

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

*На правах рукописи*

**НОВИКОВА ЕВГЕНИЯ СЕРГЕЕВНА**

**НЕЙРОТРЕНИНГ МЕТОДОМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ  
У БОЛЬНЫХ С РАННЕЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ**

3.1.24. Неврология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

Добрынина Л.А.

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1. Церебральная микроангиопатия, ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска: определение, факторы риска, основные патогенетические механизмы. ....	11
1.2. Влияние стресса и психосоциальных факторов на развитие цереброваскулярных заболеваний. ....	13
1.3. Ранняя церебральная микроангиопатия: клинико–нейровизуализационные критерии, нейропсихологический и когнитивный профиль, изменения электроэнцефалограммы. ....	20
1.4. Методика биологической обратной связи: история метода, виды нейротренинга, применение в коррекции психоэмоциональных и когнитивных изменений .....	29
1.4.1. Нейротренинг методом биологической обратной связи по альфа-частотам. ....	34
1.4.2. Нейротренинг методом биологической обратной связи по инфранизким частотам .....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....	41
2.1. Общая характеристика пациентов с ранней церебральной микроангиопатией и контрольной группы. ....	41
2.2. Протокол исследования. ....	42
2.3. Когнитивное и психоэмоциональное тестирование. ....	43
2.4. Проведение электроэнцефалографического исследования .....	47
2.5. Методика проведения сеансов биологической обратной связи .....	48
2.6. Статистическая обработка данных. ....	50

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....	51
3.1. Общая, клиническая и нейровизуализационная характеристика пациентов с ранней церебральной микроангиопатией и контрольной группы .....	51
3.2. Динамика показателей когнитивного тестирования в группах нейротренинга методом биологической обратной связи. ....	58
3.3. Динамика показателей психоэмоционального тестирования в группах нейротренинга методом биологической обратной связи. ....	62
3.4. Динамика мощности ритмов электроэнцефалограммы при разных видах нейротренинга методом биологической обратной связи .....	66
3.5. Корреляции мощности альфа-ритма в затылочных отделах с результатами когнитивного и психоэмоционального тестирований при разных видах нейротренинга .....	68
3.6. Корреляции результатов когнитивного и психоэмоционального тестирований после разных видов нейротренинга .....	71
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. ....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	87
ВЫВОДЫ .....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. ....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	94
ПРИЛОЖЕНИЯ. ...	119

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Церебральная микроангиопатия (ЦМА), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является распространенным цереброваскулярным заболеванием, вносящим серьезный вклад в инвалидизацию, смертность и снижение качества жизни населения (Парфенов В.А., 2017; Norrving B., 2008; Gorelick P. et al., 2011; Azarpazhooh M. R. et al., 2018; Smith E.E., Beaudin A.E., 2018). Особую актуальность в снижении нагрузки заболеванием имеет изучение иницирующих ее развитие механизмов и разработка на этой основе методов профилактики.

В последние годы обозначена актуальность изучения роли психосоциальных факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (Neylon A. et al., 2013; Greaney J.L. et al., 2020). Доказано, что эмоциональная регуляция опосредует связь между хроническим стрессом и сердечно-сосудистым риском (Roy R. et al., 2018).

Проведенное в ФГБНУ «Научный центр неврологии» исследование по уточнению сосудистых факторов риска, клинических и нейровизуализационных признаков у лиц трудоспособного возраста установило, что у пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией (АГ) выявляются субклиническая депрессия, тревога и отклонения в запоминании функционально связанные с микроструктурными изменениями в лимбической системе и ведущим МРТ-признаком ЦМА – гиперинтенсивностью белого вещества (ГИБВ) (Добрынина Л.А. и др., 2016а; Гнедовская Е.В., 2021). Это позволило авторам предположить значение в развитии ранней АГ и психоэмоциональных изменений общих, признанных для обоих состояний механизмов – стресс-индуцированных процессов (Добрынина Л.А. и др., 2016b). Позже, на этой же группе пациентов, данное предположение было подтверждено одновременной связью показателей крови, ассоциированных с хроническим стрессом, с выраженностью сосудистых факторов риска и циркулирующими маркерами повреждения и ремоделирования сосудистой стенки (Добрынина Л.А. и др., 2018а). Кроме того, проведенное нами

пилотное исследование установило связь отклонений в эмоциональном интеллекте в виде снижения способности к пониманию и анализу эмоций с повреждением белого вещества головного мозга (Dobrushina O.R. et al., 2020).

Классические представления о развитии заболевания при участии дистресса тесно связаны с нарушением эмоционального и нейрокогнитивного процессинга и их взаимодействия на уровне регуляторных нейросетей (Kleckner I.R. et al., 2017). Исследованием А. Schaefer и соавторами (2014) у больных с ранней ЦМА установлено снижение связности узлов фронто-париентальной исполнительной сети (Schaefer A. et al., 2014).

Установленная при ранней ЦМА связь психоэмоциональных и когнитивных изменений с факторами стресс-индукции и структурно-функциональной перестройкой мозга обосновывает возможность использования методов функциональной нейрокоррекции. С учетом установленных нарушений сетевой связности, наиболее перспективными могут быть методы биологической обратной связи (БОС) по электроэнцефалограмме (ЭЭГ) («Neurofeedback») – БОС-нейротренинг. Ранее у пациентов на ранней стадии хронических сосудистых заболеваний головного мозга, не дифференцируемых по сосудистым изменениям в мозге, а только по связи с АГ и атеросклерозом, показал свою эффективность нейротренинг по альфа-ритму в коррекции психоэмоциональных расстройств (Гендугова А.М., 2008).

Исследований по БОС-нейротренингу, направленных на коррекцию эмоциональных и когнитивных отклонений при ранней ЦМА, не проводилось. В нашем исследовании использовалось два вида БОС-терапии – классический нейротренинг по альфа-частотам (волнам), показавший свою эффективность у пациентов с высоким уровнем тревоги и снижением памяти (Nan W., 2012; Escolano, C. et al., 2014; Hou Y. et al, 2021; Patil A.U., 2023; Benatti B. et al. 2023) и, являющийся новым, БОС-нейротренинг по инфранизким волнам, хорошо зарекомендовавший себя у пациентов с депрессией (Grin Yatsenko V.A. et al., 2018) и синдромом дефицита внимания (Balt K. et al., 2020; Bekker M. et al., 2021).

Применение нейротренинга по инфранизким частотам обосновывается тем, что инфранизкие волны отражают активность регулирующих функциональных сетей головного мозга (Kleckner I.R. et al., 2017; Dash M.B., 2019) и связаны с консолидацией памяти во время сна (Schneider H., Riederle J., Seuss S., 2021).

### **Цель исследования**

Сопоставить эффективность нейротренинга с использованием метода биологической обратной связи по альфа- и инфранизким частотам у больных с ранней церебральной микроангиопатией.

### **Задачи исследования**

1. Оценить факторы сосудистого риска, неврологический, психоэмоциональный и когнитивный профиль и их взаимосвязи у больных с ранней церебральной микроангиопатией.
2. Проанализировать и сравнить эффективность нейротренинга методом биологической обратной связи по альфа- и инфранизким частотам (волнам) ЭЭГ в коррекции психоэмоциональных изменений и когнитивной дисфункции у больных с ранней церебральной микроангиопатией.
3. Уточнить паттерны ритмов по количественной ЭЭГ, имеющие предиктивное значение для эффективного нейротренинга методом биологической обратной связи.
4. Разработать критерии отбора больных для нейротренинга методом биологической обратной связи по альфа- и инфранизким частотам.

### **Научная новизна**

1. Впервые проведено плацебо-контролируемое исследование лечения психоэмоциональных и когнитивных изменений у пациентов с ранней ЦМА методом неинвазивной нейромодуляции – БОС-нейротренингом по альфа- и инфранизким частотам ЭЭГ с оценкой эффективности общепризнанными

клиническими тестами ранней и отсроченной нейропластичности, изменения структуры ЭЭГ-ритмов.

2. Впервые установлено, что нейротренинг по инфранизким частотам эффективно влияет на широкий спектр отклонений в когнитивной и психоэмоциональной сферах у пациентов с ранней ЦМА, что сопряжено с нарастанием мощности альфа-ритма в затылочных отделах мозга.

3. Впервые установлено, что альфа-тренинг значительно улучшает показатели ситуативной и личностной тревожности, тревоги о здоровье, вербальной и невербальной памяти у пациентов с ранней ЦМА.

4. Впервые показано, что клинический эффект курса БОС-нейротренинга сохраняется на протяжении не менее 6-8 недель после его завершения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Разработан новый немедикаментозный метод лечения когнитивных и психоэмоциональных изменений у пациентов с ранней ЦМА.

2. БОС-нейротренинг может использоваться как метод профилактики прогрессирования ранней ЦМА, воздействуя на психоэмоциональные реакции, как фактор риска развития заболевания.

3. Установлены критерии отбора пациентов с ранней ЦМА на нейротренинг по инфранизким и альфа-волнам в зависимости от профиля когнитивных и психоэмоциональных отклонений.

4. Показано, что у пациентов с ранней формой ЦМА нейротренинг по инфранизким волнам имеет высокую эффективность воздействия как на когнитивную дисфункцию, так и тревожно-депрессивные проявления, тогда как альфа-тренинг предпочтителен при выраженных симптомах тревоги без когнитивных отклонений.

5. Установлено, что нарастание мощности альфа-ритма в затылочных отделах в ходе БОС-тренинга по инфранизким волнам является предиктором его эффективности.

## **Методология и методы исследования**

Объектом изучения в настоящем исследовании явились пациенты с ранней ЦМА, диагностированной в соответствии с международными МРТ-стандартами STRIVE (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging) (2013) и группа контроля без клинических и МРТ-признаков патологии головного мозга, сопоставимая по полу и возрасту с основной группой. Всем участникам проводилось однократное стандартное общеклиническое и неврологическое обследование, оценка сосудистых факторов риска, когнитивное и психоэмоциональное тестирование.

Пациенты с ранней ЦМА методом слепых конвертов были разделены на три группы проведения БОС-нейротренинга – по инфранизким волнам, альфа-волнам и плацебо. Всем пациентам проводилась запись ЭЭГ, 15 сеансов БОС с последующим повторным когнитивным и психоэмоциональным тестированием и записью ЭЭГ. Когнитивное и психоэмоциональное тестирования оценивались также через 6-8 недель после завершения БОС-терапии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. В развитии ранней ЦМА большое значение имеют психосоциальные факторы, приводящие к дистрессу и структурно-функциональной перестройке мозга, что обосновывает разработку методов его неинвазивной нейромодуляции.
2. БОС-нейротренинг по инфранизким и альфа-частотам ЭЭГ в раннее проведенных пилотных исследованиях показал эффективность в лечении когнитивной дисфункции и тревожно-депрессивных проявлений при некоторых состояниях взрослых, тогда как исследования при ЦМА ранее не проводились.
3. БОС-нейротренинг по инфранизким волнам оказывает продолженное терапевтическое воздействие на когнитивные и психоэмоциональные изменения у пациентов с ранней ЦМА и может быть методом лечения и профилактики ранней ЦМА, проявляющейся дисрегуляторными нарушениями, личностной тревожностью, депрессией, соматоформными расстройствами. Увеличение

мощности альфа-ритма в затылочных областях является предиктором эффективности терапии.

4. БОС-нейротренинг по альфа-волнам обладает терапевтическим действием на личностную и ситуативную тревожность, но не дизрегуляторные нарушения, доминирующие у пациентов с ранней ЦМА, и может использоваться для лечения и профилактики ЦМА с изолированным тревожным синдромом.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности результатов основывается на достаточности когорты обследованных пациентов, применении современных методов исследования и адекватной статистической обработки полученных данных.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников клинических отделений и лабораторий клинической и профилактической неврологии, института мозга, института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Протокол № 10 от 2023 года).

Материалы диссертации были представлены на конгрессе «Физической и реабилитационной медицины», Москва, 2022; XIV Международном конгрессе «Нейрореабилитация», 2022; 10-м Конгрессе Европейской академии неврологии, 2024.

### **Публикации**

По материалам диссертации подготовлено 7 публикаций, из них 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и 1 патент на изобретение № 2819166 выдан 14.05.2024.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты внедрены в практическую работу неврологических отделений, амбулаторную практику, учебный процесс подготовки клинических ординаторов и аспирантов ФГБНУ НЦН.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно отобраны пациенты, проведен сбор анамнеза, оценка сосудистых факторов риска, запись и расшифровка ЭЭГ, когнитивное и психоэмоциональное тестирования, БОС-сеансы. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведены аналитическая и статистическая обработка, а также обобщены полученные данные.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, содержит 13 таблиц и иллюстрирована 15 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы собственных результатов исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего 39 отечественных и 177 зарубежных источников и 7 публикаций и 1 патента автора, подготовленных по теме диссертации.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

По своей актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости содержание данной диссертационной работы соответствует Паспорту научной специальности: 3.1.24. «Неврология», предметная область исследования соответствует пункту: 3. Сосудистые заболевания нервной системы.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Церебральная микроангиопатия, ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска: определение, факторы риска, основные патогенетические механизмы**

Церебральная микроангиопатия (ЦМА)/ болезнь мелких сосудов) (англ. – cerebral Small Vessel Disease / cerebral microangiopathy), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска – синдромокомплекс клинических, нейровизуализационных и морфологических признаков поражения головного мозга, развивающийся при повреждении его мелких сосудов (Pantoni L., 2010).

ЦМА признана основной причиной сосудистых когнитивных расстройств (КР) и деменции и вносит весомый вклад в инвалидизацию, смертность и снижение качества жизни населения (Парфенов В. А., 2017; Norrving B., 2008; Gorelick P. et al., 2011; Azarpazhooh M. R. et al., 2018; Smith E.E., Beaudin A.E., 2018). Артериальная гипертензия (АГ) и возраст являются основными факторами риска развития ЦМА (Калашникова Л. А., 1981; Максимова М. Ю., 2002; Дамулин И. В., 2007; Гераскина Л. А., 2008; Гулевская Т. С., Моргунов В. А., 2009; Парфенов В. А., 2017; Basile A. M. et al., 2006; Pantoni L., 2010). Однако, в значительной части случаев ЦМА развивается у больных без артериальной гипертензии или ее степень не соответствует тяжести поражения мозга (Pantoni L., 2010; Wardlaw J.M. et al. 2013; Masafumi I., Yamamoto Y. 2016; Williamson J. D. et al., 2019). Контроль артериальной гипертензии привел к снижению частоты инсультов, но не ожидаемого снижения распространенности ЦМА с КР (Pantoni L., 2010; Weber R. et al., 2012; Wardlaw J. M. et al., 2013a; Williamson J. D. et al., 2019). Кроме того, проспективные исследования показали, что гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) – ведущий диагностический признак ЦМА и основной суррогатный маркер, связанных с ней КР, нарастает и у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией (Schmidt R. et al., 2005; Jokinen H. et al., 2009).

Хотя современный вектор ведения пациентов с ЦМА, по-прежнему, направлен на лечение и коррекцию доказанных факторов сосудистого риска развития ЦМА, включающих артериальную гипертензию, курение, диабет и гиперхолестеринемию (Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M., 2019), в последние годы все убедительнее звучат аргументы об отнесении ЦМА к заболеваниям с неуточненным патогенезом и недостаточно эффективной профилактикой и лечением (Evans, L. E et al., 2021, Gao Y. et al., 2022; Markus H.S., Leeuw F.E., 2023).

В связи с этим, возрастает значимость изучения инициирующих развитие ЦМА механизмов и разработка на этой основе методов профилактики и лечения. Актуальность данных исследований связана с потенциальной обратимостью или сдерживанием ЦМА на стадии ранних изменений.

Ведущими инициирующими процессами поражения мелких сосудов и мозга являются эндотелиальная дисфункция с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), поддерживаемые окислительным стрессом и воспалением (Charidimou A., Pantoni L., Love S., 2016; Silva T.M., Miller A.A., 2016; Wardlaw, J.M. et al., 2017). Некоторые исследователи рассматривают персистирующее сосудистое воспаление самостоятельным этиологическим фактором ЦМА (Li T. et al., 2020; Del Cuore A. et al., 2022). Данное положение основано, в том числе, на признании воспаления основным фактором риска многих хронических возраст-зависимых неинфекционных заболеваний – сахарного диабета, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Стимуляторами воспаления рассматриваются повреждённые макромолекулы стареющей клетки и их митохондриальная дисфункция, нарушение микробиоты, иммунная дисрегуляция и окислительный стресс (Franceschi C. et al., 2018; De Toda I.M. et al., 2021). Перманентное поддержание повышенного уровня воспалительных цитокинов и снижение противовоспалительных приводит к повреждению эндотелия, ГЭБ, церебральной сосудистой стенки, что в свою очередь приводит к дисрегуляции сосудистого тонуса и перфузии головного мозга (Kaiser D., 2014), а также развитию

нейровоспаления (Rouhl, R. 2012). Таким образом, воспаление способно как быть непосредственным этиологическим фактором развития ЦМА, так и опосредовать действие иных установленных сосудистых факторов риска. В развернутой и поздней стадиях ЦМА изменения в сосудах приводят к развитию и прогрессированию необратимого распространенного артериолосклероза и связанных с ним гипоксией/ ишемией головного мозга (Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Добрынина Л.А., 2018). Стадия данных изменений сопряжена с формированием развернутой клинической картины, проявляющейся лакунарными инсультами, выраженными КР, нарушением ходьбы и функции тазовых органов.

## **1.2. Влияние стресса и психосоциальных факторов на развитие цереброваскулярных заболеваний**

В настоящее время многочисленные исследования показали значительную и устойчивую связь между стрессом и неблагоприятными последствиями для здоровья. Считается, что активация стрессовой системы наблюдается при 75-90% заболеваний человека, а срыв адаптивных реакций в ответ на стресс связан с развитием депрессии (Madsen I.E. et al., 2013), сахарного диабета (Hackett R.A., Steptoe A., 2017), артериальной гипертензии (Inoue N., 2014; Razzoli M. et al., 2018) ишемической болезни сердца (Hamer M. et al., 2012; Dar T. et al, 2019), инсультов (Huang Y. et al., 2015), онкологических заболеваний (Cohen S., Janicki-Deverts D., Miller, G. E., 2007).

Распространенность хронического стресса и стрессовых условий быстро растет в современном мире (Jackson M., 2014). Выявление стресса как независимого фактора риска сосудистых заболеваний и разработка новых профилактических стратегий по отношению к нему стали проблемами общественного здравоохранения, требующими особого внимания.

Общие пути между воздействием стресса и патофизиологическими процессами, лежащими в основе заболеваний, активно обсуждаются и далеки от своего разрешения. Доказанными научными фактами является то, что в развитии

многих возраст-зависимых неинфекционных заболеваний стресс имеет важное значение и его воздействие опосредуется хроническим воспалением (Calcia M. A., 2016; Franceschi C. et al., 2018; Zhu E. et al., 2019), а также то, что воспаление – важный механизм цереброваскулярных заболеваний (Liu U-Z., Wang Y-X., Jiang C-L., 2017; Del Cuore A. et al., 2022). Это обосновывает проведение исследований, направленных на оценку участия стресса в развитии цереброваскулярных заболеваний, и опосредующих их механизмов. Другой стороной данных взаимоотношений является открытие перспектив для поиска методов и подходов профилактики и лечения ранней ЦМА с позиций воздействия на психоэмоциональные реакции и в целом на эмоциональный интеллект.

