма (Shiban, 2016). Существуют различные модификации этого теста, связанные, например, с использованием среды виртуальной реальности или сочетанным использованием классического протокола с фармакологическими пробами (например, с пероральным приемом бета-адреноблокатора пропранолола).

Другим широко используемым методом индуцирования стресса является холодовой прессорный тест (cold pressor test). Процедура теста заключается в том, что испытуемого просят поместить недоминантную руку в емкость с холодной водой температурой +2...+4 °С и удерживать её в воде в течение 3 минут. Такая процедура активирует симпатическую нервную систему, что проявляется в усилении артериального давления, частоты сердечных сокращений, потенциации стартл-реакции⁴, высвобождении катехоламинов и в меньшей степени (mild-to-moderate) приводит к активации оси гипоталамуса-гипофиза-коры надпо-

чечников (высвобождение кортизола) (Antov, 2015).

Еще одним методом, доказавшем свою эффективность в индуцировании стресса, является использование аверсивных зрительных стимулов (Güntekin, 2014). Существует несколько вариантов баз данных, содержащих аффективно нейтральные, положительно- и отрицательно окрашенные типы стимулов. В качестве основных используются международная система аффективных изображений, «International Affective Picture System» (Libkuman, 2007), система аффективных изображений университета Ненcki «The Nencki Affective Picture System» (Marchewka, 2014). Альтернативой двум вышеобозначенным системам является разработанная в 2016 г. в Гарварде система OASIS (Kurdi, 2017). Эти базы зрительных стимулов имеют сопоставимый объем (около 900 стимулов; исключением системы университета Ненcki, содержащей 1356 стимулов).

Среди применяемых исследователями методов, позволяющих получить сопоставимые с другими экспериментальными протоколами показатели измеряемых индикаторов стресс-реакции, следует отметить также экспериментальные парадигмы с использованием электрической стимуляции (с расположением электродов на уровне запястья (Schmitz, 2012); с силой тока стимула, в среднем не превышающей 55 мА), аудиальной стимуляции на частотах около 90 дБ (Rhudy, 2001), экзаменационный стресс у студентов (Zunhammer, 2013), а также использование газообразной смеси, содержащей 35 % углекислого газа, изначально использовавшейся исключительно для провокации панических атак (Vickers, 2012).

Электроэнцефалографические биомаркеры экспериментально вызванного стресса

В настоящее время выделяются две группы электроэнцефалографических биомаркеров стресса:

- маркеры, основанные на анализе мощности ЭЭГ-ритмов (ЭЭГ-биомаркеры);
- маркеры, основанные на анализе вызванных потенциалов (ВП-биомаркеры).

При этом ЭЭГ-биомаркеры опираются на классификацию сигналов ЭЭГ по их характерным частотам. На основании этого в кли-

⁴ От англ. startle – вздрагивание, форма реакции генерализованной моторной активности на неожиданные внешние стимулы (прим. ред.).

Библиографические обзоры

нической практике выделяются следующие основные ритмы (Cohen, 2017):

- Дельта-ритм (δ -ритм), с частотой от 1 до 4 Гц;
- Тета-ритм (θ -ритм), с частотой от 4 до 8 Гц;
- Альфа-ритм (α -ритм), с частотой от 8 до 14 Гц;
- Бета-ритм (β -ритм), с частотой от 14 до 30 Гц;
- Гамма-ритм (γ -ритм), с частотой от 30 Гц и выше.

При применении ЭЭГ-биомаркеров акцент делается в основном на амплитуде и мощности ритмов. Отправной точкой работы с данными ЭЭГ-исследования (не считая их предобработку, направленную на удаление артефактов, полосовую фильтрацию для выделения заданного окна частот и пр.) является применение к ним преобразования Фурье. С его помощью возможно получить представление сигнала в частотной области, в частности, получить зависимость амплитуды и мощности сигнала на заданной частоте. Значения этих характеристик, как это будет показано ниже, являются клинически значимыми для выявления маркеров стресса.

В наиболее широком смысле под вызванным потенциалом (ВП) понимается электрофизиологический ответ мозга на внешний стимул. При регистрации ЭЭГ в ответ на предъявление стимула полученный сигнал можно рассматривать как сумму двух составляющих: собственно ВП, возникающего в ответ на стимул, и шумового фоновый ЭЭГ-сигнала. В силу того, что амплитуда ВП обычно значительно меньше амплитуды фоновый ЭЭГ-сигнала, для их выделения применяют методику проведения большого количества испытаний со стимулами и усреднения по ним. При выполнении некоторых предположений о сигнале, возникающем в ответ на стимул (форма ВП не меняется от испытания к испытанию, фоновый ЭЭГ-сигнал представляет собой случайный процесс с гауссовым распределением), амплитуда шумового сигнала уменьшается в конкретное число раз, равное значению квадратного корня из количества испытаний. Основными параметрами, детектируемыми для ВП, являются его латентность (задержка относительно момента подачи стимула) и амплитуда (наибольшее значение сигнала ВП). Их изменение может указывать на соответствующую динамику физио-

логических процессов, лежащих в основе индуцирования ВП, и, таким образом, служить биомаркером (Yang, 2012).

В некотором смысле развитием идеи маркерной роли вызванных потенциалов можно считать метод ERD/ERS (связанная с событием десинхронизация/синхронизация). В то время как классические ВП могут быть рассмотрены как серии транзиторных (кратковременных) постсинаптических ответов пирамидных нейронов, запущенные специфическим стимулом, ERD/ERS могут быть представлены как генерируемые путём изменений в одном или нескольких параметрах, контролирующих осцилляции в нейронных сетях.

Принцип применения ERD/ERS схож с применением ВП и включает следующие шаги:

- разбиение ЭЭГ-записи на равные фрагменты согласно проводимым испытаниям;
- полосовую фильтрацию каждого фрагмента для выделения выбранной полосы частот;
- вычисление мощности ЭЭГ-сигнала;
- усреднение мощности по испытаниям.