Описаны некоторые механизмы, которые приводят к развитию системного воспаления при воздействии острого и хронического стресса (García-Bueno B., Caso J. R., Leza J. C., 2008; Ostergaard L., Jorgensen M. B., Knudse G. M., 2018). Стресс начинается с неблагоприятного стимула внешнего или внутреннего происхождения, который активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГН) и симпатическую нервную систему (Maier, S.F., Watkins, L.R., 1998). Активация ГГН приводит к выработке глюкокортикоидов, которые оказывают противовоспалительное действие при кратковременном стрессе (Li M. et al., 2007). Однако, многочисленные исследования показали, что при хроническом стрессе высокие уровни глюкокортикоидов индуцируют провоспалительные цитокины (TNF-альфа – фактор некроза опухоли - альфа, IL-1b - интерлейкин, 1, бета; IL-6 - интерлейкин, 6 и IFN-g – интерферон гамма) и экспрессию их рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС) (Yeager M.P., Pioli P.A., Guyre P.M., 2011; Neylon A. et al., 2013; Liu U-Z., Wang Y-X., Jiang C-L., 2017). Симпатическая нервная система активирует надпочечники и периферические симпатические нервы, что приводит к повышению циркулирующих уровней катехоламинов (адреналин, норадреналина), которые повышают резистентность к инсулину, артериальное давление и частоту сердечных сокращений, вызывает вазоконстрикцию микроциркуляторного русла, а также стимулируют системное воспаление за счет увеличения IL-6, IL-1b, IL- 8 (интерлейкин, 8), TNF-альфа и

СРБ (С-реактивного белка), связываясь с бета – адренергическими рецепторами макрофагов (Rohleder N., 2014; Rohleder N., Aringer M., Boentert M., 2014; Dar T. et al, 2019; Greaney J.L. et al., 2023). Норадреналин также оказывает первичное воздействие на эндотелиальные клетки через  $\alpha$ -адренорецепторы, что приводит к усилению регуляции молекул адгезии и высвобождению хемокинов, провоцирует окислительный стресс и высвобождение сильнодействующих вазоконстрикторов, таких как эндотелин и ангиотензин II, тем самым стимулирует эндотелиальную дисфункцию и повышенную проницаемость ГЭБ (Jaskanwal S. et al., 2022; Greaney J.L. et al., 2020; Zhu Y. et al., 2023). Также описана роль возбуждающих аминокислот в развитии воспалительной реакции. Одним из начальных процессов, происходящих при реакции на стресс, является продолжительное высвобождение возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) в некоторых областях мозга (Moghaddam B., 1993), достигающее эксайтотоксического уровня. Поврежденные нейроны и глиальные клетки также секретируют провоспалительные цитокины, такие как IL-1 или TNF- $\alpha$  (Sorrells S.F., Sapolsky R.M., 2007).

В ранее упоминаемом популяционном сплошном исследовании, проводимом в НЦН, на группе из 87 лиц трудоспособного возраста ( $51,2 \pm 6,5$  лет), выявлена опосредующая роль показателей, ассоциированных со стресс-индукцией, в формировании факторов сосудистого риска, запуске и поддержании механизмов повреждения сосудистой стенки (Добрынина Л.А. и др., 2018а). Гиперкортизолемиа показала связь с возрастом, артериальной гипертензией, атероматозом, системным воспалительным ответом через СРБ, показателями, ассоциированными с разными механизмами повреждения сосудистой стенки – ремоделированием - TGF- $\beta$ 1 (трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1), ишемией - HIF1- $\alpha$  (фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа), повышенной проницаемостью – VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), а гипердреналинемиа – с воспалением - TNF- $\alpha$  (Добрынина Л.А. и др., 2018а). Кроме того, наличие у больных без АГ связей TNF- $\alpha$  с МРТ-признаками ЦМА позволило исследователям рассматривать TNF- $\alpha$ -опосредованное воспаление и

проницаемость сосудистой стенки в качестве самостоятельной причины и потенциального биомаркера раннего повреждения мелких сосудов (Добрынина Л.А. и др., 2018а). Появляется всё больше работ, подтверждающих роль стресса в развитии нейровоспаления и повреждении стенки мелких сосудов. В работе E. Zhu с соавт. (2019), в которой мыши подвергались острому и хроническому стрессу, показано, что обе модели стресса вызвали воспалительную реакцию в периферической сыворотке и мозге в виде повышения уровня TNF-а и IL-6 (Zhu E. et al., 2019). В работе A.Low с соавт. (2020), исследуя связь между ЦМА и нейровоспалением *in vivo* с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), показали, что микроглиальная активация связана с ЦМА, особенно с подтипом гипертонической артериопатии (Low A. et al., 2020).

Классические представления о формировании заболевания при участии дистресса тесно связаны с нарушением эмоционального и нейрокогнитивного процессинга и их взаимодействия на уровне единых структур головного мозга (соматосенсорной коры, островка, третичных теменных зон, префронтальных отделов, структур лимбической системы) и регуляторных нейросетей (сеть выявления значимости, сеть пассивного режима головного мозга, фронто-париетальная исполнительная сеть) (Kleckner et al., 2017). Было обнаружено, что эмоциональная регуляция смягчает связь между хроническим стрессом и совокупным показателем риска сердечно-сосудистых заболеваний (Roy B., Riley C., Sinha R., 2018). В то же время возможная связь между эффективностью эмоциональной обработки и развитием ЦМА широко не исследовалась. Впервые свидетельства связи психоэмоциональных факторов с повреждением мозга при ранней ЦМА нашли свое подтверждение в ходе пилотного исследования О.Р. Добрушиной и соавт. (Dobrushina O.R. et al., 2020b). Считается, что регуляция сосудов головного мозга основана на прогнозирующем кодировании: гемодинамический ответ предвидит нервную активность, чтобы предотвратить несоответствие кровоснабжения и потребности в крови (Das A., Sirotin Y. B., 2011; Philips R. T., Chhabria K., Chakravarthy V. S., 2016). Учитывая наличие общих механизмов, поддерживающих эмоциональное восприятие,

интероцепцию, а также физиологическую (телесную) и цереброваскулярную регуляцию (Barrett L. F., Satpute A. B., 2019), исследователи предположили, что мозговое кровообращение при ранней ЦМА тесно связано с социальной активностью человека, и, таким образом, развитие ЦМА может быть связано с эмоционально-интероцептивной обработкой (Dobrushina O.R. et al., 2020b). В работе приняли участие 30 женщин (возраст  $51 \pm 5,7$  лет) с ранней ЦМА. Исследование установило, что более высокая способность понимать и анализировать эмоции связана с меньшим риском микроструктурного повреждения белого вещества в процессе старения (Dobrushina O.R. et al., 2020b). Результаты исследования имеют высокую практическую значимость, поскольку описание психосоматических сосудистых факторов риска открывает новые возможности для профилактики ЦМА, таких как психологическое или психофизиологическое обучение (Bornemann B., Singer T., 2017; Shahbazi S. et al., 2018).

Способность понимать и анализировать эмоции может быть описана понятием алекситимия. Термин «алекситимия» в начале 1970-х гг. был предложен Р.Е. Sifneos. Под алекситимией понимаются особенности личности, проявляющиеся трудностями в определении и вербализации эмоций, а также определении различий между чувствами и физиологическими ощущениями, бедностью воображения, фиксацией на внешних событиях в ущерб внутренним переживаниям (Петрова Н.Н., Леонидова Л.Л. 2008). Межличностные связи таких людей обычно бедны, с тенденцией к патологической зависимости или предпочтением одиночества, избеганием общения с другими людьми. Первичная алекситимия возникает в детстве или в раннем взрослом возрасте, тогда как вторичная алекситимия может развиваться в любое время в жизни в результате тревожных жизненных событий и/или травм, но позже регрессирует одновременно с психологической и соматической симптоматикой (Hemming L. et al., 2019). Подтверждена связь алекситимии с такими факторами риска сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, сахарный диабет и курение (Casagrande M. et al., 2019). На

основании результатов исследования, Н.Ж. Grabe и коллеги (2010) высказали предположение, что алекситимия может представлять собой независимый фактор риска артериальной гипертензии и каротидного атеросклероза (Grabe H.J. et al., 2010). Исследования показали, что алекситимия связана с депрессией, тяжестью депрессии и более плохими результатами лечения. Пациенты с более тяжелой депрессией сообщали о больших трудностях в выявлении и описании своих чувств (Fiedorowicz J.G. et al., 2015). Например, одна из эффективных стратегий преодоления стресса, когнитивная переоценка, требует способности выявлять и маркировать внутренний опыт. Депрессивные люди, которые испытывают трудности с выявлением чувств, хуже используют стратегии переоценки (Bamonti P. M. et al., 2010; Hemming L. et al., 2019). Алекситимичные люди часто имеют аффективную дисрегуляцию и неспособность к самоуспокоению и управлению эмоциями из-за недостаточного осознания эмоций, потому имеют более высокий риск развития панического, генерализованного тревожного и посттравматического расстройств (Berardis D. et al., 2008). По данным некоторых авторов, у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения встречается высокий уровень алекситимии (Никольская И. М., Горячкина Г. Д., 1997). В работе Н.Н. Петровой и Л.Л. Леонидовой (2008) представлены результаты наблюдения за 100 пациентами с цереброваскулярной патологией атеросклерозом и артериальной гипертензией, 25 из них – с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ). Пациенты не дифференцировались по изменениям в головном мозге. В структуре личности обследованных больных выраженность алекситимического радикала в среднем по группе достоверно превышала нормативный показатель по Торонтской шкале алекситимии (TAS – 20) —  $67,9 \pm 10,3$  балла ( $p < 0,05$ ). Корреляционный анализ выявил прямые взаимосвязи между уровнем алекситимии и выраженностью депрессии. В работе также сделан вывод, что прогрессирование недостаточности кровоснабжения мозга способствует нарастанию алекситимии. Последняя повышает риск развития тревожно-

депрессивных нарушений у больных с НПНКМ (Петрова Н.Н., Леонидова Л.Л. 2008).

В некоторых исследованиях выявлена взаимосвязь алекситимии и когнитивных нарушений у неврологических больных. Так в исследовании на пациентах с болезнью Паркинсона (Sengul Y. et al., 2020) и у больных шизофренией (He C. et al., 2022) выраженность алекситимии коррелировала с более низкой производительностью результатов визуально-пространственных и исполнительных тестов. В доступной нам литературе, не обнаружено исследований, оценки взаимосвязи между алекситимией и когнитивными функциями при ЦМА. Как указывалось выше, в ряде исследований установлено, что у лиц с алекситимией чаще встречается депрессия (Li S. et al., 2015). Депрессия и стресс признаны независимыми факторами риска развития ишемической болезни сердца (Vlachakis C. et al., 2018), что позволяет предполагать их важное значение и в развитии цереброваскулярных заболеваний. В настоящее время ведущее значение в развитии депрессии отводится гиппокампу. Показана связь уменьшения его объема с тяжестью клинической депрессии (Koolschijn P.C. et al, 2009). Среди наиболее вероятных механизмов повреждения гиппокампа рассматривается стресс-индуцированное нарушение нейрогенеза вследствие гипоталамус-гипофиз- надпочечниковой гиперактивации с гиперкортицизмом, приводящим к блокированию действия BDNF (Brain-Derived Neutrophic Factor, мозгового нейротрофического фактора) (Carniel B.P., da Rocha N.S., 2021). Другим механизмом повреждения гиппокампа является нейровоспаление, развивающееся вследствие сопутствующей стрессу симпатической гиперактивации (Harrison N.A., 2017; Marsland A.L. et al., 2017; Troubat R. et al., 2021).

Учитывая роль психосоциальных и стрессовых факторов в развитии ЦМА, оправдано использовать виды терапии, направленные на снижение тревожно – депрессивных симптомов и восприятие стресса для предупреждения развития и прогрессирования заболевания.

### **1.3. Ранняя церебральная микроангиопатия: клинико-нейровизуализационные критерии, нейропсихологический и когнитивный профиль, изменения электроэнцефалограммы**

До внедрения МРТ в клиническую практику, в отечественной литературе ранние формы цереброваскулярной патологии обозначались как Начальные Проявления Недостаточности Кровоснабжения Мозга (НПНКМ). Наибольший вклад в изучение данной патологии в нашей стране внесли Е.В. Шмидт, Ю.Я. Варакин, Е.И. Гусев, Г.А. Акимов, Л.С. Манвелов и другие. Согласно “Классификации сосудистых поражений головного и спинного мозга”, разработанной НИИ неврологии РАМН (Шмидт Е.В., Максудов Г.А., 1971), к НПНКМ относили синдром, включающий признаки основного сосудистого заболевания и частые (не реже одного раза в неделю на протяжении последних трех месяцев) жалобы на головные боли, головокружение, шум в голове, нарушение памяти и снижение работоспособности. Основанием для установления диагноза НПНКМ могло быть сочетание двух или более из пяти перечисленных возможных жалоб больных. Кроме того, у пациента не должно было быть симптомов очагового поражения центральной нервной системы, преходящих нарушений мозгового кровообращения (транзиторных ишемических атак и церебральных гипертонических кризов), поражений мозга другого происхождения, таких как последствия черепно-мозговых травм, нейроинфекции, опухоли и др., а также тяжелых психических и соматических заболеваний (Манвелов, Л.С., 1995). Авторы отмечали, что на самых ранних стадиях артериальной гипертензии функциональные мозговые нарушения, как правило, были спровоцированы психоэмоциональными перенапряжениями. Часто в клинической картине таких пациентов наблюдались: раздражительность, слезливость, немотивированное чувство страха, тревоги. Был сделан вывод, что именно эти нарушения способствуют развитию гемодинамических сдвигов, приводящих к формированию сосудистой патологии мозга (Гусев Е.И. и др., 1983; Манвелов, Л.С., 1995).

Внедрение нейровизуализации в широкую клиническую практику позволило изучать проявления цереброваскулярной патологии, в том числе на ранних стадиях, с позиций доказательной диагностики заболевания на основании ангионейровизуализационных диагностических признаков, характерных для поражения мелких и крупных сосудов, а также оценки клинических, в том числе ранних и субклинических проявлений на основе микроструктурных изменений в мозге.

Диагностирование ЦМА проводится по МРТ-признакам поражения головного мозга, ассоциированным с повреждением мелких сосудов. Они закреплены в международных стандартах исследования ЦМА при старении и нейродегенерации STRIVE – 1 от 2013 года и дополненные критерии STRIVE – 2 от 2023 года (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging) (Wardlaw, J.M. et al., 2013; Duering M. et al, 2023). Критерии включают: недавние малые субкортикальные инфаркты, лакуны, ГИБВ (на T2- ВИ и FLAIR режимах МРТ), расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния, атрофию головного мозга. Для оценки выраженности поражения белого вещества наиболее часто в клинике используется шкала Fazecas, выделяющая три стадии поражения, соответственно Fazecas 1, 2, 3 (Fazekas F. et al., 1987). Основными клиническими проявлениями ЦМА являются нарушение когнитивных функций, ходьбы, тазовые расстройства и другие очаговые симптомы и психоэмоциональные изменения. Как обсуждалось ранее, выраженность ГИБВ является признанным суррогатным маркером КР и их прогрессирования (Wardlaw M., Valdés M.C., Muñoz-Maniega S. H., 2015; Raman M.R. et al., 2016), развития депрессии (Hermann L.L., Masurier M. Le., Ebmeier K.P., 2008; The LADIS Study Group, 2011).

Тема ранней ЦМА начала активно разрабатываться в последние годы и ее общепринятого определения пока не существует. Проведённые в 2016 году в Научном центре неврологии мультимодальные исследования ранней ЦМА с уточнением факторов риска, клинических проявлений и МРТ-маркеров (Добрынина Л.А. и др., 2016; Гнедовская Е.В., 2022), а также анализ немногочисленных исследований (Quinque E.M. et al., 2012; Sachdev P. et al.,

2014; Seki M. et al, 2022) позволил сформировать предварительные критерии ранней возраст-зависимой ЦМА. Клинические критерии ранней ЦМА: 1) субъективные (СубКР) или умеренные когнитивные расстройства (УКР); 2) субклиническая или клинически выраженная тревога и депрессия; 3) отсутствие лакунарных синдромов, нарушений ходьбы и функций тазовых органов. МРТ-критерии ранней возраст-зависимой ЦМА: 1) очаговая или частично сливная гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ); 2) бессимптомные единичные лакуны; 3) расширенные периваскулярные пространства; 4) отсутствие микрокровоизлияний и атрофии.

В немногочисленных исследованиях указывается, что уже на ранних стадиях ЦМА выявляются КР (Quinque E.M. et al., 2012; Добрынина Л.А. и др., 2018b; Гнедовская Е.В., 2021; Seki M. et al, 2022). Пациенты могут предъявлять жалобы на трудности при выполнении умственной работы, особенно это касается людей с высокоинтеллектуальными профессиями, но их инструментальная деятельность остаётся нетронутой, и они независимо функционируют в повседневной жизни (Sachdev P. et al., 2014). Ранняя ЦМА чаще проявляется замедлением мышления и управляющих функций мозга (УФМ), тогда как память и языковые способности остаются относительно хорошо сохраненными (Quinque E.M. et al., 2012). Одно из немногочисленных исследований с нейropsychологическим анализом ранней ЦМА в сопоставлении со здоровыми субъектами было выполнено E.M. Quinque с коллегами (2012). Главным образом, оценивались управляющие функции мозга (УФМ), которые наиболее часто страдают в развернутой стадии ЦМА. Пациенты показали худшие результаты на всех компонентах УФМ, связанных со скоростью, за исключением Trail-Making-Test part B, но не отличались от контрольной группы по показателям планирования, не зависящим от скорости, мониторинга ошибок, когнитивной гибкости, памяти – вербальной и невербальной (Quinque E.M. et al., 2012). В работе M. Seki с соавт. (2022) пациенты с ранней ЦМА прошли нейropsychологическое тестирование и сопоставление с результатами МРТ, был сделан вывод, что дисфункция УФМ, сопровождающаяся легким нарушением

памяти и скорости обработки, является главной особенностью нейропсихологического профиля пациентов на ранней стадии ЦМА (Seki M. et al, 2022). В других немногочисленных работах – группа с ранней ЦМА рассматривалась ограниченным набором нейропсихологических тестов и эмоционального скрининга, как правило в рамках артериальной гипертензии 1-2 степени (Добрынина Л.А. и др., 2016b; Межмидинова С.К., Захаров В.В., Вахнина Н.В., 2021), реже – в сопоставлении с более поздней ЦМА (Гаджиева З.Ш., 2018; Добрынина Л.А. и др., 2018b).

Наряду с развитием когнитивных сложностей, пациенты с ранней ЦМА имеют психоэмоциональные отклонения (Добрынина Л.А. и др., 2016b; Гаджиева З.Ш., 2018; Добрынина Л.А. и др., 2018b; Межмидинова, С.К., Захаров, В.В., Вахнина, Н.В., 2021).