Количественной мерой ERD/ERS является отношение мощности сигнала после предъявления стимула к мощности на некотором промежутке времени до предъявления стимула. Рассмотрение метода ERD/ERS детально представлено в работе Pfurtscheller (1999).

В рамках представленного к публикации систематического обзора основное внимание концентрируется на трех ключевых ЭЭГ-биомаркерах стресса, получивших широкое признание как наиболее информативных в контексте изучения стресса (Banis, 2014), а именно: медиально-фронтальной тета-активности, дельта-осцилляциях, асимметрии альфа-ритма лобных долей, а также на ряде биомаркеров, выявляемых методом ВП, (в том числе ERD/ERS): потенциалы N1, N2, P3, ERN (негативность, связанная с ошибкой), FRN (негативность, связанная с обратной связью).

Следует также отметить, что подавляющее большинство экспериментальных исследований стресса в лабораторных условиях нацелены на изучение влияния экспериментально вызванного стресса на когнитивные функции, в связи с чем преобладающим диагностическим инструментом в данном случае являются вызванные потенциалы, записываемые в условиях до и после воздействия стрессора.

Медиально-фронтальный тета-ритм как биомаркер стресса

Наиболее часто в современных исследованиях стресса объектом пристального изучения становится префронтальная кора (ПФК), изменения citoархитектоники которой вследствие хронического стресса, по мнению исследователей, детерминирует возникновение нейрокогнитивного дефицита.

Нейровизуализационные данные указывают на то, что вентрально расположенная субгenuальная (подколенная) область префронтальной коры (BA 25 или 25 поле по Бродману) претерпевает значительную потерю серого вещества при униполярной и биполярной депрессии (к тому же отмечается уменьшение количества глиальных клеток и снижение метаболизма глюкозы).

Медиальная ПФК (мПФК) вовлечена в оценку степени контролируемости стрессора. Когда воздействие стрессора находится под контролем (реальным или воображаемым), вызванная стрессором активация дорсального ядра шва (серотонинергическая система) тормозится вентральной областью медиальной ПФК. Глутаматергические проекции от вентральной мПФК через ГАМК-ергические нейроны в дорсальном ядре шва ингибируют высвобождение серотонина. Инактивация вентральной мПФК устраняет различие между контролируемым и неконтролируемым стрессом (McEwen, 2016).

Одной из основных особенностей тета-ритма, генерируемого в медиальной префронтальной коре, является его взаимосвязь не только с эмоциями, но и рядом других психических функций, например, рабочей памятью (увеличение мощности тета-активности положительно коррелирует с увеличением количества объектов, удерживаемых в памяти); с кодированием эпизодической памяти; с извлечением воспоминаний; с мониторингом действий; с обработкой информации об ошибках или рассогласовании, конфликте (Cavanagh, 2015). Неизбежным становится вопрос о том, лежит ли в основе реализации всех вышеобозначенных функций единый механизм или, как закономерно утверждает Pinner (2017), эти функции могут опираться на различные субдиапазоны тета-ритма. Однако на сегодняшний день не существует убедительных данных в пользу какой-либо из существующих гипотез.

Недавнее исследование, проведенное М. Гертнер с соавт., убедительно продемонстрировало снижение мощности тета-ритма в префронтальной коре в ситуации стресса во время выполнения задания на рабочую память. Одной из предложенных интерпретаций роли тета-ритма во время выполнения когнитивных заданий является то, что активность мозга на частотах 4–7,5 Гц представляет собой механизм, посредством которого информация рабочей памяти «защищается» от влияния нерелевантных заданию стимулов, т. е. дистракторов (Gärtner, 2015). Некоторые авторы рассматривают фронтальный тета-ритм как биомаркер интактных исполнительных функций, реализуемых префронтальной корой (Cavanagh, 2015).

Однако следует помнить, что стресс одновременно способствует рекрутированию хорошо выученных, не требующих участия сознания автоматизированных навыков, предоставляющих возможность быстрого ответа и значительной экономии когнитивных ресурсов при столкновении с «высокозатратными» ситуациями. Даже временное ухудшение извлечения информации из памяти под воздействием стрессора может быть выгодным и адаптивным, поскольку это способствует снижению потенциального влияния дистракторов и интерференции с формирующейся памятью (Schwabe, 2012).

В исследовании Л.И. Афтанас с соавт. установлено усиление тета-ERS (связанной с событием тета-синхронизации) на негативный стимул в области передних отделов правого полушария, при том, что для позитивных стимулов активация была обнаружена в симметричных отделах левого полушария (Aftanas, 2004).

Эти данные получили подтверждение на модели стресса с применением системы аффективных изображений (Weinberg, 2017). Максимальная мощность ERS была выражена в диапазоне 200–300 мс после предъявления аверсивного стимула. В области медленного бетаритма (13–24 Гц) выраженная ERS наблюдалась в период 300–600 мс. Аналогичным образом более выраженная ERS оказалась характерной для стимулов с негативной валентностью. В диапазоне высокочастотного бетаритма (25–30 Гц) негативный стимул вызывает более раннее появление ERS (120 мс против 260 мс – при нейтральном стимуле). Ранние компоненты тета-ритма были локализованы

билатерально в орбитофронтальной коре (ВА 11). Поздние компоненты были преимущественно локализованы в теменно-затылочных регионах коры (ВА 7, ВА 19) с большей их выраженностью в левом полушарии.

У пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) тета-активность проявлялась на ЭЭГ раньше, чем у испытуемых контрольной группы в ответ на воздействие негативного стимула (140 vs 260 мс). Несмотря на более раннее возникновение и на то, что осцилляции в тета-диапазоне были более widespread (менее локальны, как у контрольной группы), в своей топике они не достигали теменно-затылочных областей (Dunkley, 2015).