В работе Добрыниной Л.А. и соавт. (2016b) обследовано 82 больных с асимптомной впервые диагностированной АГ в возрасте 40–59 лет и МРТ признаками ЦМА. У большинства пациентов, по результатам Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД), были выявлены субклиническая депрессия и тревога.

В работе Межмидиновой С.К. и соавт. (2021) приняло участие 65 амбулаторных пациентов с АГ (средний возраст –  $57,17 \pm 10,76$  года). Нейропсихологический статус пациентов определяли с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA теста) и батареи лобных тестов. Эмоционально-поведенческие нарушения оценивали с помощью Шкалы депрессии Бека, Опросника тревоги Спилбергера и Шкалы апатии Робера. Проведенное исследование показало, что у большинства пациентов с АГ выявляется негрубая тревожно-депрессивная симптоматика и снижение мотивации. Выявлена значимая корреляционная связь уровня АД, длительности АГ с выраженностью тревоги, депрессии и апатии. Показатели тревоги, депрессии и апатии были значимо выше при наличии признаков поражения органов-мишеней или ассоциированных клинических состояний. Прослежена также значимая

отрицательная корреляционная связь выраженности тревоги, депрессии и апатии с результатами когнитивных тестов. В работу были включены 6 пациентов с более грубым поражением белого вещества головного мозга, что уменьшает чистоту представленных результатов для описания ранней ЦМА (Межмидинова, С.К., Захаров, В.В., Вахнина, Н.В., 2021). Согласно большинству эпидемиологических исследований, депрессия диагностируется примерно у трети больных с АГ (Li Z. et al., 2015).

В проспективном исследовании НЦН (2016-2019), среди 96 пациентов с ЦМА критериям ранней ЦМА соответствовало 40 человек. У большинства больных этой группы выявлено нарушение УФМ, преимущественно в компонентах переключаемости и ингибирования. Также выявлена закономерность, что у больных с субКР чаще развивалась тревога, тогда как при УКР – в равной степени имели место тревога и депрессия (Гаджиева З.Ш., 2018; Добрынина Л.А. и др., 2018b).

Работ, где исследовалась чистая группа ранней формы ЦМА независимо от наличия АГ, без гемодинамически значимых атеросклеротических изменений, с описанием психоэмоциональных проявлений не проводилось.

Установлено, что у больных АГ 1 степени с начальными клиническими или субклиническими когнитивными и психоэмоциональными проявлениями (Добрынина Л.А. и др., 2016а; Парфенов В.А. и др., 2018) наиболее ранним признаком поражения мозга является образование единичных очагов гиперинтенсивности преимущественно в юкстакортикальном белом веществе под U-образными волокнами лобных долей мозга. Анализ МРТ головного мозга пациентов с впервые диагностированной нелеченой АГ разной степени тяжести установил, что у большинства очаговая ГИБВ является первым проявлением развивающейся ЦМА. При этом нарастание очагов ГИБВ происходит в направлении от лобных (передних) к затылочным (задним) областям белого вещества полушарий головного мозга, а также от поверхностных к глубоким его отделам по мере утяжеления АГ (Добрынина Л.А. и др., 2016а). В соответствии с многочисленными экспериментальными данными при АГ, исследователи

предположили, что наиболее вероятной патофизиологической основой раннего повреждения мозга является периваскулярный выход плазмы с пропитыванием белого вещества вследствие срыва реакции ауторегуляции (Добрынина Л.А. и др., 2016а).

Однако когнитивные нарушения выявляются и у лиц без гиперинтенсивности белого вещества и/или лакунарных инфарктов (De Groot, J.C et al., 2002). Это может быть связано с тем, что стандартные импульсные последовательности МРТ, например FLAIR, не позволяют наблюдать определенные структурные изменения белого вещества, которые тем не менее уже возникли под воздействием тех же сосудистых факторов риска (Gons R. A. et al., 2010). С развитием новых методов МРТ, таких как диффузионная МРТ и ее модификация диффузионно-тензорная МРТ, у пациентов с ранними изменениями, характерными для ЦМА, было выявлено нарушение характеристик диффузии воды в визуально неизменном белом веществе на T2 (FLAIR)-взвешенной визуализации (Gons R. A. et al., 2010; Launer L.J. et al., 2015). Было также установлено, что микроструктурные изменения в визуально неизменном белом веществе предшествуют появлению новых очагов ГИБВ (De Groot M., 2013). Таким образом, потеря микроструктурной целостности ткани по показателям диффузионной МРТ является очень чувствительным и вероятно самым ранним признаком поражения мозга при ЦМА (Добрынина Л.А. и др., 2016а; Парфенов В.А. и др., 2018). В последующем проведенные сопоставления позволили подтвердить прогностическую и диагностическую ценность для ранней ЦМА в качестве эквивалентов субклинических и ранних КР и эмоциональных изменений. Так, по результатам работы Л.А. Добрыниной и соавт., 2016b было установлено, что у пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией и изменениями на МРТ, соответствующими ранней ЦМА, увеличение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в выделенных ROI (Region of interest, область выбора) внешне неизменного вещества гиппокампа, таламуса, поясной извилины, крючковидного пучка было связано с

субклинической депрессией, тревогой и трудностями запоминания по данным тестирования (Добрынина Л.А и др., 2016b).

Таким образом, причиной субклинических и клинических проявлений ЦМА рассматриваются как макроструктурные изменения – ГИБВ и асимптомные лакуны (Lawrence A.J. et al., 2013; Dichgans, M. Leys, D. 2017), так и микроструктурные, выявляемые при диффузионной МРТ и приводящие к изменениям в структурных и функциональных связях головного мозга, связанных с факторами сосудистого риска, до проявления клинически значимого повреждения головного мозга (Friedman J.I. et al., 2014).

Исследования структурной и функциональной связности как потенциальной причины КР при ранних формах ЦМА единичны. Исследование Е.М. Quinque и коллег (2012) ранней ЦМА предоставило доказательства связи распространенных микроструктурных изменений белого вещества, в виде увеличения средней диффузии, аксиальной и радиальной диффузии, а также снижения фракционной анизотропии с преимущественным нарушением фронто-париентальной исполнительной сети (Frontoparietal executive network, FPEN), что приводило к когнитивному замедлению (Е.М. Quinque et al., 2012). Исследование А. Schaefer и коллег (2014) пациентов с ранней ЦМА установили зависимость в снижении связности узлов фронто-париентальной исполнительной сети с нарастанием ГИБВ (Schaefer A. et al., 2014).

Данные о структуре и распространенности эмоциональных расстройств при ранней ЦМА и их патофизиологических основах ограничены и не являлись предметом самостоятельного изучения. В исследовании, проведенном в НИЦН, среди асимптомных пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией субклиническая и клиническая тревога и депрессия встречалась у трети больных (Л.А. Добрынина, 2016b; Гнедовская Е.В., 2021). По мнению М. Wu и коллег (2012) важное место в развитии эмоциональных изменений имеют префронтальные системы, которые также опосредуют УФМ (Wu M. et al., 2012). Сопоставление данных эмоционального тестирования пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени с микроструктурными изменениями мозга по ИКД в

различных ROI, установило их связь с изменениями в гиппокампе, таламусе и в глубоких отделах полушарий головного мозга (Добрынина Л.А. и др., 2016b). По мнению ряда авторов на развитие эмоциональных отклонений, влияют не только структурные изменения белого вещества, но наличие провоспалительных состояний, которые как известно, являются одним из механизмов ЦМА. По мнению G.S. Alexopoulos, S.S., Morimoto (2011) иммунная дисрегуляция может способствовать развитию аффективных и когнитивных симптомов при сосудистой депрессии (Alexopoulos G.S., Morimoto S.S., 2011). Несколько механизмов могут объяснить эти отношения. Провоспалительные цитокины влияют на пути моноаминовых нейромедиаторов, приводят к снижению триптофана и серотонина и увеличению синтеза катаболитов триптофана, которые способствуют повреждению и апоптозу гиппокампа (Maes M. et al., 2011). Цитокины, включая IL-1 $\beta$ , IL-6 также снижают внеклеточный уровень серотонина, кроме того, провоспалительные цитокины нарушают функцию глюкокортикоидных рецепторов и уменьшают нейротрофическую поддержку (Koo J.W., Duman R.S., 2008). В работе Л.А. Добрыниной и соавт. (2016) также показано, что характерные для раннего сосудистого процесса психоэмоциональные изменения могут быть связаны не только с поражением мозга, обусловленным артериальной гипертензией, но и быть следствием стресс-индуцированного нейровоспаления в гиппокампе (Добрынина Л.А. и др., 2016b), значение которого доказано для клинической депрессии (Kim Y.K. et al., 2016). Таким образом, в основе механизмов психоэмоциональных изменений при ранней ЦМА играют роль как структурные повреждения, негативно влияющие на связность, так и провоспалительные процессы, повышающие сосудистый риск, но также влияющие на функцию мозга с помощью независимых процессов (Taylor W.D., Aizenstein H.J., Alexopoulos G.S., 2013).

Частотно-временной анализ ЭЭГ широко использовался отечественными учёными для характеристики стадии ранних сосудистых изменений НПНМКМ (Гусев Е.И. и др., 1983; Манвелов, Л. С., 1995). При ЭЭГ выявлялись диффузные, нерезко выраженные изменения, снижение амплитуды и регулярности альфа-

ритма, общая дезорганизация биопотенциалов и отсутствие доминирующего ритма. D.V. Moretti и коллеги (2007) также сообщили о снижении мощности альфа-волн при нарастании патологии белого вещества (Moretti, D.V. et al., 2007). В работе М.В. Николаенко (2020) при количественном анализе ЭЭГ были выявлены изменения частоты и амплитуды альфа-ритма, изменение мощности по основным ритмам, снижение суммарной мощности ритмов, повышение относительных значений мощности медленных ритмов в лобных отведениях к общей суммарной мощности ритмов (Николаенко М.В., Кижеватова Е.А., Дроботя Н.В., 2020). Потеря более быстрых колебаний и увеличение медленной активности, как полагают, связаны с ослаблением петли отрицательной обратной связи тормозных и возбуждающих нейронов, которые управляют таламокортикальными взаимодействиями (Straaten E.C. et al., 2012).

Прослежена взаимосвязь между сниженной плотностью мощности альфа-ритма среди пациентов с ЦМА и плохими результатами тестов на рабочую память, беглость речи и рассуждения (Babiloni C. et al., 2009; М.В. Николаенко, Е.А. Кижеватова, Н.В. Дроботя, 2020). Описанные ЭЭГ-изменения неспецифичны, но могут иметь значение в оценке прогрессирования тяжести поражения белого вещества (Moretti, D.V. et al., 2007). Исследование развёрнутых стадий повреждения мелких субкортикальных сосудов, проведённое в НЦН, установило, что доминирующими ритмами являются медленные формы активности (Калашникова Л.А., Гнездицкий В.В., 1997). В работе, выполненной R. Sheorajpanday с коллег. (2013) оценивали ЭЭГ-различия в стандартизированных источниках электромагнитной томографии мозга с низким разрешением (sLORETA) у групп пациентов с дизрегуляторным типом СубКР, дизрегуляторным типом УКР и амнестическим типом КР. При УКР было обнаружено статистически значимое снижение относительной плотности тока мощности теменно-затылочного альфа-ритма по сравнению с пациентами с СубКР. Наблюдалось значительное снижение относительной плотности тока мощности бета-1 в лобной и теменно-затылочной областях у пациентов с УКР по сравнению с нормой. Также было обнаружено значительное увеличение

относительной плотности тока мощности дельта-волн в лобных отделах при УКР. Корковые источники аномальной ЭЭГ-активности в регионах, вовлеченных в сеть пассивного режима работы головного мозга (ГМ), выявляются с помощью sLORETA на ранней стадии сосудистых КР. Стандартная ЭЭГ с картированием sLORETA может быть дополнительным, неинвазивным и экономически эффективным инструментом в диагностическом обследовании пациентов с КР (Sheorajpanday R. et al., 2013).

#### **1.4. Методика биологической обратной связи: история метода, виды нейротренинга, применение в коррекции психоэмоциональных и когнитивных изменений**

Идеи о возможности обучения управлению внутренними процессами основывались на результатах классических исследований великих русских физиологов, прежде всего И.М. Сеченова и И.П. Павлова в области условно-рефлекторной деятельности, учение К.М. Быкова о кортико-висцеральных связях, нейроанатомические данные, полученные в лаборатории В.Н. Черниговского, доказавшие представительства вегетативной нервной системы в отдельных локальных зонах коры<sup>1</sup> (Вартанова Т.С., Сметанкин А.А., 2008). Теоретические обоснования метода биологической обратной связи (БОС) опираются на основные положения теории функциональных систем П.К. Анохина и теории устойчивых патологических состояний, разработанной Н.П. Бехтеревой и ее сотрудниками (Анохин П.К., 1980; Бехтерева Н.П., 1988). Метод БОС позволяет испытуемым научиться контролировать физиологические функции, которыми человек управляет бессознательно (непроизвольно). В частности, регулируются следующие параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС), кожно-гальваническая реакция (КГР), частота дыхания (ЧД), электрическая активность мышц, определяемая по электромиограмме (ЭМГ), электрическая активность мозга, определяемая по электроэнцефалограмме (ЭЭГ) (Рудакова Е.В., Грибанов

---

<sup>1</sup> области автономной коры идентифицированы в медиальной префронтальной, островковой и орбитофронтальной коре

А.В., Панков М.Н, 2007). Наибольшую эффективность для когнитивных и эмоциональных процессов может иметь метод ЭЭГ-биоуправления (БОС-нейротренинга), который основан на предъявлении пациенту собственных биоэлектрических потенциалов мозга для обучения их произвольной регуляции. ЭЭГ является отражением суммарной электрической активности множества нейронов головного мозга. Суммарная биоэлектрическая активность, регистрируемая с поверхности головы, характеризует состояние коры головного мозга и ее отдельных областей, а также функциональное состояние глубинных структур разного уровня (Rogala J. et al, 2016; Джос Ю.С., Меньшикова И.А., 2019). Человек учится усиливать или подавлять специфические электрофизиологические параметры с помощью оперантного кондиционирования, т.е. процесса обучения, в котором сила поведения изменяется с помощью немедленной обратной связи и положительного подкрепления (Sherlin, L.H. et al., 2011; Enriquez-Geppert S., Huster R.J., Herrmann C.S., 2017). Во время типичной тренировки один или несколько электродов помещаются на кожу головы. Электрическая активность мозга испытуемого передается на компьютер и записывается. Затем высокотехнологичное электронное оборудование в режиме реального времени обеспечивает мгновенную обратную связь (обычно слуховую и визуальную) о мозговой активности. Когда человек видит свои мозговые волны на экране компьютера через несколько тысячных долей секунды после их возникновения, это дает ему возможность влиять на них и постепенно изменять их. Используя такую петлю обратной связи, человек может получить лучший контроль над нейрофизиологическими параметрами, вызывая изменения в функционировании мозга и, следовательно, в поведении (Hammond, D.C., 2011; Omejc, N. et al., 2019).

Первые попытки внедрения электроэнцефалографической нейрообратной связи начались в 1960-х годах. В 1969 году появилась публикация Дж. Камия, в которой говорилось об оперантном управлении альфа-ритмами головного мозга и влиянии этого процесса на сознание. Стало известно, что можно восстановить и переобучить паттерны мозговых волн. Некоторые из работ начались с обучения

повышению альфа-активности мозговых волн с целью увеличения релаксации (Kamiya J., 2011), в то время как другие работы, начатые Калифорнийским университетом в Лос-Анджелесе, были сосредоточены сначала на животных, а затем на людях, посвященных оказанию помощи при неконтролируемой эпилепсии (Sterman M.V., Egner T., 2006). Существенный вклад в изучение адаптивного нейробиоуправления внесли отечественные исследователи М.В. Штарк, Н.Н. Василевский, С.И. Сороко. Н.Н. Василевский и соавторы впервые в отечественной литературе описали закономерности отдельной стимуляции левого и правого полушарий и показали эффективность отдельной стимуляции альфа-ритма в различных полушариях в качестве компонента лечебной программы при эпилепсии (Н.Н. Василевский и др., 1993). С.И. Сороко и В.В. Трубачев впервые рассмотрели нейрональные механизмы оперантного обучения, описали произвольную регуляцию функций нервной системы и проводили коррекцию нервно-психических расстройств при помощи БОС-нейротренинга (Сороко С.И., Трубачев В.В., 2010).

В зависимости от тренируемой частоты электрической активности мозга выделяют следующие виды БОС-нейротренинга: альфа, альфа-тета, бета, тренировка сенсомоторного ритма, тренировка медленного коркового потенциала, тренировка по инфранизким частотам (Omejc N. et al., 2019).

Влияние нейротренинга на электрофизиологическую активность с изменением клинических проявлений, показана при многих неврологических расстройствах, таких как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (Van Doren J. et al., 2018; Enriquez-Geppert S. et al., 2019), эпилепсия (Tan G. et al., 2009), расстройство аутистического спектра (Holyman M. et al., 2011), черепно-мозговая травма (Gray S.N., 2017), лечение после инсульта (Renton T., Tibbles A., Topolovec-Vranic J., 2017), депрессия и тревожные расстройства (Fernandes-Alvarez J. et al. 2022), расстройства сна (Kolken Y., Bouny P., Arns M., 2023), трудности с обучением (Landes J.K. et al., 2017), зависимости (Dehghani-Arani F., Rostami R., Nadali H., 2013), мигрень и другие болевые синдромы (Kubik, A., Biedron, A., 2013; Arina G.A et al., 2022). БОС-нейротренинг активно

используется и у здоровых для тренировки памяти (Reiner M., Rozengurt R., Barnea A., 2014), внимания и других когнитивных способностей у молодых (Engelbregt H.J. et al., 2016) и пожилых (J. Vecerra et al., 2012). Кроме того, метод был использован для улучшения тренировок спортсменов (Cheng M.Y. et al., 2015), повышения креативности (Gruzelier J. H., 2014). Тем не менее, не найдено ни одного мета-анализа, поддерживающего нейротренинг в качестве терапии различных неврологических нозологий. Необходимы дополнительные и лучше организованные исследования для подтверждения эффективности и действенности нейробиоуправления, а также для полного изучения механизма его действия и изучения подходов к персонализированной медицине или комбинированной терапии (Niv S., 2013; Micoulaud-Franchi J.A. et al., 2015; Begemann M.J. et al., 2016). Следует отметить, что среди лиц, проходящих нейротренинг есть не способные научиться модулировать мозговую активность (Alkoby O. et al., 2018). Исследования показывают, что около трети участников являются нереспондентами или неисполнителями (Weber L.A., Ethofer T., Ehlis A.-S., 2020). Причина еще не полностью объяснена, однако существует гипотеза, что доля нереспондентов уменьшается с созданием более персонализированных протоколов (Rogala J. et al., 2016). Предположительно, уровень внимания, социальное благополучие и мотивации также являются важными факторами, которые следует учитывать (Sitaram R. et al., 2017).

Российские исследователи Ю.О. Фокина, В.Б. Павленко, А.М. Куличенко рассматривая гипотезы, объясняющие механизмы изменения ЭЭГ при проведении сеансов обратной связи, пришли к выводу, что БОС-нейротренинг оказывает влияние за счет изменения нейромодуляторных влияний ствола мозга, пластичности нейронных сетей и формирования новых нейронных ансамблей (Базанова О.М., Веревкин Е.Г., Штарк М.Б., 2007). Меняя уровень и степень ЭЭГ-активности, тренинг нормализует механизмы активации, за счет чего улучшает кортикальную стабильность. Сеансы обратной связи по ЭЭГ приводят к стабилизации функционирования нервной системы также в результате обучения управлением центральными механизмами регуляции (Фокина Ю.О., Павленко

В.Б., Куличенко А.М., 2008). Некоторые специалисты по нейробиоуправлению утверждают, что нейробиоуправление регулирует активность сети пассивного режима работы головного мозга (DMN – Default mode network), что улучшает способность мозга к саморегуляции (Othmer и др., 2011). На основании обзора R. Sitaram и соавт. (Sitaram R. et al., 2017) контроль над нейробиоуправлением осуществляется фронто-париетальной исполнительной сетью (FPEN - fronto – parietal executive network) в сотрудничестве с областями сенсорной коры, имеющими отношение к сенсорной модальности обратной связи, и таламусом; в то же время сеть покоя и стриатум принимают участие в восприятии мониторинга вознаграждений и ошибок. По данным исследований С. Paret (2018) показано, что обработка информации обратной связи распространяется по сложной сети таламических, стриарных и префронтальных областей мозга (Paret S. et al., 2018). Изменения в мозговых сетях после нейробиоуправления могут лежать в основе его желаемых эффектов, таких как расслабление и концентрация. Например, было показано, что обучение ЭЭГ по альфа-десинхронизации приводит к увеличению связи в сетях выявления значимости и пассивного режима работы ГМ (Ros T. et al., 2010). В работе (Sitaram R. et al., 2017) было обнаружено, что изменение функциональной связности от отрицательной корреляции до обучения нейробиоуправлению до положительной корреляции после обучения длится более 2 месяцев между латеральной теменной корой и первичной моторной областью, областями, которые принадлежат к сети пассивного режима работы ГМ (DMN) и фронто – париетальной исполнительной сети (FPEN) соответственно. Это исследование демонстрирует, что нейробиоуправление способно не только изменять связь между двумя функционально различными сетями мозга, но и показывать долгосрочный результат.

Воздействуя на основные патогенетические механизмы стрессового расстройства, метод БОС-нейротренинга ограничивает стрессорную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГН), обеспечивая уменьшение активации коры надпочечников, приводя к более низкой

концентрации глюкокортикоидов, тем самым, способствуя уменьшению деструктивных изменений в тканях, вызываемых большими концентрациями этих гормонов при стрессе (Плоткин, Ф.Б, 2012; Thibault R.T., Raz A., 2017).

#### **1.4.1. Нейротренинг методом биологической обратной связи по альфа-частотам**

БОС-нейротренинг по альфа-частотам направлен на тренировку альфа-ритма — колебаний в диапазоне 8–13 Гц со средним пиком 10–11 Гц у здоровых взрослых. В норме альфа-ритм преобладает в теменно–затылочных отделах, связан с расслабленным бодрствованием, усиливается при закрывании глаз. Угнетение альфа-волн связано с бдительностью и активной обработкой (Базанова, О.М., 2009).

В конце 1970-х J.V. Hardt и J.Kamiya сообщили об эффективности БОС-нейротренинга по альфа-частотам для уменьшения тревожности, достижения состояния релаксации (Hardt J.V., Kamiya J., 1978). Хотя в нескольких исследованиях было обнаружено, что анксиолитические эффекты могут быть результатом определенных психологических факторов. Такими факторами могут быть: внушение, особенности постановки эксперимента, терапевтические ожидания и степень предшествовавшего успеха (Плоткин, Ф.Б, 2012). В то время как амплитуда колебаний альфа-ритма связана с расслаблением и внутренним вниманием, частота этих колебаний положительно коррелирует с умственной работоспособностью в любом возрасте (Escolano C. et al., 2014). При проведении нейротренинга по альфа-частотам достаточно тренировать одну или две точки для изменения функционирования коры головного мозга (Тоомим Н., Carmen J., 1999; Тристан В.Г., Погадаева О.В., Тристан В.В., 2003). Функции остальных зон изменяются в соответствии с динамическими резонансными связями, которые имеются в коре головного мозга, учитывая способность мозга к самоорганизации и функционирование его на основе нелинейных динамических систем (Lubar, J.F., 1997; Othmer, S., 2002).

За последние 20 лет проведено немало научных работ, где показана эффективность нейротренинга по альфа-частотам в улучшении когнитивных навыков и психоэмоционального состояния испытуемых. В исследовании E. Angelakis (2007) сравнивалось влияние обучения пожилых людей изменению пиковой частоты их альфа-ритма, увеличению альфа-амплитуды и плацебо. Протокол тренировки пиковой частоты привёл к улучшению скорости обработки и исполнительной функции, а протокол увеличения альфа-амплитуды показал улучшение памяти, плацебо протокол преимущественно никаких изменений не показал (Angelakis E. et al., 2007). Положительные результаты альфа-тренинга показал в работе В.Г. Тристан и соавт. (2003), в которой участвовали 141 студент. В результате БОС-нейротренингов отмечались улучшения в мотивационных, поведенческих и эмоциональных аспектах личности, которые коррелировали с большим нарастанием амплитуды и частоты альфа-ритма. Характер «исходной» биоэлектрической активности головного мозга не оказывал значительного влияния на результаты (Тристан В.Г., Погадаева О.В., Тристан В.В., 2003). В работе Базановой О.М. с соавт. (2013) на 27 молодых здоровых испытуемых курс тренинга биоуправления, направленного на одновременное увеличение мощности в индивидуальном высокочастотном альфа-диапазоне и снижение тонического напряжения мышц лба привёл к увеличению альфа-активности в состоянии покоя и улучшению выполнения когнитивных задач. Был сделан вывод, что эффективность курса обучения произвольной модификации альфа-активности ЭЭГ зависит от исходного уровня показателей альфа-активности: выше для лиц с широким альфа-диапазоном и низкой частотой альфа-волн ЭЭГ (Базанова О.М. и др., 2013). Похожие результаты были получены в работах R. Nawaz с коллег. (2022), установивших улучшение показателей УФМ (Nawaz R. et al., 2022) и W. Nan (2012) – повышение производительности, кратковременной памяти (Nan W., 2012) у здоровых добровольцев. С. Escolano (2014) наблюдал улучшение производительности и скорости обработки рабочей памяти у пациентов с серьезным депрессивным расстройством (Escolano, S. et al., 2014). Альфа-тренинг также показал свою эффективность в лечении психоэмоциональных отклонений.

Особое значение для нейрообратной связи имеют данные исследований ЭЭГ, свидетельствующие о том, что пациенты с депрессией и тревожными расстройствами имеют более высокую альфа-активность в префронтальной области слева по сравнению с правой стороной. Протокол альфа-асимметрии, или ALAY, направлен на снижение левосторонней альфа-активности и увеличение правой лобной альфа-активности с целью снижения восприимчивости к негативным эмоциям (Choi S.W. et al., 2011). Исследование A.U. Patil (2023) показывает, что протокол верхней частоты альфа-ритма может быть использован для улучшения рабочей памяти и облегчения симптомов депрессии (Patil A.U., 2023). Ряд других работ также показали положительные результаты при использовании альфа-тренинга с точки зрения модуляции стресса, уменьшения тревожности, симптомов депрессии, улучшения качества сна (Hardt J.V., 2012; Hou Y. et al, 2021; Benatti V. et al. 2023).

В русскоязычной и зарубежной литературе было найдено лишь одно исследование по оценке эффективности сеансов БОС у пациентов с ранними формами хронической цереброваскулярной патологии, не идентифицированными по нейровизуализационным изменениям в мозге (Гендугова А.М., 2008). В исследовании приняло участие 103 пациента с ранними формами хронической цереброваскулярной патологии различной этиологии. Методом случайного отбора было сформировано 3 группы: 1) 35 больных, которым проводился БОС-тренинг по кожно-гальванической реакции (БОС КГР), 2) 35 больных, которым проводился БОС-тренинг по ЭЭГ (БОС ЭЭГ) и 3) 33 больных, принимавших только базовую лекарственную терапию (БТ). Курс БОС-тренингов состоял из 12-15 занятий. По данным исследования, установлено влияние БОС по ЭЭГ (альфа-тренинг) на психоэмоциональную сферу. Отмечено снижение выраженности депрессии, личностной и реактивной тревожности, показателей алекситимии. Также было отмечено уменьшение враждебности, снижение выраженности ипохондрических фиксаций и психоорганической симптоматики. БОС-нейротренинг оказался наиболее эффективным при отсутствии или незначительной выраженности ипохондрической и истерической симптоматики,

низких показателях враждебности. Оценка влияния БОС-нейротренинга на когнитивную функцию в работе не проводилась.

#### **1.4.2. Нейротренинг методом биологической обратной связи по инфранизким частотам**

К инфранизкой частоте относятся волны в диапазоне  $<0,5$  Гц. Однозначного ответа о физиологической основе данных волн не получено. Предполагается, что несколько нейронных и ненеуронных источников могут быть вовлечены в генез. Нейронные источники включают изменения в потенциалах мембраны нейрона, вызванные активацией корково-подкорковых связей. Ненеуронные источники включают физиологические процессы в артериолах и капиллярах коры (P. J. Drew et al., 2020) и электрические потенциалы гематоэнцефалического барьера (Kropotov J.D., 2022). Спонтанные инфранизкие частоты ЭЭГ человека были обнаружены в середине 20 века, когда были разработаны соответствующие усилители для их записей. Пионерами в этой области в нашей стране были Н.А. Аладжалова и В.А. Илюхина. Авторами они были описаны как сверхмедленные колебания потенциалов (СМКП) головного мозга - это собирательное понятие, объединяющее сложноорганизованную динамику биопотенциалов, регистрируемых с поверхности головы, коры и подкорковых образований головного мозга животных и человека в частотном диапазоне от 0 до 0.5 Гц (Илюхина В. А, 2013). Было показано, что происхождение СМКП головного мозга обусловлено тремя факторами: метаболическим, гуморальным и нейрональным. Полученные данные позволили учёным выдвинуть теорию «медленной управляющей системы мозга», отвечающей за гомеостаз и функциональное состояние организма в целом. В отличие от «быстродействующей» системы (маркером которой является ЭЭГ), данная система реагирует только на те факторы среды, которые оказывают систематическое действие, либо на чрезвычайно сильный раздражитель. Последнее нашло широкое применение в изучении физиологических механизмов адаптации, стрессорной устойчивости, резервных и компенсаторных

возможностей организма человека и животных при действии самых разнообразных факторов (Илюхина В.А., 2013, Фокин В.Ф., 2003, Галимов Н.М., 2009). Возникает предположение о том, что, изменяя параметры СМКП, можно влиять на уровень функциональной активности мозга, механизмы регуляции его функций, в частности нейрогуморальной регуляции как у здоровых людей, так и при коррекции патологических состояний (Гринь-Яценко, В.А., 2023).

В начале 21-го века интерес к инфранизким частотам возобновился, во многом благодаря тому, что удалось наблюдать инфранизкие частоты в сигнале фМРТ (Power J. D., Schlaggar B. L., Petersen S. E., 2014). Примерно в это время были предложены и применены в клинической практике протоколы нейротренинга, основанные на параметрах спонтанных инфранизких частот в диапазоне  $<0,1$  Гц (Othmer S., 2002). Динамика сигнала отражает флуктуирующую дифференциальную активацию коры между двумя активными участками скальпа, и наблюдается довольно эффективное взаимодействие мозга с этой информацией. Обучаемый обычно реагирует на сигнал изменением уровня возбуждения, бдительности, и такая реакция в рамках сеанса позволяет оптимизировать целевую частоту (Othmer S., 2013). Во время сеанса нейрообратной связи по инфранизким частотам пациентам/ здоровым лицам никакой преднамеренной деятельности не требуется, то есть отсутствует задача увеличения или уменьшения сигнала обратной связи. Информация об обратной связи считается используемой саморегулируемыми нейронными сетями для оптимизации функции мозга (Othmer S., 2011). Механизмы неявной нейрообратной связи могут быть объяснены в свете предиктивных моделей нервной активности, поскольку обратная связь должна служить для увеличения внутренних нейронных связей (Kleckner I.R. et al., 2017). Цель обучения состоит в том, чтобы определить частоту, при которой обучаемый оптимально спокоен и бдителен. Со временем удалось расширить частотный диапазон тренировок до менее  $0,01$  Гц, что позволило усилить лечебный эффект (Othmer S., Othmer S., 2016).

За последние 10 лет опубликовано не менее 18 статей, описывающих эффективность БОС-нейротренинга по инфранизким частотам при различных нозологиях (Bazzana F. et al., 2022). Исследования S. Altan (Altan S. et al., 2016), O.R. Dobrushina (Dobrushina O. R. et al., 2020a), V.Grın-Yatsenko (Grın-Yatsenko, V.A. et al., 2020) описывают влияние БОС-нейротренинга по инфранизким частотам на активность мозга у здоровых людей. В. Грин-Яценко и соавт. (2020) в своей работе обнаружили значительное увеличение спектральной мощности в частотном диапазоне ЭЭГ 0,01–0,5 Гц после 20 сеансов тренировки. Они пришли к выводу, что улучшение медленной активности мозга связано с улучшением метаболического баланса в ткани мозга и повышением эффективности компенсационных механизмов в системах регулирования стресса (Grın-Yatsenko, V.A. et al., 2020). О.Р. Добрушина и соавт. изучили динамику фМРТ после одной сессии БОС-нейротренинга по инфранизким частотам у 27 здоровых субъектов и обнаружили увеличение связи между сетями сенсорной обработки (Dobrushina O. R. et al., 2020a). S. Altan и коллеги (2016) наблюдали нарастание мощности бета-активности и уменьшение альфа-активности во время и после одного сеанса БОС-нейротренинга по инфранизким частотам, подчеркнув роль такой тренировки в восстановлении нейровегетативного баланса (Altan S. et al., 2016). V.A. Grın-Yatsenko и соавторы (2018) представили результаты влияния 20 сеансов БОС-нейротренинга по инфранизким частотам на эмоциональный статус 3 пациентов с депрессией. У всех трех пациентов было отмечено улучшение настроения, эмоциональной стабильности, навыков самоорганизации, снижение тревоги, баллов по шкалам депрессии. Исследователи отмечают, что обучение привело к изменению активности мозга, особенно к снижению тета-активности над лобными и центральными областями в пассивных состояниях (Grın-Yatsenko V.A., 2018). В работах M. Nilsson, V.Nilsson (2014) и A. Gerge (2020) установлено значимое снижение симптомов посттравматического стрессового расстройства. Н. Schneider и коллеги проанализировали результаты нейротренинга по инфранизким частотам у 196 детей (средний возраст 12,1 года) с СДВГ в 5 терапевтических центрах Германии (Schneider H., Riederle J., Seuss S., 2021).

Согласно протоколу лечения СДВГ S. Othmer, первоначальное позиционирование электродов было на T3-T4 или T4-P4; частота обучения определялась индивидуально. После, в среднем 38,5 сеансов, авторы обнаружили улучшение симптомов внимания, снижение гиперактивности и импульсивности (Schneider H., Riederle J., Seuss S., 2021).

Несколько исследований показали эффективность БОС-нейротренинга по инфранизким частотам в уменьшении тревоги, депрессии, изменения в различных нейровегетативных параметрах (температура кожи, частота сердечных сокращений, артериальное давление), улучшение когнитивных показателей (Balt K. et al., 2020; Bekker M. et al., 2021).

Влияние сеансов БОС-нейротренинга по инфранизким частотам на связность сетей головного мозга и изменения в психоэмоциональном фоне было показано в пилотном исследовании О.Р. Добрушиной и соавт. (2022), в которое было включено 10 добровольцев в возрасте от 40-65 лет. В настоящем исследовании были выявлены сильные изменения в связности мозга после курса БОС-нейротренинга по инфранизким частотам. Расширенная сеть, включающая височно-затылочную-фузиформную кору, несколько областей зрительной коры, миндалину, височные полюса, верхнюю теменную кору и дополнительную моторную кору, показали повышенную связь после сеансов БОС по сравнению с фоновой связью. Изменения в связности мозга сопровождались снижением показателей алекситимии, депрессии и тревоги. Авторы пришли к заключению, что нейротренинг по инфранизким частотам, по-видимому, является перспективным методом улучшения связи мозга во время старения (Dobrushina O.R. et al., 2022).

Таким образом, установленная при ранней ЦМА связь психоэмоциональной и нейрокогнитивной дисфункции со структурно-функциональной перестройкой мозга обосновывает возможность использования методов функциональной нейрокоррекции.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика пациентов с ранней церебральной микроангиопатией и контрольной группы

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» на базе 3 неврологического отделения. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН № 1-3/20 от 12.02.2020.

Исследование включало 2 группы: основная – пациенты с ранней ЦМА, контрольная – здоровые добровольцы.

#### Критерии включения в основную группу:

- 1) возраст пациентов 40 - 60 лет мужчины и женщины;
- 2) МРТ изменения ранней ЦМА – очаговая или частично сливная ГИБВ (стадия Fazekas 1 и 2), асимптомные единичные лакуны, расширенные периваскулярные пространства; отсутствие микрокровоизлияний и атрофии;
- 3) клинические проявления: когнитивные жалобы, субъективные и умеренные когнитивные расстройства; субклиническая или клинически выраженная тревога и депрессия, иные отклонения в эмоциональном процессинге; отсутствие лакунарных синдромов, нарушений ходьбы и функций тазовых органов;
- 4) стабильная жизненная ситуация на период исследования;
- 5) исключение приёма или изменение дозы препаратов, влияющих на активность мозга (антиконвульсанты, антидепрессанты, анксиолитики, нейролептики, ноотропы) в течение 3 месяцев до включения в исследование, во время его и в течение 1,5 месяцев после окончания;
- 6) подписанное информированное согласия на участие в исследовании в соответствии с планом, отраженным в информационном листке; на обработку личных данных.

#### Критерии невключения в основную группу:

- 1) МРТ изменения головного мозга иные, чем указано в критериях включения;

- 2) КР амнестического типа;
- 3) деменция;
- 4) Артериальная гипертензия (АГ) 3 степени и вторичная АГ;
- 5) перенесённые нарушения мозгового кровообращения (НМК) и преходящие НМК;
- 6) наличие психического заболевания, тяжёлая депрессия;
- 7) эпилепсия;
- 8) тяжёлая соматическая и эндокринная патология;
- 9) наличие инфекционных и воспалительных заболеваний.

Критерии включения в группу контроля:

- 1) МРТ головного мозга – отсутствие изменений;
- 2) возраст пациентов 40-60 лет мужчины и женщины;
- 3) отсутствие когнитивных жалоб и нормальные результаты по тесту МоСА (>26 баллов);
- 4) отсутствие жалоб на изменения в эмоциональном фоне и нормальные результаты тестов на тревогу (по опроснику Спилбергера – Ханина <46 баллов) и депрессию (по шкале депрессии Бека <10 баллов);
- 5) отсутствие психического заболевания у пациента и ближайших родственников;
- 6) отсутствие хронических, острых воспалительных и инфекционных заболеваний, нормальная биохимия крови.

Критерии исключения из основной и контрольной группы:

- 1) отказ от участия в исследовании;
- 2) развитие событий, являющихся условиями для невключения в группу.