Такого рода результаты были подтверждены другими исследованиями, свидетельствующими о значительном снижении амплитуды тета-колебаний в затылочных отделах коры в диапазоне 420–480 мс. Также у пациентов с ПТСР отсутствовал модулирующий эффект тета-ритма относительно высокочастотного бета-ритма, что может являться отражением нарушенного механизма поведенческого ответа на эмоциональный стимул. Более того, проведение совместной регистрации ЭЭГ и фМРТ позволило обнаружить, что ранняя усиленная у пациентов с ПТСР фронтальная тета-активность сопровождалась усилением гемодинамического BOLD-ответа в амигдале, а также в орбитофронтальной коре и средней лобной извилине левого полушария (Dunkley, 2015).

Ранний вызванный эмоциогенным стимулом тета-ритм положительно коррелировал с увеличением высокочастотной бета-активности в задних сенсомоторных областях неокортекса, а также со снижением времени реакции в ответ на предъявление изображений с авersiveм контентом (Cavanagh, 2015).

Развитие реакции организма на стрессор характеризуется определенным временным и пространственным профилем активации распределенных нейрональных сетей и систем (Ulrich-Lai, 2009). Первая «волна» ответа на действие стрессора запускается активацией симпатической нервной системы, при этом ключевую роль играет нейромедиатор норадреналин (Sun, 2015).

У бодрствующих животных и человека норадренергические нейроны голубого пятна обладают разными паттернами активности:

медленночастотная (1–2 Гц) тоническая активность в состоянии спокойного и активного бодрствования, сменяющаяся высокочастотной (3–8 Гц) активностью в ответ на появление связанных со стрессорным событием сенсорных стимулов (Naegeli, 2017).

Исследование П. Мёрфи с соавт. демонстрирует возможность диссоциации тонического и фазического компонентов норадренергических нейронов ствола мозга с использованием неинвазивных методов диагностики. В цитируемом исследовании сконцентрировано внимание на изучении двух потенциальных биомаркеров: диаметр зрачка, исследуемый при помощи пупилометрии и потенциал РЗ, регистрируемый с использованием электроэнцефалографии (Murphy, 2011). Результаты исследования свидетельствуют в пользу возможности рассматривать диаметр зрачка в качестве индикатора тонической норадренергической активности, а волну РЗ – в качестве электрофизиологического биомаркера фазической активности нейронов голубого пятна. Однако в качестве альтернативной интерпретации полученных данных может выступать представление о комбинации различных режимов обработки информации, представленных в каждом из электрофизиологических сигналов, не сводя объяснение к прямому и однозначному сопоставлению электрофизиологического биомаркера и сложноорганизованных модусов обработки информации (one-to-one mapping) (Murphy, 2011).

Дельта-активность и стресс

Не менее значимым является участие дофамина в формировании адаптивного сладающего поведения. Исследования роли мезолимбической дофаминергической подсистемы в ответ на стресс, в целом, не получили до сих пор значительного развития. Это может быть связано, например, со строгой ассоциацией между мезолимбическим дофаминергическим трактом и системой вознаграждения (положительного подкрепления), а также поисковой активностью в целом (Pornpatananangkul, 2016). В связи с этим казалось бы странным вовлечение дофамина (ДА) в реакции ответа на стрессор, обычно связывающегося с авersiveм стимуляцией и избеганием. Результаты проведенных исследований указывают на то, что флуктуации тонического уровня дофамина в прилежащем ядре имеют в качестве своей роли поддержание различных

копинг-стратегий в стрессовых ситуациях (Baratta, 2013).

Было также предположено, что кратковременные и топографически ограниченные фазические изменения дофаминергической активности хорошо подходят для решения задач ассоциативного обучения, в то время как медленные изменения экстраинаптических концентраций тонического ДА наилучшим образом способствуют обработке эмоционально-мотивационных составляющих текущего состояния (Cavanagh, 2011).

Наиболее цитируемые исследования показывают, что электроэнцефалографическим биомаркером систем положительного подкрепления (reward system) могут являться характеристики дельта-активности в диапазоне 0,5–3,5 Гц (Cavanagh, 2011). Так, последние по времени публикации экспериментальные работы указывают на тесную связь между дельта-осцилляциями и ошибкой предсказания награды (в рамках доминирующей теории о работе дофаминергической системы), а также о взаимосвязи с базовыми гомеостатическими и мотивационными процессами (Knyazev, 2012). Дельта-бета кросс-частотное связывание, предположительно отражающее механизм взаимодействия субкортикальных и кортикальных структур, рассматривается как вероятный биомаркер для диагностики социальных тревожных расстройств. В ситуациях стресса, которые являются анксиогенными *per se* (т. е. сами по себе), наблюдается усиление взаимодействия в рамках частотных диапазонов этих ритмов (Harrewijn, 2016).

Альфа-ритм и его роль в формировании стресс-ответа

Альфа-ритм является самым хорошо исследованным ЭЭГ-ритмом, отражая тот факт, что именно альфа-ритм (описанный основателем метода ЭЭГ Г. Бергером) был открыт более 80 лет назад как первый среди всех остальных ритмов мозга. В течение длительного периода времени альфа-активность прочно ассоциировалась с обработкой зрительной информации, что представляется разумным с учетом топографической локализации активности и выраженной модуляции при открывании/закрывании глаз. В некоторых теориях приводится попытка обосновать связь между альфа-ритмом и извлечением воспоминаний из долговременной памяти, в других (Bazanov, 2014) делается акцент на ингиби-

рующей роли альфа-осцилляций (например, на блокировании активной обработки информации в первичных сенсорных областях мозга, о чем свидетельствует наличие целого семейства сенсорно-специфичных ритмов, функционирующих в альфа-диапазоне).