## **2.2. Протокол исследования**

Набор пациентов в исследование, удовлетворяющих вышеперечисленным критериям, осуществлялся проспективно. В основную группу был включен 71 пациент (ср. возраст  $52,8 \pm 6,3$  лет, мужчины - 15%, женщин – 85%), в контрольную группу – 21 доброволец (ср. возраст  $53,2 \pm 4,8$  лет, мужчины - 29%, женщин – 71%).

Пациенты основной группы были рандомизированы методом конвертов с двойным слепым плацебо контролем. Было сформировано 3 группы БОС нейротренинга: по инфранизким волнам – 25 человек, альфа-волнам – 22 человека, имитации БОС по ЭЭГ (плацебо) – 24 человека.

Всем участникам проводилось:

- 1) клиническое обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, оценку общесоматического и неврологического статуса;
- 2) МРТ головного мозга с оценкой сосудистых изменений в соответствии с рекомендациями STRIVE, 2013 (Wardlaw J. M., 2013.);
- 3) оценка когнитивных функций;
- 4) оценка эмоционального профиля;
- 5) ЭЭГ перед началом исследования (основная группа).

Курс БОС-нейротренинга включал 15 занятий по 30 минут с частотой от 2 до 5 раз в неделю. Оценка когнитивного, психоэмоционального профилей и повторная ЭЭГ проводились после окончания курса БОС и далее через 6-8 недель.

### **2.3. Когнитивное и психоэмоциональное тестирование**

Оценка когнитивного и психоэмоционального профиля проводились отдельно в два следующих друг за другом дня в отдельном кабинете в первой половине дня (11-13 часов), где не было постороннего шума, при хорошем освещении. Продолжительность когнитивного и психоэмоционального тестирования одного пациента составила 40-60 мин и 60 минут соответственно.

Тесты проводили сотрудники с высшим медицинским или психологическим образованием, когнитивные тесты выполняли на бумаге, заполнение психоэмоциональных тестов проводилось онлайн на персональном компьютере.

#### **Когнитивное тестирование**

Общий когнитивный уровень оценивался по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) (Приложение 1).

Участники без когнитивных жалоб, набравшие >26 баллов, соответствовали сохранному когнитивному уровню. КР диагностировались при общем когнитивном уровне по MoCA <26 баллов (Nasreddine Z.S., 2005). Тяжесть КР верифицировалась (DSM-5, 2013) как субъективные КР (СубКР) при наличии когнитивных жалоб, MoCA тест  $\geq 26$  баллов; умеренные КР (УКР) при MoCA тест <26, независимости от окружающих в повседневной жизни.

Для тестирования отдельных когнитивных функций были отобраны тесты, ранее показавшие свою чувствительность на больных с ЦМА (Таблица 1). Нормативные показатели взяты из диссертационных работ Гаджиева, З.Ш. (2021); Лагода Д.Ю. (2021).

**Таблица 1. Оценка когнитивных функций – используемые тесты и их нормативные значения**

Когнитивный домен	Тест	Нормативные показатели
УФМ, продуктивность	Тест на беглость речи (вербальная беглость): - фонематическая беглость (буквы «С», «Б»); - семантическая беглость (животные)	$\geq 10$ слов; $\geq 20$ слов,
УФМ, переключение	Тест прокладывания пути (Trail Making Test) - ТМТ, субтест А - ТМТ, субтест В	$\leq 29$ сек $\leq 75$ сек
УФМ, ингибирование	Струп-тест, показатель интерференции	<50 сек
Вербальная память	Тест «заучивание 10 слов», воспроизведение через 60 мин	7-10 слов
Зрительно-конструктивные функции	Комплексная фигура Рея–Остеррица, копирование	34-36 баллов
Невербальная память	Комплексная фигура Рея–Остеррица, воспроизведение через 30 мин	$\geq 25$ баллов

**Тест на беглость речи (вербальная беглость)** предполагает генерацию списка слов, принадлежащих к определённой категории, в течение 1 минуты. У

испытуемых оценивалась семантическая беглость – название животных и фонематическая беглость – составление слов, существительных, за исключением имён собственных, начинающихся с одной буквы (буквы С, Б).

**Тест прокладывания пути (Trail Making Test - TMT)** Субтест А выявляет скорость когнитивной обработки информации пациентом. Субтест В исследует познавательные процессы: гибкость мышления, переключение, контроль внимания и торможения (**Приложение 2**).

**Струп-тест** включает 2 серии тестов: А) цветовую и В) словесно-цветовую. Стандартный способ оценки эффекта Струпа - вычисление разностного показателя интерференции по формуле:  $B - A$ , где А - время в секундах, затраченное испытуемым на выполнение цветовой серии; В - время в секундах, затраченное испытуемым на выполнение словесно-цветовой серии. Показатель интерференции прямо пропорционален степени интерференции - чем он меньше, тем меньше ее влияние. Чем больше эта разница, тем больше выражен эффект интерференции и, соответственно, более выражена ригидность (узость, жесткость) познавательного контроля. Тест оценивает гибкость когнитивного мышления (**Приложение 3**).

**Тест «заучивание 10 слов»** направлен на оценку произвольного запоминания, связанного с такими процессами как внимание, кодирование информации, консолидация, хранение и извлечение информации. Оценивалось количество воспроизведённых слов через 60 минут (**Приложение 4**).

**Комплексная фигура Рея – Остеррица:** пациенту предъявляется сложное изображение, которое включает в себя 18 графических элементов, точность воспроизведения каждого из которых оценивалась по шкале 0-0,5-1-2, максимальный суммарный балл 36, далее оценивалось воспроизведение по памяти данной фигуры через 30 мин (**Приложение 5**).

### **Психоэмоциональное тестирование**

Психоэмоциональный профиль оценивался по тестам, ранее показавшим свою чувствительность у пациентов с ЦМА (Таблица 2).

**Таблица 2. Оценка психоэмоционального профиля – используемые тесты и их нормативные значения**

Тест	Нормативные показатели
Опросник Спилбергера – Ханина - личностная тревожность - ситуативная тревожность	Уровень тревожности: низкий – менее 30 баллов, средний - от 31 до 45 баллов, высокий - более 46 баллов
Шкала депрессии Бека	отсутствие депрессии - 0-9 баллов; легкая депрессия (субдепрессия) – 10-15 баллов; умеренная депрессия - 16-19 баллов; выраженная депрессия - 20-29 баллов; тяжёлая депрессия - 30-63 балла.
Опросник соматизированных расстройств (SOMS 2)	Соматоформное расстройство диагностируется: >20 баллов для мужчин; >25 баллов для женщин.
Торонтская шкала алекситимии (TAS-20)	Уровень алекситимии: низкий – 20-39 баллов, средний – 40-63 балла, высокий – 64-100 баллов.
Краткий опросник тревоги о здоровье» (short health anxiety inventory - SHAI)	Средний балл у здоровых лиц – 12-15 баллов, Ипохондрическое расстройство – >20 баллов

**Опросник Спилбергера – Ханина** состоит из двух частей – оценки личностной и ситуативной (реактивной) тревожности. Каждая часть опросника включает 20 утверждений (**Приложение 6**).

**Шкала депрессии Бека** включает в себя 21 набор из четырех утверждений, из которых испытуемый должен выбрать одно утверждение, которое лучше всего, по его мнению, соответствует тому, как он чувствовал себя «на этой неделе и сегодня». Суммарный балл составляет от 0 до 63. Он показывает силу депрессивных симптомов у испытуемого (**Приложение 7**).

**Опросник соматизированных расстройств (SOMS 2)** состоит из 53 вопросов о наличии соматических (телесных) жалоб, на которые испытуемый должен ответить «да» или «нет», имели ли место предложенные симптомы в течение 2-х последних лет или имеются в настоящее время (**Приложение 8**).

**Торонтская шкала алекситимии (TAS-20)** состоит из 20 пунктов, каждый из которых оценивается по 5-балльной шкале Лайкерта от 1 (совершенно не согласен) до 5 (совершенно согласен) (**Приложение 9**).

**Краткий опросник тревоги о здоровье» (short health anxiety inventory - SHAI)** состоит из 18 пунктов. В каждом пункте из 4 утверждений нужно выбрать наиболее подходящее утверждение для испытуемого (**Приложение 10**).

#### **2.4. Проведение электроэнцефалографического исследования**

Запись ЭЭГ проводилась на 24 канальном усилителе ЭЭГ производства MCS (Medical Computer Systems, Россия, Зеленоград, Москва) серии NVX, полоса пропускания от 0 Гц до 25 кГц. К компьютеру усилитель подключается по USB., дополнительного электропитания для усилителей NVX не требуется. Для записи ЭЭГ использовались текстильные шлемы MCScap со съёмными цельно-прессованными Ag/AgCl электродами. Наложение электродов осуществлялось по системе 10-20. Запись ЭЭГ проводилась в затемнённой комнате в комфортном кресле в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в течение 5 минут и далее с открытыми глазами в течение 5 минут. Для записи ЭЭГ от усилителя NVX использовалась программа NeoRec. Программа записывает сигналы в файлы различных форматов EDF, BDF, GDF. Для последующего анализа и обработки ЭЭГ использовалось программное обеспечение EEG Studio (Россия, Санкт-Петербург, производитель ООО «Мицар»). Проводилась оценка амплитуды, мощности и частоты основных ЭЭГ-ритмов до и после сеансов БОС. В промежутке 5-ти минутной записи с закрытыми глазами оценивались показатели средней мощности и амплитуды альфа ритма в затылочных отделах (O2/O1) ( $\text{мкВ}^2$ ; %; мкВ), частоты альфа ритма в затылочных отделах (Гц), мощность и амплитуда тета ритма в лобных отделах F3/F4 ( $\text{мкВ}^2$ ), амплитуда и

мощность альфа ритма в лобных отделах F3/F4 ( $\mu\text{В}$ ,  $\mu\text{В}^2$ ), амплитуда и мощность бета – ритма бета1 и бета2 диапазонов в лобных отделах F3/F4 ( $\mu\text{В}$ ,  $\mu\text{В}^2$ ), соотношение альфа (O2/O1)/тета (F3/F4) ( $\mu\text{В}^2$ ).

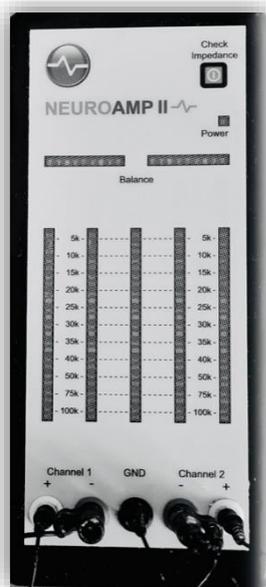
## **2.5. Методика проведения сеансов биологической обратной связи**

Нейротренинги проводились в индивидуальном кабинете с отсутствием отвлекающих стимулов, пациент располагался в удобном кресле.

**БОС-нейротренинг по инфранизким частотам ЭЭГ и в группе плацебо** проводились на аппарате NEUROAMP II (Рисунок 1), интегрированном с программным комплексом Cygnet (компания ВЕЕ Medic GmbH, Швейцария). Для проведения процедуры 2 электроэнцефалографических электрода накладывались в правой височной и теменной областях (монтаж электродов Т4-Р4) и фиксировались с помощью электроэнцефалографической пасты Ten 20. Референтный электрод накладывался на лоб. Пациент сидел перед монитором с различными визуальными образами (движение ракеты в трубе, прогулка по осеннему лесу, старинному замку и т.д.). Не было дано никакой инструкции добровольно управлять картинкой. Более высокая (или более низкая) скорость передвижения не была истолкована как выгодная. Задача пациента была оценить субъективные ощущения в ходе просмотра визуализации таким образом, чтобы просмотр видео на экране телевизора сопровождался ощущением эмоционального и физиологического комфорта. На основании субъективной оценки пациентом своего состояния, исследователь в ходе каждого сеанса нейротренинга подбирал оптимально комфортную частоту обратной связи в полосе инфранизких частот, управляя данными на рабочем столе программного обеспечения Cygnet. Так, завышенная частота обратной связи могла вызвать головные боли, беспокойство или нарушение сна, в то время как низкие частоты приводили к усталости, апатии, грусти или депрессивным симптомам.

**БОС-нейротренинг по альфа-волнам ЭЭГ** проводился на аппарате комплексной системы БОС «Колибри» (Рисунок 2) (фирма Нейротех, Таганрог). Для проведения процедуры электрод накладывался на правую затылочную

область (по международной системе 10-20 в положение O2). В соответствующие отверстия ленты устанавливался датчик вместе с двумя электродами в виде кнопок. Под электроды вводилось 2-3 капли электродного геля Унимакс (фирмы Гельтек). Тренинг проводился на основе спектральной оценки выраженности альфа-ритма в правом затылочном отведении. Тренируемый частотный диапазон составлял 9-12 Гц (с индивидуальной коррекцией в зависимости от частоты пика альфа-ритма). Пациенту объяснялась суть метода, давались пояснения о том, что альфа-ритм биоэлектрической активности мозга является отражением релаксации в состоянии осознанного бодрствования, в отличие от состояния сна. Пациенту ставилась задача расслабиться, смотря сквозь картинку, тем самым усиливая представленность альфа-ритма в затылочных отделах. В системе реализован набор специально разработанных компьютерных визуальных образов, в которых пациент сознательно принимает участие, управляя качеством картинки на дисплее, персонажами и звуковым (музыкальным) сопровождением за счет волевого изменения своего функционального состояния. Фактически пациент обучается менять текущее состояние активности высшей нервной деятельности, формируя типы ответных реакций при стрессах или при предъявлении нагрузки.



**Рисунок 1-** NEUROAMP II



**Рисунок 2 –** комплексная система БОС  
«Колибри»

## 2.6. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 23.0 (IBM). Во всех случаях были использованы двусторонние варианты статистических критериев. Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

При сравнении качественных показателей по уровням группирующих переменных использовались критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Распределение количественных переменных оценивалось при помощи построения и оценки частотных гистограмм, а также с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Во всех изучаемых группах распределение показателей отличалось от нормального, в связи с чем использовались методы непараметрической статистики. При сравнении количественных несвязанных показателей применялись критерии Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса (если количество категорий группирующей переменной было больше 2-х), критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони на множественность сравнений применялся при апостериорных попарных сравнениях. При сравнении связанных выборок по количественному признаку использовали критерий Вилкоксона или Фридмана (если количество категорий группирующей переменной было больше 2-х). Различия считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ . В отношении показателей с установленными значимыми различиями, с учётом поправки на множественные сравнения проводились межгрупповые сопоставления ( $p < 0,017$ ).

Для выявления взаимосвязи количественных признаков выполнялся корреляционный анализ по Спирмену.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Общая, клиническая и нейровизуализационная характеристика пациентов с ранней церебральной микроангиопатией и контрольной группы

Характеристика основной и контрольной групп представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Характеристика пациентов с ранней ЦМА и контроля**

Показатель	ЦМА (n=71)	Контроль (n=21)	p
Средний возраст (mean $\pm$ SD)	52,8 $\pm$ 6,3	53,2 $\pm$ 4,8	1,0
Пол (жен) (n,%)	60 (85%)	15 (71%)	0,2
Артериальная гипертензия 1-2 степени (n, %)	43 (61%)	10 (48%)	0,3
Сахарный диабет (n, %)	3 (4%)	0 (0%)	1,0
Патология щитовидной железы, (эутиреоз) (n,%)	7 (10%)	0 (0%)	0,3
Курение (n, %)	18 (25%)	5 (24%)	1,0
Ожирение – ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> (n, %)	16 (23%)	4 (19%)	1,0
МРТ-изменения: ГИБВ стадии Fazecas 1-2 (n, %)	71(100%)	0	<b>0,0001</b>
МОСА (Me $\pm$ Q, баллы)	26 [25;28]	28 [28;29]	<b>0,001</b>
Тяжесть КР			
– СубКР (n, %)	46 (65%)	-	-
– УКР (n, %)	25 (35%)		
Беглость речи (mean $\pm$ SD, количество слов)			
– буква С	13,5 $\pm$ 3,7	16,4 $\pm$ 3,8	<b>0,006</b>
– буква Б	12,5 $\pm$ 4,2	15,2 $\pm$ 2,5	<b>0,007</b>
– животные	22,4 $\pm$ 6,1	24,1 $\pm$ 4,4	0,07
Фигура Рея-Остеррица (mean $\pm$ SD, баллы)			
– копирование	34 $\pm$ 2,2	35,3 $\pm$ 0,9	<b>0,006</b>
– воспроизведение	22,3 $\pm$ 5,4	25,5 $\pm$ 4,9	<b>0,016</b>

**Продолжение таблицы 3. Характеристика пациентов с ранней ЦМА и контроля**

Показатель	ЦМА (n=71)	Контроль (n=21)	p
Тест 10 слов (mean $\pm$ SD, количество слов) отсроченное воспроизведение через 60 мин	8,0 $\pm$ 1,6	8,6 $\pm$ 1,4	0,15
Тест Струпа (mean $\pm$ SD, с) показатель интерференции	53,4 $\pm$ 19,6	42 $\pm$ 10,5	<b>0,005</b>
Тест прокладывания пути TMT (mean $\pm$ SD, с)			
– TMT А	77 $\pm$ 37,1	29,8 $\pm$ 10	<b>0,008</b>
– TMT В	92,1 $\pm$ 49,6	64 $\pm$ 18,9	<b>0,009</b>
Тест Спилберга – Ханина (mean $\pm$ SD, баллы)			
– ситуативная тревожность	38,1 $\pm$ 10,6	26,4 $\pm$ 3	<b>0,000</b>
– личностная тревожность	49,8 $\pm$ 9,3	31,8 $\pm$ 3,1	<b>0,000</b>
Шкала депрессии Бека (mean $\pm$ SD, баллы)	10 $\pm$ 7,0	6,0 $\pm$ 3,4	<b>0,02</b>
Торонтская шкала алекситимии (TAS 20) (mean $\pm$ SD, баллы)	49,4 $\pm$ 11,6	38,5 $\pm$ 9,8	<b>0,000</b>
Опросник соматизированных расстройств (SOMS 2) (mean $\pm$ SD, баллы)	13,1 $\pm$ 6,2	14,1 $\pm$ 2,6	0,3
Шкала тревоги о здоровье (SHA1) (mean $\pm$ SD, баллы)	13,8 $\pm$ 6,7	10,9 $\pm$ 4,4	0,1

Пациенты основной группы с ранней ЦМА (далее ЦМА) значимо не отличались по возрасту и полу от участников контрольной группы. В обеих группах преобладали женщины (85% и 71%, соответственно). Артериальная гипертензия, курение, ожирение, сахарный диабет, патология щитовидной железы в медикаментозной компенсации встречались одинаково часто как в основной, так и в контрольной группах.

В группе ЦМА на МРТ головного мозга, в соответствии с критериями включения, у всех пациентов визуализировалась ГИБВ стадии Fazecas 1-2, тогда как в группе контроля макроструктурные изменения вещества головного мозга отсутствовали ( $p=0,0001$ ). Общий когнитивный уровень был ниже у пациентов

группы ЦМА, составляя 46 человек (65%) с СубКР и 25 человек (35%) с УКР. Пациенты ЦМА значимо хуже выполнили нейропсихологические тесты на УФМ (тест на фонематическую беглость, тест прокладывания пути, субтест А и В, Струп-тест), тесты на оценку зрительно – конструктивной функции и невербальной памяти (тест копирования и отсроченного воспроизведения фигуры Рея-Остеррица). В то же время между группами не выявлено значимых различий в тесте на память «10 слов» отсроченное воспроизведение.

У пациентов основной группы в сравнении с контрольной, при оценке эмоционального статуса были выявлены следующие значимые различия: в результатах теста Спилбергера-Ханина – более высокие показатели тревожности (средний уровень ситуативной ( $p=0,000$ ) и высокий уровень личностной ( $p=0,000$ ) тревожности), по шкале депрессии Бека имело место наличие лёгкой депрессии при отсутствии отклонений в контроле ( $p=0,02$ ), по Торонтской шкале алекситимии (TAS20) отмечался средний уровень алекситимии и отсутствие отклонений в норме ( $p=0,000$ ). Сопоставляемые группы не имели значимых различий по результатам опросников соматизированных расстройств (SOMS2) и тревоги о здоровье (SHAI). Результаты в обоих случаях не выходили за пределы нормальных значений.

В Таблице 4 представлены установленные значимые взаимосвязи состояния когнитивного и эмоционального статуса по результатам тестов. Общий когнитивный уровень (баллы) пациентов по шкале МоСА имел значимые обратные корреляции с алекситимией, личностной и ситуативной тревожностью, результатами тестов на УФМ – ТМТ-В, тест Струпа (показатель интерференции). Общий когнитивный уровень (баллы) пациентов по шкале МоСА имел значимые прямые корреляции с результатами теста 10 слов, отсроченным воспроизведением и копированием фигуры Рея-Остеррица. Выявлены корреляции разной направленности между результатами тестов на УФМ, а также теста 10 слов, отсроченное воспроизведение с результатом копирования и воспроизведения фигуры Рея – Остеррица. Установлены значимые обратные корреляции общего когнитивного уровня по шкале МоСА, тестов на УФМ –

беглости речи, ТМТ-А и ТМТ-В с алекситимией и личностной тревожностью, а тестов на отсроченное воспроизведение и копирование фигуры Рея-Остеррица – только с личностной тревожностью. Результаты теста 10 слов (отсроченное воспроизведение) имели значимые обратные корреляции с тревогой о здоровье, депрессией, личностной и ситуативной тревожностью. Депрессия, алекситимия, ситуативная и личностная тревожность, соматизация имели между собой взаимосвязи разной степени выраженности.

**Таблица 4. Взаимосвязи изменений когнитивного и эмоционального статуса по результатам тестов у пациентов с ранней ЦМА и в контроле (корреляционный анализ Спирмена)**

	МОСА	Беглость речи, буква «С»	Беглость речи, буква «Б»	Фигура Рея- Остеррица, копирование	Фигура Рея- Остеррица, воспроизведение	Тест 10 слов	Тест Струпа интерференция	ТМТ А	ТМТ В	Ситуативная тревожность	Личностная тревожность	Соматизация (SOMS)	Алекситимия	Депрессия
Тревога о здоровье (SHAI)	- 0,2	0,03	- 0,05	-0,06	0,2	<b>-0,3*</b>	-0,03	-0,001	0,02	<b>0,4**</b>	<b>0,4**</b>	<b>0,3**</b>	0,2	<b>0,5**</b>
Депрессия	- 0,2	- 0,03	-0,08	- 0,1	-0,1	<b>-0,2*</b>	-0,01	0,2	0,2	<b>0,5**</b>	<b>0,6**</b>	<b>0,5**</b>	<b>0,5**</b>	
Алекситимия	<b>- 0,3**</b>	<b>- 0,3*</b>	<b>- 0,3**</b>	-0,2	-0,2	0,1	0,1	<b>0,3**</b>	<b>0,3**</b>	<b>0,4**</b>	<b>0,6**</b>	<b>0,3**</b>		
Соматизация (SOMS)	- 0,03	0,06	0,02	0,1	-0,03	-0,03	0,1	0,08	0,1	<b>0,3**</b>	<b>0,3**</b>			
Личностная тревожность	<b>- 0,4**</b>	<b>- 0,2*</b>	<b>- 0,3*</b>	<b>-0,3**</b>	<b>-0,3**</b>	<b>-0,3**</b>	0,2	<b>0,2*</b>	<b>0,3*</b>	<b>0,7**</b>				
Ситуативная тревожность	<b>- 0,2*</b>	- 0,08	- 0,1	- 0,2	-0,2	<b>-0,3*</b>	0,09	0,2	0,1					
ТМТ В	<b>- 0,2*</b>	<b>- 0,3**</b>	<b>- 0,3**</b>	- 0,2	-0,06	0,02	<b>0,4**</b>	<b>0,5**</b>						
ТМТ А	-0,05	<b>- 0,3**</b>	<b>-0,2*</b>	<b>- 0,3**</b>	0,05	-0,2	<b>0,3**</b>							
Тест Струпа показатель интерференции	<b>- 0,3**</b>	<b>-0,3**</b>	<b>- 0,3**</b>	<b>- 0,3**</b>	0,2	0,2								
Тест 10 слов	<b>0,4*</b>	0,1	<b>0,2*</b>	<b>0,3**</b>	0,4**									
Фигура Рея Остеррица, воспроизведение	<b>0,4**</b>	0,1	0,2	<b>0,2*</b>										
Фигура Рея-Остеррица, копирование	<b>0,4**</b>	<b>0,4**</b>	<b>0,3**</b>											
Беглость речи, «Б»	0,2	<b>0,6**</b>												
Беглость речи, «С»	0,2													

\*\* Корреляционная значимость на уровне 0,01 (двухсторонняя)

\* Корреляционная значимость на уровне 0,05 (двухсторонняя)

Результаты сравнения демографических показателей, факторов риска и МРТ-данных групп нейротренинга между собой представлены в Таблице 5.

**Таблица 5. Сопоставление демографических показателей, факторов риска и МРТ-данных групп нейротренинга**

Показатель	Группа тренинга			p
	по инфра- низким частотам n=25	по альфа частотам n=22	плацебо n=24	
Средний возраст (mean ± SD)	54,1 ± 4,9	50,5±7,3	53,4±6,2	0,2
Пол (жен) n%	22 (88%)	18 (82%)	20 (83%)	0,8
Артериальная гипертензия 1-2 степени (n, %)	14 (56%)	15 (68%)	14 (58%)	0,7
Сахарный диабет (n, %)	0 (0%)	1 (4,5%)	2 (8%)	0,3
Патология щитовидной железы (эутиреоз медикаментозный) (n, %)	3 (12%)	2 (9%)	2 (8%)	0,9
Курение (n, %)	6 (24%)	7 (32%)	5 (21%)	0,7
Ожирение – ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> (n, %)	6 (24%)	6 (27%)	4 (17%)	0,7
Гиперинтенсивность белого вещества	23 (92%)	19 (86%)	22 (92%)	0,8
Fazecas 1 (n, %)	2 (8%)	3 (14%)	2 (8%)	0,8
Fazecas 2 (n, %)				

Межгрупповых отличий по возрасту, полу, факторам риска и МРТ-характеристикам не выявлено. Во всех исследуемых группах преобладала ГИБВ стадии Fazecas 1 (92% - группа инфра-тренинга, 86% - группа альфа-тренинга и 92% - группа плацебо).

Результаты когнитивного и психоэмоционального тестирования групп нейротренинга до сеансов БОС представлены в Таблице 6. Все три группы нейротренинга были сопоставимы по когнитивному и эмоциональному статусу. Отклонения в тестах от нормы для всех групп не превышали 1-2 σ, соответствуя легким и умеренным.

**Таблица 6. Сопоставление показателей психоэмоционально и когнитивного тестирования в группах нейротренинга**

Показатель	Группа тренинга			p
	по инфра- низким частотам n=25	по альфа частотам n=22	плацебо n=24	
МОСА (Me ± Q)	26 [25;27]	27[26;27]	26[25;27]	0,6
Беглость речи (mean ± SD, количество слов)				
– буква С	13,5±3,2	14,7±3,6	12,3±3,9	0,1
– буква Б	12,8±4,2	12,5±4,2	12,3±4,2	0,9
– животные	23,6±5,8	20,7±5,9	22,8±6,4	0,2
Фигура Рая-Остеррица (mean ± SD, баллы)				
– копирование	33,2±2,6	34,5±1,7	34,3±2,2	0,1
– воспроизведение	22,5±5,5	23,4±5,4	21,3±5,3	0,4
Тест 10 слов (mean ± SD, количество слов)				
отсроченное воспроизведение	8,2±1,6	8,1±1,6	7,8±1,7	0,7
Тест Струпа (mean ± SD, с)	58±23,8	46±15	55,3±17,1	0,1
индекс интерференции				
Тест прокладывания пути (ТМТ), (mean ± SD, с)				
– ТМТ А	41±11,1	33,9±12,2	36±13	0,05
– ТМТ В	85,3±36,4	78±36,8	112,2±65	0,08
тест Спилбергера– Ханина (mean ± SD, баллы)				
– ситуативная тревожность	37,9±8,8	40,7±11,3	35,96±11,5	0,2
– личностная тревожность	50,6±7,3	49,7±7,3	49,0±12,6	0,9
Шкала депрессии Бека (mean ± SD, баллы)	9,6±6,7	10±7,6	10,5±6,98	0,9
Опросник соматизированных расстройств (SOMS 2) (mean ± SD, баллы)	13,6±6,99	12,5±6,3	13,1±5,9	0,7
Торонтская шкала алекситимии (TAS-20) (mean ± SD, баллы)	50,4±9,3	49,4±11,4	48,3±13,9	0,7

**Продолжение таблицы 6. Сопоставление показателей психоэмоционально и когнитивного тестирований в группах нейротренинга**

Показатель	Группа тренинга			p
	по инфранизким частотам n=25	по альфа частотам n=22	плацебо n=24	
Шкала тревоги о здоровье (SHA1) (mean ± SD, баллы)	12,8±6	13,4±6,7	15,2±7,4	0,5

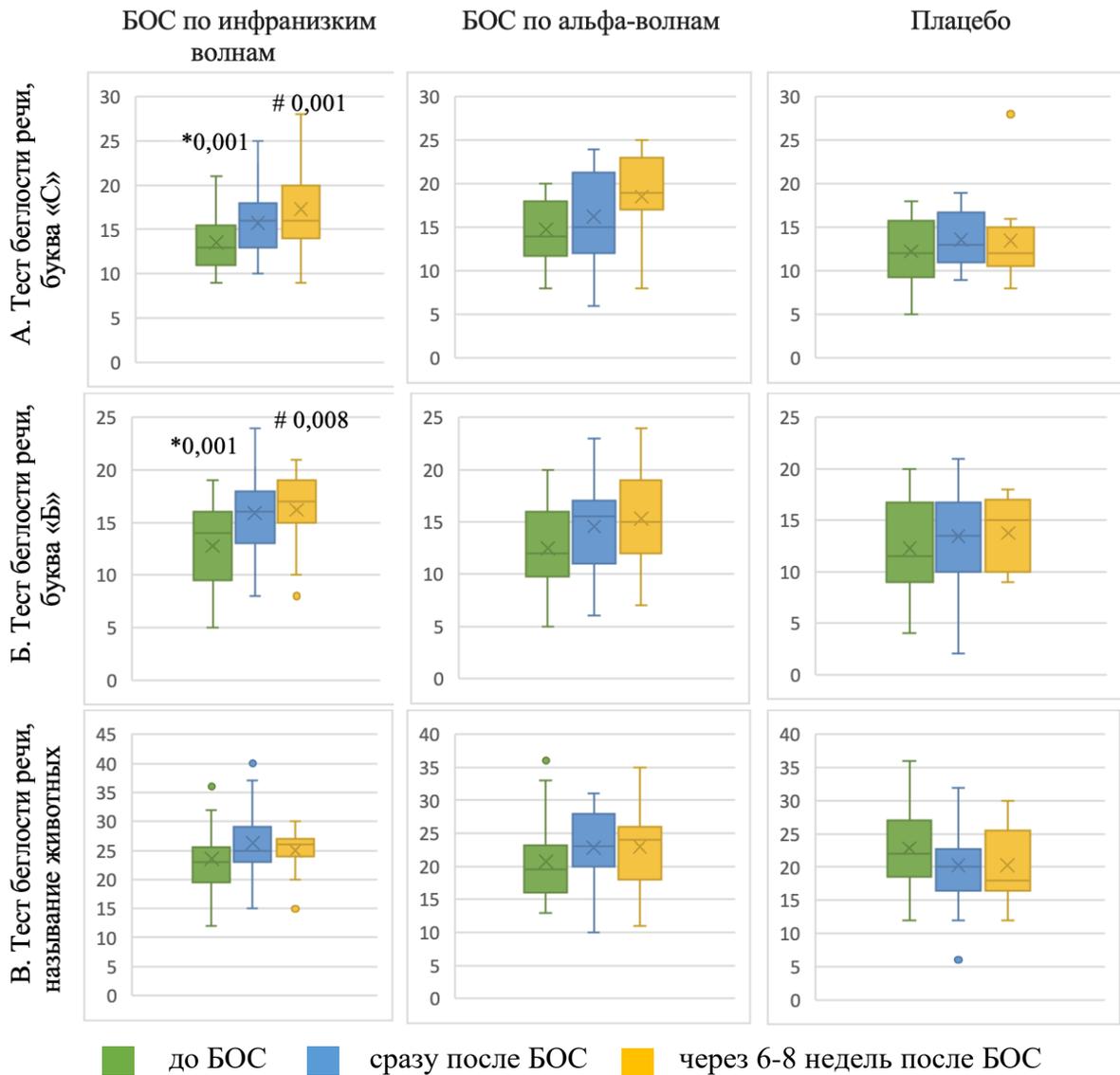
**3.2. Динамика показателей когнитивного тестирования в группах нейротренинга методом биологической обратной связи**

Для определения эффективности курса нейротренингов проведено когнитивное тестирование сразу после завершения и отсрочено в каждой из групп. Для сравнения 3 связанных выборок по количественному признаку использовали критерий Фридмана ( $p < 0,05$ ). В отношении показателей с установленными значимыми различиями, с учётом поправки на множественные сравнения проводились межгрупповые сопоставления ( $p < 0,017$ ).

В тесте беглости речи на букву «С» установлено улучшение показателей во всех группах (Рисунок 3А). Однако, только в группе нейротренинга по инфранизким волнам изменения были статистически значимыми ( $p = 0,001$ ). Отмечено улучшение показателей по отношению к фоновым сразу после сеансов ( $p = 0,001$ ) и через 6-8 недель после их завершения ( $p = 0,001$ ). При этом отсроченные показатели имели тенденцию к их улучшению по отношению к результатам сразу после БОС.

Схожие результаты были получены по результатам тестирования беглости речи на букву «Б» (Рисунок 3Б). В группе нейротренинга по инфранизким волнам были выявлены значимые различия результатов ( $p = 0,005$ ), как после сеансов БОС ( $p = 0,001$ ), так и через 6-8 недель после их завершения ( $p = 0,008$ ).

При оценке результатов тестирования беглости речи по называнию животных статистически значимой динамики установлено не было (Рисунок 3В).



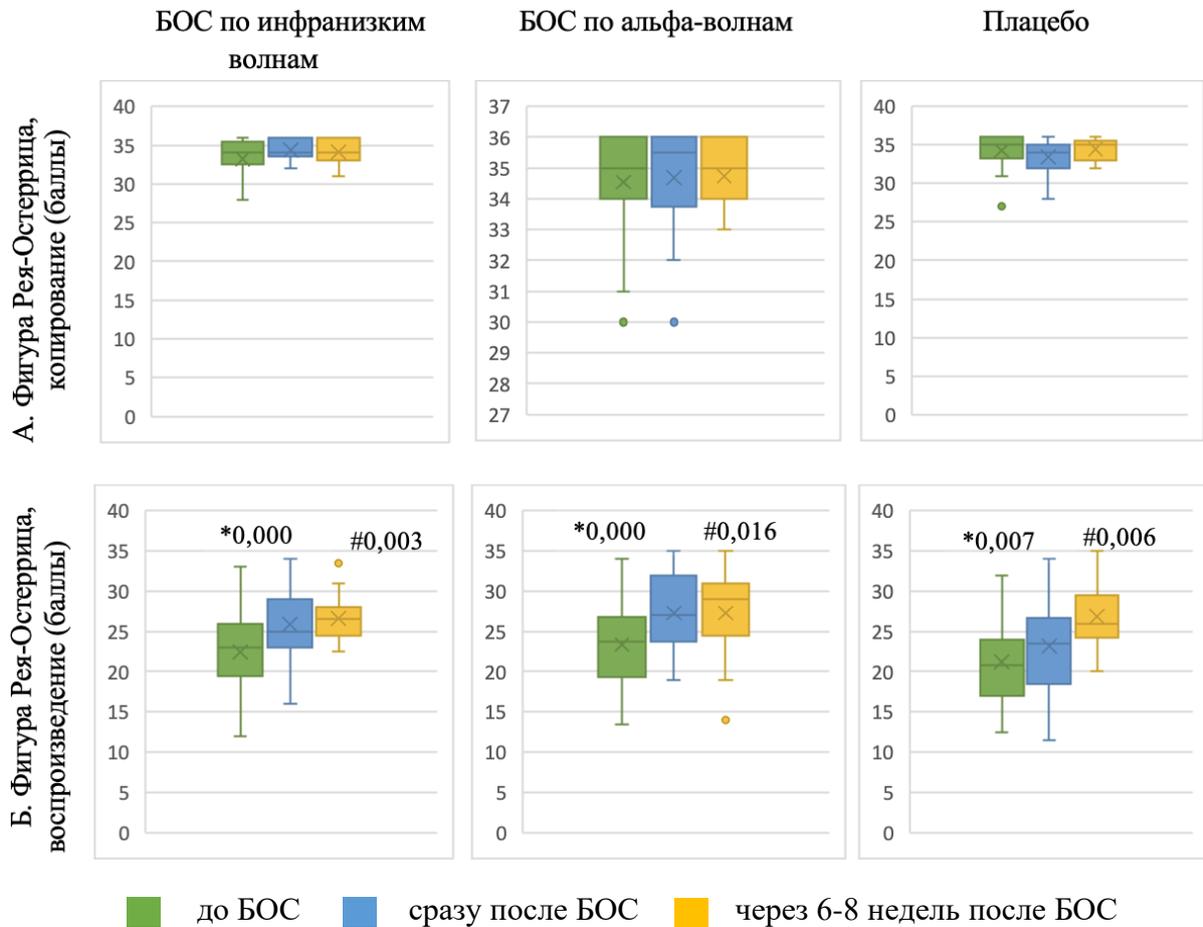
\* значимые различия до-сразу после БОС

# значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

**Рисунок 3. Результаты теста беглости речи в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга. (А) Тест беглость речи, буква «С»; (Б) Тест беглость речи, буква «Б»; (В) Тест беглость речи, название животных.**

В тесте фигура Рея-Остеррица, в задании на копирование не было установлено значимых изменений результатов в динамике по сравнению с фоновой оценкой во всех группах (Рисунок 4А). Напротив, в тесте фигура Рея-Остеррица, отсроченное воспроизведение (через 30 минут) были выявлены статистически значимые различия во всех группах нейротренинга в динамике по сравнению с фоновыми значениями (инфра –  $p=0,000$ , альфа –  $p=0,001$ , плацебо –

$p=0,002$ ), с наличием для всех групп значимых межгрупповых различий фоновых значений к результатам сразу после и отсроченному (Рисунок 4Б).