Одним из перспективных биомаркеров стресса в диапазоне частот 8–13 Гц может стать фронтальная асимметрия альфа-ритма (Palmiero, 2017).

Настоящий обзор не включает подробный анализ существующих теорий, объясняющих подобный паттерн асимметрии ЭЭГ-ритма в полушарной активации, а для более детальной информации можно обратиться к другим источникам (Smith, 2017). Усиление левополушарной активности в научной литературе связывается с эмоциями, отражающими активность системы приближения (approach system). Наоборот, усиление правополушарной активности связывают с негативными эмоциями, отражающими работу системы избегания (avoidance system).

Таким образом, гипоактивация левой фронтальной доли может являться фактором индивидуальной предрасположенности для повышенной реактивности в отношении аверсивных стимулов, что, в свою очередь, может быть связано с повышенным риском формирования тревожных расстройств и депрессии (Palmiero, 2017).

Другим возможным биомаркером стресса в том же альфа-диапазоне может считаться индивидуальная частота альфа-ритма, являющаяся показателем когнитивного функционирования в ситуации стресса (Fumoto, 2004). Однако к настоящему моменту отсутствуют экспериментальные данные, убедительно доказывающие взаимосвязь индивидуальной частоты альфа-ритма и процессов аффективной регуляции. В отдельных публикациях приводятся данные в пользу того, что ослабление тревоги у испытуемых в ходе эксперимента было ассоциировано с градуальным ослаблением альфа-активности в диапазоне её низких частот (8–10 Гц) и усилением мощности альфа-осцилляций в диапазоне 10–13 Гц (Fumoto, 2004). Другие экспериментальные данные также указывают на положительную корреляцию между антидепрессивным эффектом кетамина и увеличением индивидуальной частоты альфа-ритма (Tsuda, 2007).

Обнаруживаются экспериментальные работы, в которых в качестве электроэнцефало-

графического биомаркера рассматривались не характеристики отдельно взятого ритма, а их взаимосвязь, обозначаемая в таких работах как соотношение показателей мощности двух ритмов⁵.

Так, Н. Хэмид с соавт. обнаружили, что высокие показатели по шкалам субъективной оценки стресса коррелируют с более низким соотношением активности правого и левого полушарий в диапазоне альфа- и бета-ритмов. Результаты экспериментов П. Путмана с коллегами выявили сильную положительную корреляцию между соотношением мощности тета- и бета-ритмов (*theta/beta ratio*) и уязвимости к более выраженным проявлениям тревоги в заданиях с когнитивной нагрузкой (Putman, 2014).

Стартл-рефлекс и вызванные потенциалы

Стартл-рефлекс – надежный психофизиологический показатель активации системы дефензивного поведения в ответ на стрессор (Sege, 2014). Основные области головного мозга, вовлеченные в генерацию стартл-реакции, во многом перекрываются с теми областями, которые, по данным нейровизуализации, традиционно демонстрируют усиление активности относительно контрольных условий у испытуемых в ситуации лабораторного стресса (Nelson, 2015).

Выявляемый в ответ на стартл-реакции вызванный (в данном случае – связанный с событием) потенциал N1, имеющий максимум значений на фронтальных отведениях с латентностью пика около 100 мс, отражает ранние этапы сенсорной обработки входящей информации. В частности, в выполненном Nelson (2015) экспериментальном исследовании установлено достоверное увеличение амплитуды потенциала N1 в условиях демонстрации испытуемым изображений с аверсивным/негативным содержанием, наблюдаемое в сравнении с предъявлением эмоционально нейтральных или оцениваемых как имеющие положительную валентность изображений.

⁵ При этом описание и характеристика взаимосвязи двух ритмов зачастую не ограничиваются соотношением их мощностей. Для этого могут быть использованы различные варианты кросс-частотного связывания, например, фазовая синхронизация.

Использование нового протокола NPU-threat⁶ для диссоциации ситуаций страха и тревоги, часто неразделяемых или используемых в теории и эксперименте как взаимозаменяемые, позволяет показать различия в обработке информации о предсказуемой и непредсказуемой типах аверсивных стимулов.

Показано, что амплитуда потенциала P3 в ситуациях предъявления как предсказуемого, так и не предсказуемого стимулов (*predictable* и *unpredictable*) была снижена относительно данных, полученных для условий без предъявления угрожающих стимулов (Nelson, 2015). Вместе с тем, амплитуда N1 была более выраженной в условиях подачи непредсказуемого стимула, чем в ситуации предъявления предсказуемого стимула. Усиление N1, согласно имеющимся данным (Sänger, 2014), может отражать компонент процесса внимания, который избирательно настраивает первичные сенсорные области для облегчения обработки информации. Предсказуемость стимула (в контексте проведенного эксперимента) выражается в наличии непродолжительного сигнала (*cue*), предшествующего появлению аверсивного стимула (удара током) в сравнении с отсутствием такого предупредительного сигнала в ситуации с непредсказуемым стрессором. Следует указать на исключительно высокую перспективность использования данного протокола для индуцирования стресса в лабораторных условиях с изучением его электроэнцефалографических коррелятов в связи с его высоким стрессогенным эффектом.

В многочисленных экспериментах с использованием фМРТ-визуализации в ситуации вызванного стресса показано, что одной из областей мозга с наиболее выраженной постстрессовой активацией (регистрируемой относительно значений фоновой активности) является передняя поясная кора (АСС, от англ. *anterior cingulate cortex*). При этом активация передней поясной коры положительно коррелирует с неконтролируемостью стрессора. Так, Дж. Кэвана и Дж. Аллен в серии экспериментов изучали индивидуальные различия испытуемых в стресс-реактивности и тесно связанным с этим, функционированием поясной коры. В качестве объективного показателя, напрямую отражающего активность

⁶ Подробное описание протокола приводится в публикации Schmitz (2012).