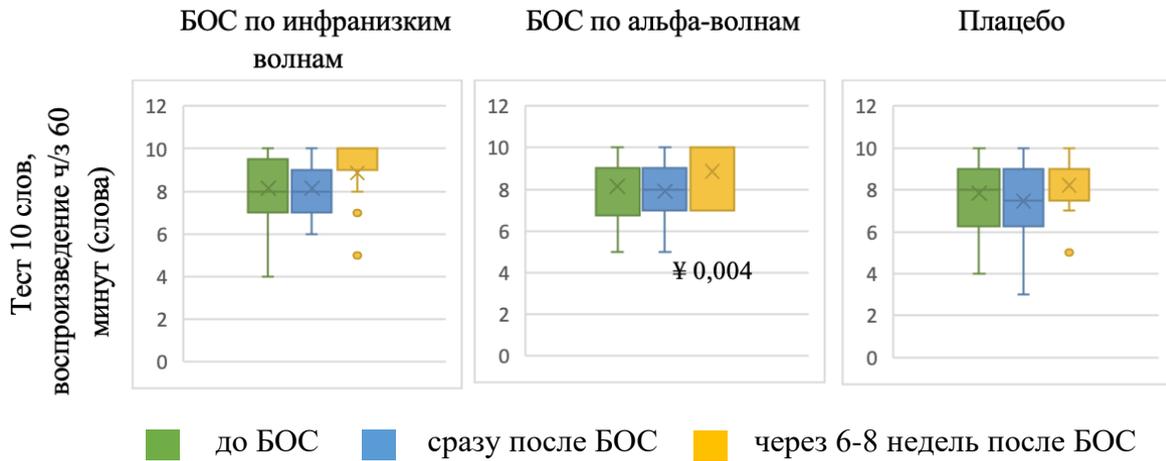


\* значимые различия до-сразу после БОС

# значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

**Рисунок 4. Результаты теста фигура Рей-Остеррица задание на копирование (А) и воспроизведение через 30 минут (Б) в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.**

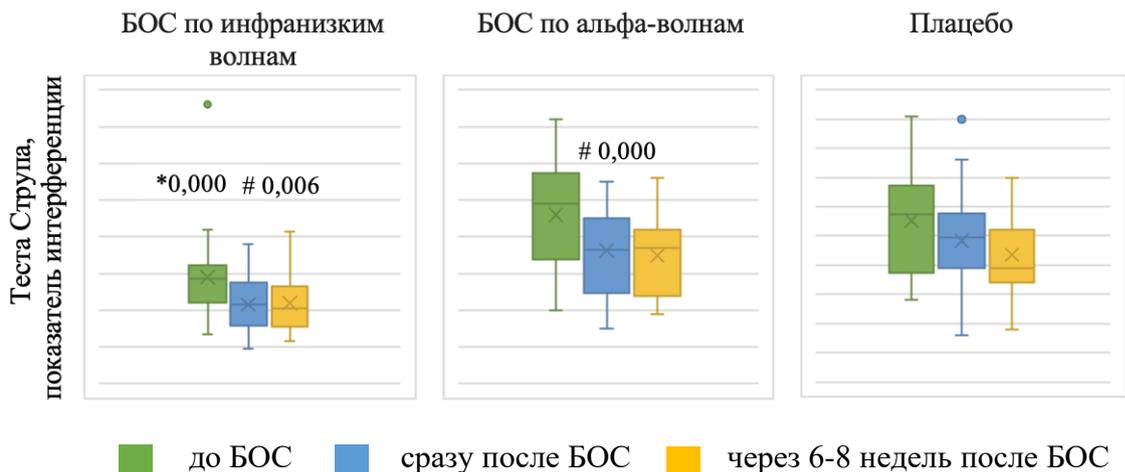
В тесте «заучивание 10 слов», отсроченное воспроизведение через 60 минут, значимые улучшения были выявлены в группе альфа-тренинга ( $p=0,009$ ) (Рисунок 5). Они касались увеличения количества воспроизведенных слов в отсроченном периоде в сравнении с показателями сразу после нейротренинга ( $p=0,004$ ).



¥ значимые различия сразу после и через 6-8 недель после БОС

**Рисунок 5. Результаты теста «заучивание 10 слов», воспроизведение через 60 минут в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.**

Результаты выполнения теста Струпа, показатель интерференции, выявили его значимое уменьшение, соответствующее улучшению гибкости когнитивного мышления в группах тренинга по инфранизким частотам ( $p=0,000$ ) с значимыми межгрупповыми различиями от фона как сразу, так и отсрочено после курса и альфа-волнам ( $p=0,01$ ) с межгрупповыми различиями результатов фона и отсроченной оценки. Результаты данного анализа представлены на Рисунке 6.

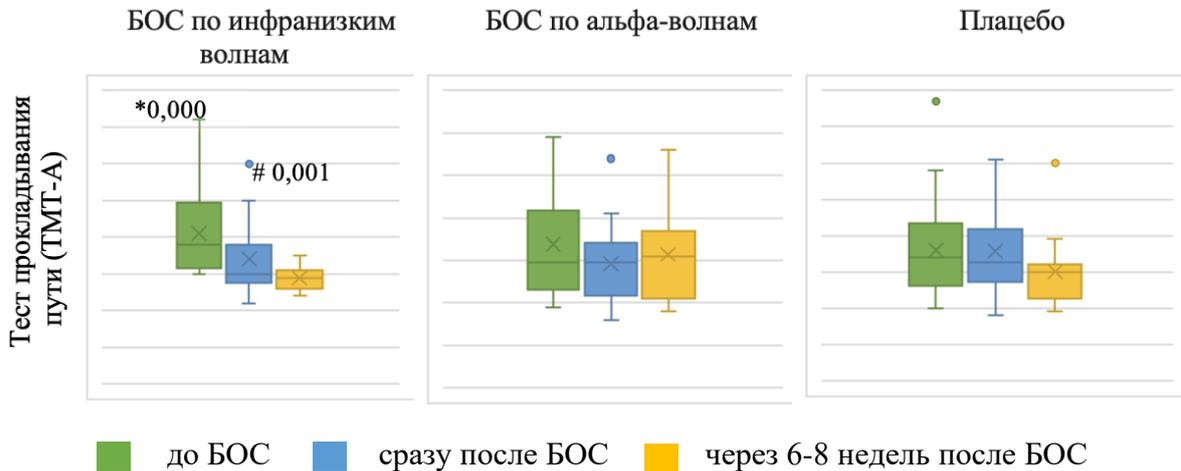


\* значимые различия до-сразу после БОС

# значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

**Рисунок 6. Результаты теста Струпа, показатель интерференции в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.**

В тесте прокладывания пути, субтест А (ТМТ-А), значимое уменьшение времени (с) на выполнение задание установлено в группе тренинга по инфранизким волнам ( $p=0,000$ ). Межгрупповые различия по сравнению с фоном имели результаты сразу после курса БОС ( $p=0,000$ ) с продолжающимся улучшением в отсроченном периоде ( $p=0,001$ ) (Рисунок 7).



\* значимые различия до-сразу после БОС

# значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

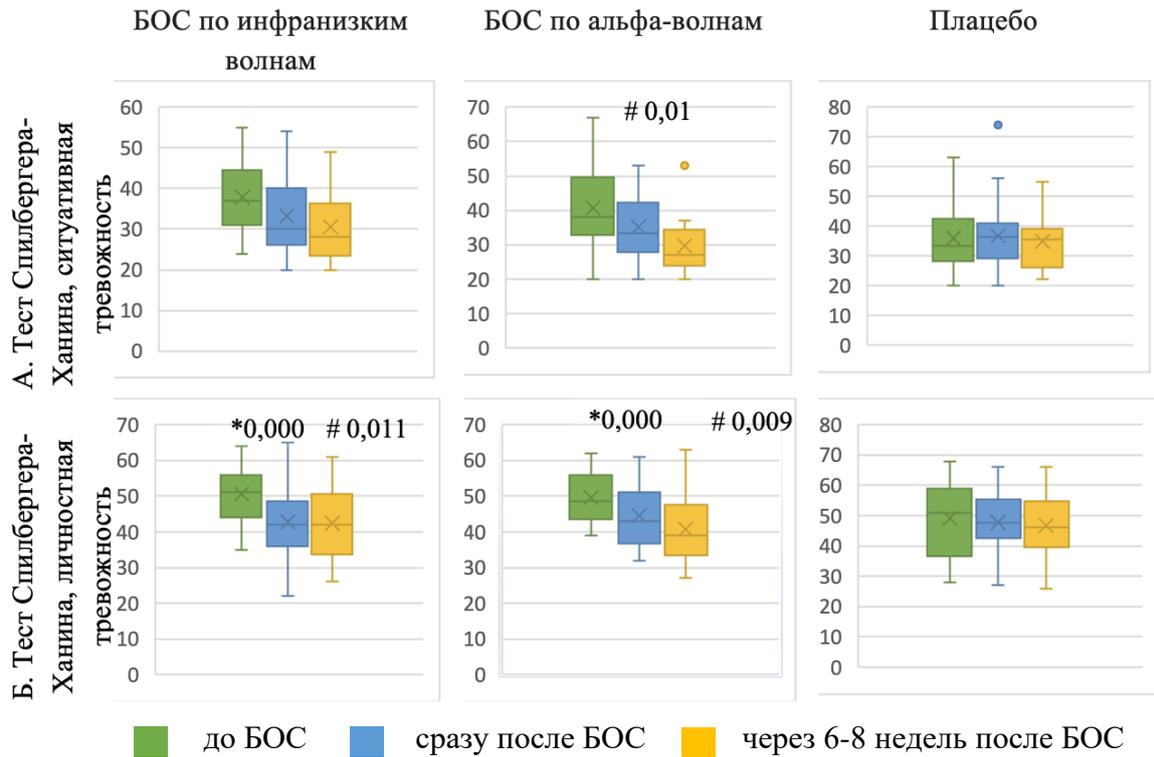
**Рисунок 7. Результаты теста прокладывания пути, субтест А в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.**

В тесте прокладывания пути, субтест В (ТМТ-В) значимых улучшений показателей после сеансов БОС не получено ни в одной из групп.

### 3.3. Динамика показателей психоэмоционального тестирования в группах нейротренинга методом биологической обратной связи

Тест Спилбергера-Ханина, ситуативная тревожность показал значимое улучшение только после БОС терапии по альфа-волнам ( $p=0,02$ ) – отсроченных результатов по сравнению с фоновыми ( $p=0,01$ ) (Рисунок 8А). Тест Спилбергера-Ханина, личностная тревожность показал значимое улучшение после тренинга по инфранизким волнам ( $p=0,04$ ) с наличием межгрупповых различий фона с результатами сразу после курса БОС ( $p=0,000$ ) и отсрочено ( $p=0,011$ ). Данный тест показал значимое улучшение и после курса БОС по альфа-волнам ( $p=0,01$ ) с наличием межгрупповых различий фона с результатами сразу после курса БОС

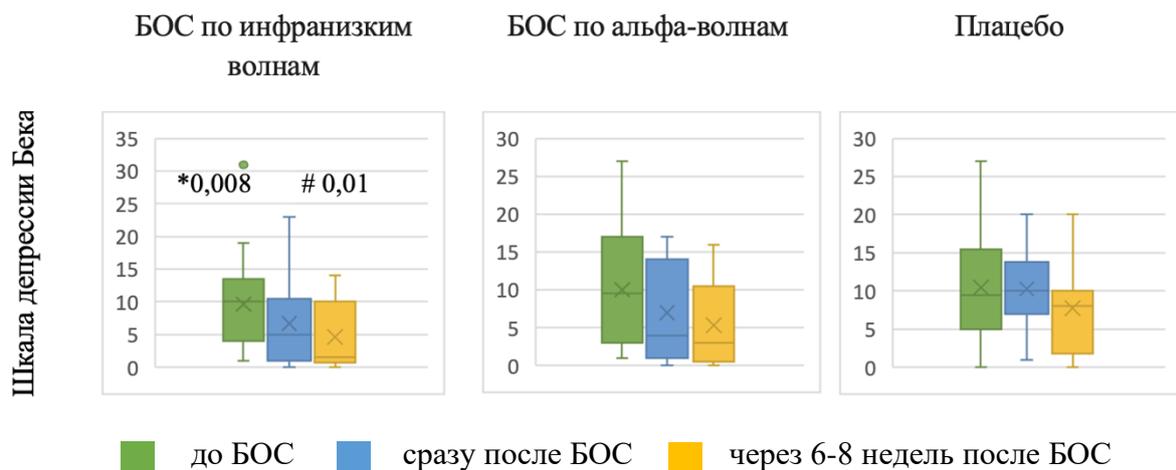
( $p=0,000$ ) с продолжающимся улучшением в отсроченном периоде ( $p=0,009$ ) (Рисунок 8Б).



\* значимые различия до-сразу после БОС

# значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

**Рисунок 8. Результаты теста Спилберга-Ханина, ситуативная тревожность (А) и личностная тревожность (Б) в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.**



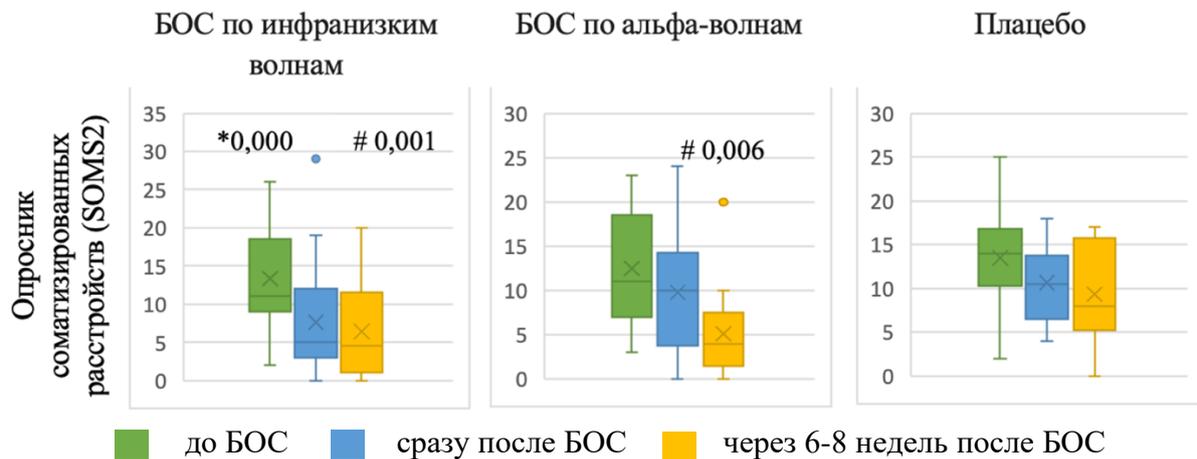
\* значимые различия до-сразу после БОС

# значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

**Рисунок 9. Результаты оценки по шкале депрессии Бека в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.**

Уровень депрессии по шкале депрессии Бека значительно снизился только в группе БОС-терапии по инфранизким волнам ( $p=0,000$ ). Межгрупповые различия по сравнению с фоном имели результаты сразу после курса БОС ( $p=0,008$ ) и через 6-8 недель ( $p=0,01$ ) (Рисунок 9).

Выраженность соматических (телесных) жалоб статистически значительно снизилась после сеансов БОС в группе тренинга по инфранизким частотам ( $p=0,0000$ ), с межгрупповыми различиями по сравнению с фоном сразу после курса БОС ( $p=0,000$ ) и через 6-8 недель ( $p=0,001$ ) после курса БОС. Данный тест показал значимое улучшение и после курса БОС по альфа-волнам ( $p=0,001$ ) с наличием межгрупповых различий фона с результатами в отсроченном периоде ( $p=0,00$ ). Результаты данного анализа приведены на Рисунке 10.

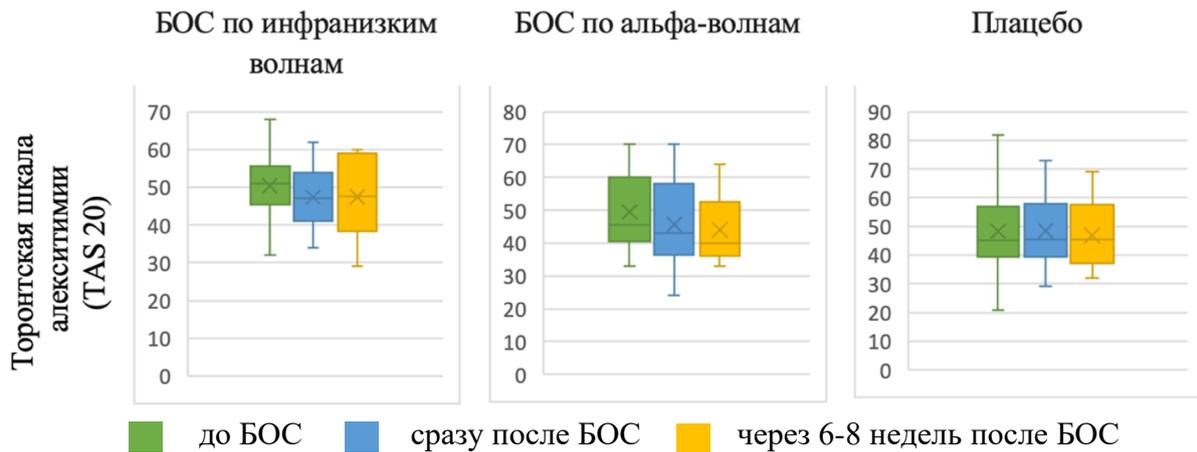


\* значимые различия до-сразу после БОС

# значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

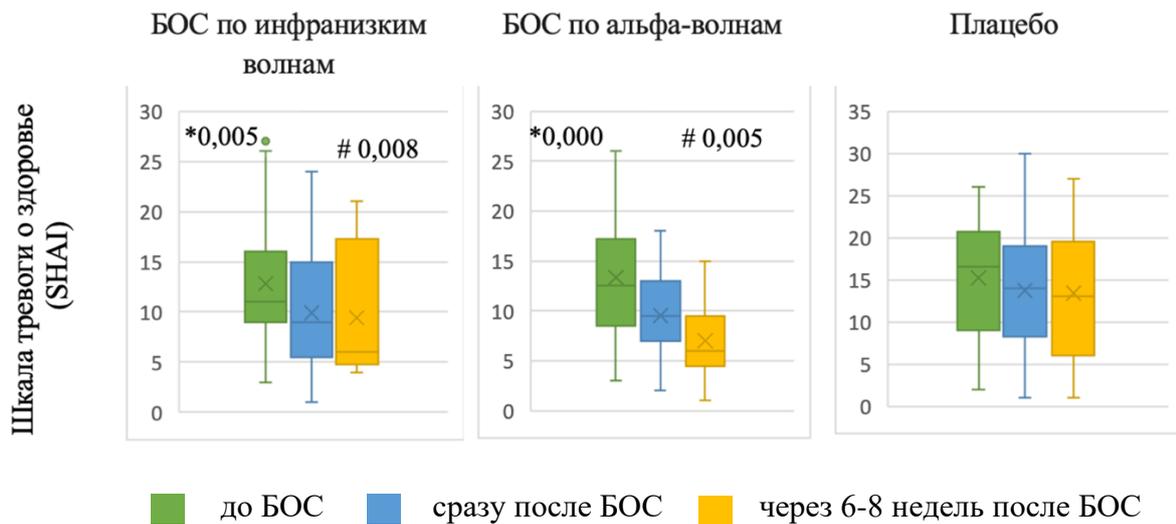
**Рисунок 10. Результаты по опроснику соматизированных расстройств (SOMS2) в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.**

Показатели алекситимии согласно результатам тестирования по Торонтской шкале алекситимии (TAS 20) значительно не изменились после курса нейротренинга ни в одной из групп (Рисунок 11).