АСС, было предложено использовать негативность, связанную с ошибкой (error-related negativity, ERN), регистрирующейся с помощью ЭЭГ примерно спустя 80 мс после ошибки (ошибочного моторного ответа). Такой связанный с событием потенциал, согласно доминирующим теориям работы АСС, отражает активность системы мониторинга действий, которая использует сигнал об ошибке, конфликте или наказании для того, чтобы адаптироваться к новым условиям окружающей среды. Таким образом, амплитуда ERN может являться биомаркером стресса, специфически отражая активность передней поясной коры (Cavanagh, 2015).

Другие концепции (например, теория адаптивного контроля) связывают медиальную поясную кору с процессами контроля, которые оптимизируют поведенческий ответ организма в ситуации действия стрессоров, т. е. ситуация высокой неопределенности относительно выбора нужной модели поведения в текущих условиях. Эта теория постулирует, что тревога и негативный аффект вовлекают в работу те же самые структуры и функциональные сети мозга, которые участвуют в реализации когнитивных функций. Такого рода данные хорошо согласуются с имеющимися результатами экспериментов относительно участия фронтального тета-ритма как в механизмах обработки эмоций, так и в регуляции более сложных когнитивных процессов (Narayanan, 2013).

В контексте вышеизложенного, текущее состояние активности медиальной цингулярной (поясной) коры может находить своё отражение в целом ряде регистрируемых вызванных потенциалов и потенциалов, связанных с событиями. Существующие данные указывают на вовлечение этого региона коры головного мозга в решение задач с «конфликтными условиями», что отражается в модулировании негативного потенциала N1 с латентностью пика около 300 мс.

Заключение

Несколько десятилетий назад электроэнцефалография рассматривалась как неинвазивный метод диагностики лишь довольно грубых нарушений структуры и деятельности мозга, либо позволяющий выявить выраженные различия в электрофизиологических паттернах различных функциональных состояний, например, состояний сна и бодрствования, а также ритмов их смены. Однако в про-

цессе непрерывного совершенствования инструментальных методов в нейронауках претерпели существенные изменения как технологии записи сигнала, так и методы анализа полученных данных. Это позволило рассматривать электроэнцефалографию в качестве одного из ведущих и сохраняющих свою информативность методов нейровизуализации.

Совершенствование методов исследования активности мозга в нейронауке позволяет обратиться, в том числе, к решению вопросов смежных дисциплин, одной из которых является проблема стресса. Будучи глобальной по своему содержанию и выступающей в качестве объекта исследования сразу нескольких научных дисциплин, эта проблема требует разделения на более частные и конкретные составляющие. В настоящем опубликованном обзоре были описаны, с одной стороны, наиболее часто используемые современные экспериментальные протоколы для индуцирования инструментально регистрируемого стресса в лабораторных условиях и, с другой стороны, выделены основные электроэнцефалографические показатели, характеризующие активность нейронных сетей, вовлеченных в формирование единого поведенческого ответа организма на воздействие стрессора.

Было показано, что в качестве биомаркеров могут использоваться как характеристики отдельных ЭЭГ-ритмов (дельта-, тета-, альфа-, бета-активность), соотношения их мощностей (тета/бета), так и вызванные потенциалы, демонстрирующие выраженные отличия в ситуации стресса по сравнению с фоновой активностью как на ранних этапах (обработка входящей сенсорной информации, например, показатель N1), так и в более поздние периоды (в частности, на «когнитивных» этапах, например, показатель P3).

Остаются открытыми и экспериментально неисследованными вопросы о минимальном (необходимом и достаточном) количестве биомаркеров, однозначно и надежно свидетельствующем о наличии стресса или отражающем те или иные последствия такого стресса (дистресса).

Аналогичным образом в научной литературе практически отсутствуют исследования изменений в гамма-диапазоне, регистрируемых в ситуации стресса. Отчасти это может быть объяснено трудностями записи высокочастотной активности с помощью традиционных средств электроэнцефалографии в связи с тем, что, во-

Библиографические обзоры

первых, миографические артефакты при съеме ЭЭГ-данных накладываются на собственно нейрональную гамма-активность, и, во-вторых, с тем, что высокочастотная гамма-активность (особенно диапазон быстроволнового гамма-ритма) имеет низкую амплитуду.

Необходимо отметить, что использование ЭЭГ-биомаркеров для диагностики стресса и стресс-индуцированных реакций и состояний не лишено недостатков. Так, в качестве примера следует заметить, что полученные данные могут значительно отличаться при использовании разных референтных отведений разными исследователями, полученными с помощью технически принципиально различающихся аппаратно-программных комплексов. Как следствие, может оказаться невозможным прямое сопоставление результатов, полученных различными исследовательскими коллективами (проблема, известная в науке как «кризис воспроизводимости результатов научных исследований»). Вместе с тем представленные в публикации принципы формирования протоколов исследования,

информативные (в отношении проблемы изучения отклика на экспериментально индуцированный стресс) характеристики электрофизиологической активности головного мозга и их сопряженность с деятельностью конкретных локально оформленных структур головного мозга позволяет сформировать достаточно объективные, доступные адекватному транслированию и непротиворечащие имеющимся данным алгоритмы лабораторного энцефалографического исследования экспериментально вызванного стресса. При этом одной из важнейших сопутствующих задач является решение проблемы этической экспертизы возможности проведения такого рода экспериментальных исследований с целью защиты прав, интересов и здоровья участников этих исследований.

Статья выполнена за счет субсидии на финансовое обеспечение выполнения базовой части государственного задания (фундаментальное научное исследование) по договору № 19.8259.2017/БЧ.

Литература/References

1. Aftanas L.I., Reva N.V., Varlamov A.A., Pavlov S.V., Makhnev V.P. Analysis of evoked EEG synchronization and desynchronization in conditions of emotional activation in humans: temporal and topographic characteristics. *Neuroscience and behavioral physiology*, 2004, no. 8, pp. 859–867. DOI: <https://doi.org/10.1023/B:NEAB.0000038139.39812.eb>.
2. Antov M.I., Melicherova U., Stockhorst U. Cold pressor test improves fear extinction in healthy men. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, no. 54, pp. 54–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.009>
3. Banis C., Geerlings L., Lorist M.M. Acute Stress Modulates Feedback Processing in Men and Women: Differential Effects on the Feedback-Related Negativity and Theta and Beta Power. *PLOS One*, 2014, no. 4, pp. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095690>
4. Baratta M.V., Rozeske R.R., Maier S.F. Understanding stress resilience. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 2013, no. 7, pp. 1–2. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00158>
5. Bazanova O.M., Vernon D. Interpreting EEG alpha activity. *Neuroscience and Biobehavioral reviews*, 2014, no. 44, pp. 94–110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.05.007>
6. Boto E., Meyer S.S., Shah V., Alem O., Knappe S. et al. A new generation of magnetoencephalography: Room temperature measurements using optically-pumped magnetometers. *NeuroImage*, 2017, no. 149, pp. 404–414. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.034>
7. Calcia M.A., Bonsall D.R., Bloomfield P.S., Selvaraj S., Barichello T., Howes O.D. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology*, 2016, no. 9, pp. 1637–1650. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4218-9>
8. Cavanagh J.F., Shackman A.J. Frontal Midline Theta Reflects Anxiety and Cognitive Control: Meta-Analytic Evidence. *Journal of physiology-Paris*, 2015, no. 109, pp. 3–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2014.04.003>
9. Cavanagh J.F., Frank M.J., Allen J.J.B. Social stress reactivity alters reward and punishment learning. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2011, no. 6, pp. 311–320. DOI: <https://doi.org/10.1093/scan/nsq041>
10. Cohen M.X. Where Does EEG Come From and What Does It Mean? *Trends in Neurosciences*, 2017, no. 4, pp. 208–218. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.004>

11. Dunkley B.T., Sedge P.A., Doesburg S.M., Grodecki R.J., Jetly R. et al. Theta, mental flexibility, and post-traumatic stress disorder: connecting in the parietal cortex. *PLOS One*, 2015, no. 4, pp. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123541>
12. Fingelkurts A.A. Altered structure of dynamic electroencephalogram oscillatory pattern in major depression. *Biological Psychiatry*, 2015, no. 12, pp. 1050–1060. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.011>
13. Fontenelle L.F., Mendlowicz M.V., Ribeiro P., Piedade R.A., Versiani M. Low-resolution electromagnetic tomography and treatment response in obsessive–compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2006, no. 9, pp. 89–94. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145705005584>
14. Fumoto M., Sato-Suzuki I., Seki Y., Mohri Y., Arita H. Appearance of high-frequency alpha band with disappearance of low-frequency alpha band in EEG is produced during voluntary abdominal breathing in an eyes-closed condition. *Neuroscience research*, 2004, no. 3, pp. 307–317. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.08.005>
15. Gärtner M., Grimm S., Bajbouj M. Frontal midline theta oscillations during mental arithmetic: effect of stress. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2015, no. 9, pp. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00096>
16. Gruzelier J.H. EEG-neurofeedback for optimising performance. I: a review of cognitive and affective outcome in healthy participants. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2014, no. 44, pp. 124–141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.09.015>
17. Güntekin B., Basar E. A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures. *Neuropsychologia*, 2014, no. 58, pp. 33–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.03.014>
18. Harrewijn A., Van der Molen M.J.W., Westenberg P.M. Putative EEG measures of social anxiety: Comparing frontal alpha asymmetry and delta–beta cross-frequency correlation. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 2016, no. 6, pp. 1086–1098. DOI: <https://doi.org/10.3758/s13415-016-0455-y>
19. Jeste S.S., Frohlich J., Loo S.K. Electrophysiological biomarkers of diagnosis and outcome in neurodevelopmental disorders. *Current opinion in neurology*, 2015, no. 28, pp. 110–116. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000181>
20. Knyazev G.G. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2012, no. 36, pp. 677–695. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.10.002>
21. Koolhaas J.M., Bartolomucci A., Buwalda B., de Boer S.F., Korte S.M. et al. Stress revisited: a critical evaluation of stress concept. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2011, no. 5, pp. 1291–1301. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.003>
22. Kurdi B., Lozano S., Banaji M.R. Introducing the Open Affective Standardized Image Set (OASIS). *Behavioral research methods*, 2017, no. 49, pp. 457–470. DOI: <https://doi.org/10.3758/s13428-016-0715-3>
23. Libkuman T.M., Otani H., Kern R., Viger S.G., Novak N. Multidimensional normative ratings for the International Affective Picture System. *Behavioral research methods*, 2007, no. 39, pp. 326–334. DOI: <https://doi.org/10.3758/BF03193164>
24. Liu Q., Farahibozorg S., Porcaro C., Wenderoth N., Mantini D. Detecting large-scale networks in the human brain using high-density electroencephalography. *Human Brain Mapping*, 2017, no. 9, pp. 4631–4643. DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.23688>
25. Maras P.M., Baram T.Z. Sculpting the hippocampus from within: stress, spines and CRH. *Trends in neuroscience*, 2012, no. 5, pp. 315–324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.01.005>
26. Marchewka A., Zurawski L., Jednorog K., Grabowska A. The Nencki Affective Picture System (NAPS): introduction to a novel, standardized, wide-range, high-quality, realistic picture database. *Behavioral research methods*, 2014, no. 46, pp. 596–610. DOI: <https://doi.org/10.3758/s13428-013-0379-1>
27. McEwen B.S., Nasca C., Gray J.D. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 2016, no. 1, pp. 3–23. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>

28. Menard C., Pfau M.L., Hodes G.E., Russo S.J. Immune and neuroendocrine mechanisms of stress vulnerability and resilience. *Neuropsychopharmacology*, 2017, no. 1, pp. 62–80. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2016.90>
29. Murphy P.R., Robertson I.H., Balsters J.H., Connell R.G. O' Pupillometry and P3 index the locus coeruleus – noradrenergic arousal function in humans. *Psychophysiology*, 2011, no. 6, pp. 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01226.x>
30. Naegeli C., Zeffiro T., Piccirelli M., Jaillard A., Weilenmann A. Locus Coeruleus Activity Mediates Hyper-Responsiveness in Posttraumatic Stress Disorder. *Biological psychiatry*, 2017, no. 17, pp. 31940–31946.
31. Narayanan N.S., Cavanagh J.F., Frank M.J., Laubach M. Common medial frontal mechanisms of adaptive control in humans and rodents. *Nature Neuroscience*, 2013, no. 12, pp. 1888–1895. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.3549>
32. Nelson B.D., Hodges A., Hajcak G., Shankman S.A. Anxiety sensitivity and the anticipation of predictable and unpredictable threat: Evidence from the startle response and event-related potentials. *Journal of Anxiety Disorders*, 2015, no. 33, pp. 62–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.05.003>
33. Nelson B.D., Hajcak G., Shankman S.A. Event-related potentials to acoustic startle probes during the anticipation of predictable and unpredictable threat. *Psychophysiology*, 2015, no. 7, pp. 887–894. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyp.12418>
34. Palmiero M., Piccardi L. Frontal EEG Asymmetry of Mood: A Mini-Review. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2017, no. 11, pp. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00224>
35. Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 1999, no. 11, pp. 1842–1857. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00141-8)
36. Pinner J.F.L., Cavanagh J.F. Frontal theta accounts for individual differences in the cost of conflict on decision making. *Brain Research*, 2017, no. 10, pp. 73–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.07.026>
37. Poil S.S., de Haan W., van der Flier W.M., Mansvelde H.D., Scheltens P. et al. Integrative EEG biomarkers predict progression to Alzheimer's disease at the MCI stage. *Frontiers in aging neuroscience*, 2013, no. 5, pp. 1–12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00058>
38. Pornpattananangkul N., Nusslock R. Willing to wait: Elevated reward-processing EEG activity associated with a greater preference for larger-but-delayed rewards. *Neuropsychologia*, 2016, no. 91, pp. 141–162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.07.037>
39. Putman P., Verkuil B., Arias-Garcia E., Pantazi I., van Schie C. EEG theta/beta ratio as a potential biomarker for attentional control and resilience against deleterious effects of stress on attention. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 2014, no. 14, pp. 782–791. DOI: <https://doi.org/10.3758/s13415-013-0238-7>
40. Quaedflieg C.W.E.M., Meyer T., Smeets T. The imaging Maastricht Acute Stress Test (iMAST): A neuroimaging compatible psychophysiological stressor. *Psychophysiology*, 2013, no. 50, pp. 758–766. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyp.12058>
41. Rhudy J.L., Meagher M.W. Noise stress and human pain thresholds: divergent effects in men and women. *Journal of Pain*, 2001, no. 2, pp. 57–64. DOI: <https://doi.org/10.1054/jpai.2000.19947>
42. Sanger J., Bechtold L., Schoofs D., Blaszkewicz M., Wascher E. The influence of acute stress on attention mechanisms and its electrophysiological correlates. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2014, no. 8, pp. 1–13.
43. Sege C.T., Bradley M.M., Lang P.J. Startle modulation during emotional anticipation and perception. *Psychophysiology*, 2014, no. 10, pp. 977–981. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyp.12244>
44. Schmitz A., Grillon C. Assessing fear and anxiety in humans using the threat of predictable and unpredictable aversive events (the NPU-threat test). *Nature Protocols*. 2012, no. 3, pp. 527–532. DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.001>
45. Schneiderman N., Ironson G., Siegel S.D. Stress and health: psychological, behavioral and biological determinants. *Annual reviews in clinical psychology*, 2005, no. 1, pp. 607–628. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141>

46. Schwabe L., Joëls M., Roozendaal B., Wolf O.T. Stress effect on memory: an update and integration. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 2012, no. 36, pp. 1740–1749. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.07.002>
47. Shafi M.M., Brandon Westover M., Oberman L., Cash S.S., Pascual-Leone A. Modulation of EEG functional connectivity networks in subjects undergoing repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain topography*, 2014, no. 1, pp. 172–191. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10548-013-0277-y>
48. Shankman S.A., Gorka S.M. Psychopathology research in the RDoC era: Unanswered questions and the importance of the psychophysiological unit of analysis. *International journal of psychophysiology*, 2015, no. 98, pp. 330–337. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.01.001>
49. Shiban Y., Dieme J., Brandl S., Zack R., Mühlberger A., Wüst S. Trier social stress test in vivo and in virtual reality: Dissociation of response domains. *International Journal of Psychophysiology*, 2016, no. 110, pp. 47–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.10.008>
50. Shim M., Im C.H., Lee S.H. Disrupted cortical brain network in post-traumatic stress disorder patients: a resting-state electroencephalographic study. *Translational Psychiatry*, 2017, no. 9, pp. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/tp.2017.200>
51. Smith E.E., Reznik S.J., Stewart J.L., Allen J.J.B. Assessing and conceptualizing frontal EEG asymmetry: An updated primer on recording, processing, analyzing, and interpreting frontal alpha asymmetry. *International Journal of Psychophysiology*, 2017, no. 111, pp. 98–114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.11.005>
52. Spronk D., Arns M., Barnett K.J., Cooper N.J., Gordon E. An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: A pilot study. *Journal of Affective Disorders*, 2011, no. 128, pp. 41–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.021>
53. Staljanssens W., Strobbe G., Van Holen R., Keereman V., Gadeyne S. et al. EEG source connectivity to localize the seizure onset zone in patients with drug resistant epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, 2017, no. 16, pp. 689–698. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.09.011>
54. Sun Y., Hant S., Sah P. Norepinephrine and corticotropin-releasing hormone: partners in the neural circuits that underpin stress and anxiety. *Neuron*, 2015, no. 3, pp. 468–470. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.022>
55. Takahashi T., Cho R.Y., Mizuno T., Kikuchi M., Murata T. et al. Antipsychotics reverse abnormal EEG complexity in drug-naïve schizophrenia: A multiscale entropy analysis. *NeuroImage*, 2010, no. 51, pp. 173–182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.009>
56. Thul A., Lechinger J., Donis J., Michitsch G., Pichler G., Kochs E.F. EEG entropy measures indicate decrease of cortical information processing in Disorders of Consciousness. *Clinical Neurophysiology*, 2016, no. 2, pp. 1419–1427. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.07.039>
57. Tsuda N., Hayashi K., Hagihira S., Sawa T. Ketamine, an NMDA-antagonist, increases the oscillatory frequencies of alpha-peaks on the electroencephalographic power spectrum. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2007, no. 4, pp. 472–481. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.01246.x>
58. Ulrich-Lai Y.M., Neural regulation of endocrine and autonomic stress response. *Nature reviews neuroscience*, 2009, no. 6, pp. 397–409. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn2647>
59. Vickers K., Jafarpour S., Mofidi A., Rafat B., Woznica A. The 35% carbon dioxide test in stress and panic research: Overview of effects and integration of findings. *Clinical Psychology Review*, 2012, no. 32, pp. 153–164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.12.004>
60. Weinberg A., Sandre A. Distinct associations between low positive affect, panic, and neural responses to reward and threat during late stages of affective picture processing. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2017. (in press). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.09.013>
61. Werff S.J., van der Berg S.M., Pannekoek J.N., Elzinga B.M., van der Wee N.J. Neuroimaging resilience to stress: a review. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2013, no. 7, pp. 1–14.
62. Yang J., Guan L., Hou Y., Yang Y. The time course of psychological stress as revealed by event-related potentials. *Neuroscience Letters*, 2012, no. 530, pp. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.09.042>
63. Yi L., Xiao-ping L., Xian-hong L., Jing-qi L., Wen-wei Y. et al. Mapping Brain Injury with Symmetrical-channels' EEG Signal Analysis – A Pilot Study. *Scientific reports*, 2014, no. 4, pp. 1–7.

Библиографические обзоры

64. Zappasod F., Olejarczyk E., Marzetti L., Assenza G., Pizzella V., Tecchio F. Fractal Dimension of EEG Activity Senses Neuronal Impairment in Acute Stroke. *PLOS One*, 2014, no. 6, pp. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100199>

65. Zunhammer M., Eberle H., Eichhammer P., Busch V. Somatic symptoms evoked by exam stress in university students: the role of alexithymia, neuroticism, anxiety and depression. *PLOS One*, 2013, no. 12, pp. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084911>

Пашков Антон Алексеевич, аспирант, кафедра клинической психологии, Южно-Уральский государственный университет (Челябинск), pashkov-anton@mail.ru. ORCID – 0000-0002-2403-3136

Дахтин Иван Сергеевич, аспирант, кафедра «Системы автоматического управления», Южно-Уральский государственный университет (Челябинск), dahtinis@mail.ru. ORCID – 0000-0003-1667-9006

Харисова Надежда Сагитьяновна, аспирант, кафедра клинической психологии, Южно-Уральский государственный университет (Челябинск), nadya.kharisova@gmail.com

Поступила в редакцию 29 сентября 2017 г.

DOI: 10.14529/psy170407

ELECTROENCEPHALOGRAPHIC BIOMARKERS OF EXPERIMENTALLY INDUCED STRESS

A.A. Pashkov, pashkov-anton@mail.ru

I.S. Dakhtin, dahtinis@mail.ru

N.S. Kharisova, nadya.kharisova@gmail.com

South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation

The results of the analysis of psychophysiological studies published abroad on the use of electroencephalographic (EEG) indicators as objective and reliable biomarkers of stress experimentally induced in subjects under laboratory conditions are presented. The main experimental protocols used to induce stress in healthy subjects are described. Based on the analysis of the published works, the main electroencephalographic stress biomarkers are highlighted and detailed possible perspectives of the use of these markers in clinical practice for the diagnosis of mental disorders and the formation of a group of targets for study under experimental conditions and therapy are presented.

Principal limitations for using electroencephalographic biomarkers as the main diagnostic tool in fundamental scientific and applied research are analyzed. Some ideas about the prospects of further use of EEG data for studying the phenomenon of stress is given. It was shown that EEG and biomarkers of evoked potentials (EP biomarkers), along with clinical (neuroendocrine, immune, etc.) biomarkers and biomarkers obtained by using other methods of neuroimaging (positron emission tomography, PET and functional magnetic resonance imaging tomography, fMRI) are an informative tool for diagnosing stress and its consequences.

Keywords: stress, encephalography, biomarkers.

The work was supported by the research grant for the implementation of the basic part of the government contract according to the project No. 19.8259.2017/БЧ.

Received 29 September 2017

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Пашков, А.А. Электроэнцефалографические биомаркеры экспериментально индуцированного стресса / А.А. Пашков, И.С. Дахтин, Н.С. Харисова // Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология». – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 68–82. DOI: 10.14529/psy170407

FOR CITATION

Pashkov A.A., Dakhtin I.S., Kharisova N.S. Electroencephalographic Biomarkers of Experimentally Induced Stress. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Psychology*. 2017, vol. 10, no. 4, pp. 68–82. (in Russ.). DOI: 10.14529/psy170407