**Рисунок 11. Результаты по Торонтской шкале алекситимии (TAS 20) в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.**

Снижение выраженности тревоги о здоровье значительно изменилось в группе БОС-тренинга по инфранизким волнам ( $p=0,005$ ), с межгрупповыми различиями фона и результатов сразу после курса ( $p=0,005$ ) и отсрочено ( $p=0,008$ ). Снижение тревоги о здоровье значительно изменилось и в группе альфа-тренинга ( $p=0,001$ ), с межгрупповыми различиями фона и результатов сразу после курса ( $p=0,000$ ) и отсрочено ( $p=0,005$ ) (Рисунок 12).



\* значимые различия до-сразу после БОС;

# значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

**Рисунок 12. Результаты по шкале тревоги о здоровье (SHAI) в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.**

### 3.4. Динамика мощности ритмов электроэнцефалограммы при разных видах нейротренинга методом биологической обратной связи

Проводилась оценка амплитуды, мощности и частоты основных ЭЭГ-ритмов в разных отделах мозга до и после сеансов БОС за период записи ЭЭГ с закрытыми глазами в течение 5 минут. Динамика основных ЭЭГ-параметров представлена в Таблице 7.

Сопоставление ЭЭГ-ритмов в разных отделах мозга до и после проведённого курса БОС установило значимые изменения мощности альфа-ритма в группе БОС-нейротренинга по инфранизким частотам. Мощность альфа-ритма ( $\text{мкВ}^2$ ) выросла в затылочных отделах после сеансов БОС как в правом ( $O_2$ ) ( $p=0,014$ ), так и в левом ( $O_1$ ) ( $p=0,006$ ) полушариях. Наросло соотношение мощности альфа-ритма в затылочных отделах к мощности тета-ритма в лобных отделах как в правом ( $p=0,005$ ), так и в левом ( $p=0,04$ ) полушариях. Учитывая отсутствие динамики мощности тета-ритма в лобных отделах, полученные результаты соотношения альфа/тета ритмов, вероятнее всего, обусловлены преобладающим нарастанием мощности альфа-ритма в затылочных отделах.

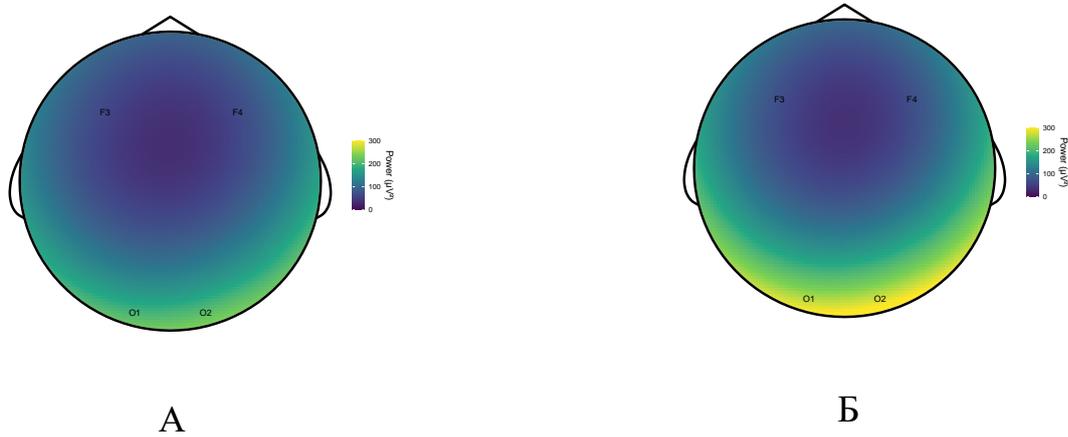
**Таблица 7. Мощность ЭЭГ-ритмов в разных отделах мозга до и после сеансов БОС в разных группах нейротренинга**

Группа БОС-тренинга	до БОС		после БОС		p	
	справа ( $O_2$ )	слева ( $O_1$ )	справа ( $O_2$ )	слева ( $O_1$ )	справа	Слева
	Мощность альфа-ритма в затылочных отделах $O_2/O_1$ ( $\text{мкВ}^2$ )					
инфранизкие волны	211,7±190,4	198,2±193	280±191	265±205,7	<b>0,014</b>	<b>0,006</b>
альфа-волны	208,6±184,2	195,9±203,5	203,6±165,6	200,5±190,6	0,9	0,5
плацебо	195,6±197,3	199,5±206,4	163,8±151,5	162,6±151,9	0,3	0,097
	Мощность тета-ритма в лобных отделах F3/F4 ( $\text{мкВ}^2$ )					
инфранизкие волны	31,9±21,7	32,2±22,8	31,2±22,9	33,2±22,3	0,4	0,99
альфа-волны	39,1±10,1	45,7±14,5	33,9±5,1	35,1±7,4	0,4	0,2
плацебо	28,3±1,9	27,2±31,5	27,8±2	27,8±1,8	0,7	0,7

**Продолжение таблицы 7. Мощность ЭЭГ-ритмов в разных отделах мозга до и после сеансов БОС в разных группах нейротренинга**

Группа БОС-тренинга	до БОС		после БОС		p	
	справа (O <sub>2</sub> )	слева (O <sub>1</sub> )	справа (O <sub>2</sub> )	слева (O <sub>1</sub> )	справа	слева
	Соотношение мощности альфа-ритма в затылочных отведениях к мощности тета ритма в лобных отделах					
инфранизкие волны	6,96±4,6	6,7±5	10,6±7,2	9,5±7,2	<b>0,005</b>	<b>0,04</b>
альфа-волны	7,5±7,1	6,6±6,97	7,3±5,8	7,4±6,6	0,8	0,3
плацебо	6,9±6,8	7,6±8,4	5,8±5,2	5,6±4,9	0,8	0,07
	Мощность альфа-ритма в лобных отделах F3/F4 (мкВ <sup>2</sup> )					
инфранизкие волны	66,3±41,4	63,2±41,2	72,6±35,9	72,3±32,2	0,3	0,05
альфа-волны	89,7±57,9	92,6±55,6	90,7±69,4	94,8±76,1	0,5	0,6
плацебо	89,2±48,7	83,5±47,5	82,1±51,8	80,4±50,7	0,1	0,5

Динамика изменений спектральной мощности альфа-ритма в затылочных и лобных отделах до и после сеансов БОС представлены на Рисунках 13-15.



**Рисунок 13. Мощность альфа-ритма в затылочных и лобных отделах в группе БОС-нейротренинга по инфранизким волнам до сеансов БОС (А) и после сеансов БОС (Б).**



**Рисунок 14. Мощность альфа-ритма в затылочных и лобных отделах в группе БОС-нейротренинга по альфа-волнам до сеансов БОС (А) и после сеансов БОС (Б).**



**Рисунок 15. Мощность альфа-ритма в затылочных и лобных отделах в группе плацебо до сеансов БОС (А) и после сеансов БОС (Б).**

Анализ динамики основных показателей ЭЭГ-ритмов в группах нейротренинга по альфа-волнам и плацебо не выявил значимых изменений после завершения сеансов БОС.

### **3.5. Корреляции мощности альфа-ритма в затылочных отделах с результатами когнитивного и психоэмоционального тестирований при разных видах нейротренинга**

Поскольку курс БОС-тренинга приводил к коррекции когнитивных и психоэмоциональных нарушений на фоне нарастания мощности альфа-ритма в группе тренинга по инфранизким частотам, уточнялись потенциальные взаимосвязи представленности альфа-ритма в затылочных отделах обоих

полушарий до и после БОС-нейротренинга с результатами когнитивного и психоэмоционального тестирования после курса нейротренинга (абсолютные значения и/или  $\Delta$  результата после курса от фонового) во всех группах. Проведение данных корреляций было направлено на уточнение функциональных связей альфа-ритма с когнитивными и психоэмоциональными изменениями и поиск потенциальных предикторов ответа на БОС-терапию. Значимые различия для групп нейротренинга по инфранизким волнам, альфа-волнам и плацебо приведены соответственно в Таблицах 8-10.

В группе БОС-нейротренинга по инфранизким частотам мощность альфа-ритмов до БОС имела обратную корреляцию с результатами теста ТМТ-А, соматизацией и депрессией после нейротренинга, тогда как мощность альфа-ритмов после БОС приводила к утрате данных корреляций по одному из затылочных отделов. Напротив, мощность альфа-ритмов до БОС не коррелировала с беглостью речи (буква «С») и результатами Струп теста, тогда как после БОС-нейротренинга увеличение мощности альфа-ритма было связано с улучшением результатов по этим тестам.

**Таблица 8. Корреляции мощности альфа-ритма в затылочных отделах ( $\mu\text{V}^2$ ) и результатов когнитивного и психоэмоционального тестирования в группе БОС по инфранизким частотам**

	До курса БОС		После курса БОС	
	Мощность альфа справа ( $O_2$ )	Мощность альфа слева ( $O_1$ )	Мощность альфа справа ( $O_2$ )	Мощность альфа слева ( $O_1$ )
Беглость речи, буква, «С», $\Delta$	0,2	0,4	<b>0,4*</b>	<b>0,6**</b>
Струп тест, интерференция после БОС	-0,3	-0,2	<b>-0,4*</b>	-0,2
ТМТ-А, после БОС	<b>- 0,4*</b>	<b>- 0,5**</b>	-0,3	<b>-0,5*</b>

**Продолжение таблицы 8. Корреляции мощности альфа-ритма в затылочных отделах ( $\text{мкВ}^2$ ) и результатов когнитивного и психоэмоционального тестирования в группе БОС по инфранизким частотам**

	До курса БОС		После курса БОС	
	Мощность альфа справа ( $O_2$ )	Мощность альфа слева ( $O_1$ )	Мощность альфа справа ( $O_2$ )	Мощность альфа слева ( $O_1$ )
Соматизация (SOMS) после БОС	<b>-0,4*</b>	<b>-0,4*</b>	<b>-0,4*</b>	-0,4
Депрессия после БОС	<b>-0,4*</b>	<b>-0,5*</b>	-0,3	<b>-0,4*</b>

$\Delta$ - разница между количеством слов, названных на букву «С» до и после курса БОС.

В группе БОС-нейротренинга по альфа-волнам в отношении беглости речи (буква «С») были получены сходные результаты с БОС-нейротренингом по инфранизким волнам – появление корреляций с мощностью альфа-ритма в затылочных областях. Мощность альфа-ритма в  $O_1$  до БОС имела обратную взаимосвязь с результатами теста Струпа, которые утрачивались после БОС.

**Таблица 9. Корреляции мощности альфа-ритма ( $\text{мкВ}^2$ ) в затылочных отделах и результатов когнитивного и психоэмоционального тестирования в группе БОС по альфа-волнам**

	До курса БОС		После курса БОС	
	Мощность альфа справа ( $O_2$ )	Мощность альфа слева ( $O_1$ )	Мощность альфа справа ( $O_2$ )	Мощность альфа слева ( $O_1$ )
Беглость речи, буква «С», после БОС	0,4	0,4	<b>0,4*</b>	<b>0,4*</b>
Струп тест, интерференция после БОС	<b>-0,4*</b>	<b>-0,4*</b>	-0,3	-0,3

В группе плацебо единственная значимая корреляция выявлена в отношении взаимосвязи мощности альфа-ритма в  $O_2$  с соматизацией до и после БОС (Таблица 10).

**Таблица 10. Корреляции мощности альфа-ритма ( $\mu\text{В}^2$ ) в затылочных отделах и результатов когнитивного и психоэмоционального тестирований в группе БОС плацебо**

	До курса БОС		После курса БОС	
	Мощность альфа справа ( $O_2$ )	Мощность альфа слева ( $O_1$ )	Мощность альфа справа ( $O_2$ )	Мощность альфа слева ( $O_1$ )
Соматизация (SOMS) после БОС	<b>-0,4*</b>	-0,3	<b>-0,4*</b>	-0,4

### **3.6. Корреляции результатов когнитивного и психоэмоционального тестирований после разных видов нейротренинга**

Результаты проведенных корреляций когнитивного и психоэмоционального тестирований после нейротренинга по инфранизким волнам, альфа-волнам и плацебо представлены последовательно в Таблицах 11-13. После курса БОС-нейротренинга по инфранизким волнам по сравнению с результатами до него (Таблица 11) тревога о здоровье и депрессия сохранили прежней степени взаимосвязи между собой, но стали более высоко коррелировать с ситуативной и личностной тревожностью, соматизацией. К особым результатам следует отнести то, что уровень алекситимии не показал никаких корреляций с отклонениями в результатах когнитивных и эмоциональных тестов, отмечаемых до БОС. Также как и в целом, после БОС отклонения в психоэмоциональном процессинге не показали взаимосвязи с результатами когнитивных тестов, в отличие от имеющих место корреляций до БОС. После БОС, как и до БОС отмечались умеренные корреляции результатов разных тестов на УФМ между собой и фигуры Рея-Остеррица копирование с воспроизведением. После БОС по инфранизким волнам в отношении памяти при отсроченном воспроизведении не получено каких-либо значимых корреляций с тестами на другие когнитивные функции и психоэмоциональный статус.

**Таблица 11. Корреляция когнитивного и психоэмоционального тестирования после сеансов БОС в группе нейротренинга по инфранизкой частоте**

	Беглость речи, буква «С»	Беглость речи, буква «Б»	Фигура Рея- Остеррица, копирование	Фигура Рея- Остеррица, воспроизведение	Тест 10 слов	Тест Струпа интерференция	ТМТ А	ТМТ В	Ситуативная тревожность	Личностная тревожность	Соматизация (SOMS)	Алекситимия	Депрессия
Тревога о здоровье (SHAI)	-0,08	-0,2	-0,3	-0,2	-0,3	-0,3	0,2	-0,3	<b>0,6**</b>	<b>0,7**</b>	<b>0,5**</b>	0,3	<b>0,5*</b>
Депрессия	0,1	-0,3	-0,3	-0,2	-0,1	-0,1	0,4	0,2	<b>0,6**</b>	<b>0,6**</b>	<b>0,6**</b>	0,3	
Алекситимия	-0,2	-0,3	-0,07	0,1	-0,4	0,02	0,05	0,09	0,4	0,5	0,4		
Соматизация (SOMS)	-0,1	-0,3	-0,1	0,2	-0,2	0,2	0,4	0,1	<b>0,5*</b>	<b>0,5*</b>			
Личностная тревожность	0,3	-0,1	-0,3	-0,3	-0,4	-0,2	0,2	-0,3	<b>0,6**</b>				
Ситуативная тревожность	0,08	<b>-0,4*</b>	0,1	-0,1	-0,2	0,2	<b>0,5*</b>	-0,02					
ТМТ В	0,02	-0,3	0,4	0,3	0,2	<b>0,5*</b>	<b>0,5*</b>						
ТМТ А	<b>-0,4*</b>	<b>-0,5**</b>	0,1	0,04	0,2	<b>0,4*</b>							
Тест Струпа интерференция	<b>-0,5*</b>	-0,2	0,1	0,2	0,003								
Тест 10 слов	0,09	0,4	-0,04	0,1									
Фигура Рея Остеррица, воспроизведение	0,07	0,06	<b>0,5*</b>										
Фигура Рея-Остеррица, копирование	-0,08	-0,2											
Беглость речи, буква «Б»	0,2												

\*\* Корреляционная значимость на уровне 0,01 (двухсторонняя)

\* Корреляционная значимость на уровне 0,05 (двухсторонняя)

**Таблица 12. Корреляция когнитивного и психоэмоционального тестирования после сеансов БОС в группе нейротренинга по альфа- частоте**

	Беглость речи, буква «С»	Беглость речи, буква «Б»	Фигура Рея- Остеррица, копирование	Фигура Рея- Остеррица, воспроизведение	Тест 10 слов	Тест Струпа интерференция	ТМТ А	ТМТ В	Ситуативная тревожность	Личностная тревожность	Соматизация (SOMS)	Алекситимия	Депрессия
Тревога о здоровье (SHAI)	0,2	0,2	0,1	0,2	0,02	0,01	0,1	0,2	<b>0,7**</b>	<b>0,5*</b>	0,4	0,3	0,4
Депрессия	0,2	-0,2	0,04	-0,1	0,3	0,1	-0,1	0,3	<b>0,5**</b>	<b>0,7**</b>	<b>0,7**</b>	<b>0,5**</b>	
Алекситимия	0,3	0,1	0,08	0,1	0,2	-0,1	0,4	0,3	0,2	<b>0,5*</b>	0,2		
Соматизация (SOMS)	-0,02	-0,3	0,2	0,2	0,08	0,2	0,05	0,4	<b>0,5*</b>	<b>0,7**</b>			
Личностная тревожность	0,2	-0,2	<b>-0,4*</b>	0,2	0,2	-0,08	0,1	0,3	<b>0,6**</b>				
Ситуативная тревожность	0,1	-0,1	0,1	0,04	0,09	0,2	0,3	0,02					
ТМТ В	0,04	0,4	-0,3	-0,4	0,4	0,1	0,3						
ТМТ А	0,1	-0,04	0,05	0,2	0,2	-0,1							
Тест Струпа интерференция	-0,4	-0,3	<b>-0,5*</b>	<b>-0,5*</b>	-0,2								
Тест 10 слов	0,2	0,1	0,04	0,05									
Фигура Рея Остеррица, воспроизведение	0,2	0,4	<b>0,6**</b>										
Фигура Рея-Остеррица, копирование	0,09	0,1											
Беглость речи, буква «Б»	<b>0,5*</b>												

\*\* Корреляционная значимость на уровне 0,01 (двухсторонняя)

\* Корреляционная значимость на уровне 0,05 (двухсторонняя)

Таблица 13. Корреляция когнитивного и психоэмоционального тестирования после сеансов БОС в группе плацебо

	Беглость речи, буква «С»	Беглость речи, буква «Б»	Фигура Рея-Остеррица, копирование	Фигура Рея-Остеррица, воспроизведение	Тест 10 слов	Тест Струпа интерференция	ТМТ А	ТМТ В	Ситуативная тревожность	Личностная тревожность	Соматизация (SOMS)	Алекситимия	Депрессия
Тревога о здоровье (SHAI)	0,01	-0,3	-0,1	-0,003	-0,2	0,03	-0,09	0,2	<b>0,4*</b>	<b>0,4**</b>	<b>0,4*</b>	<b>0,5*</b>	<b>0,6**</b>
Депрессия	-0,1	-0,3	-0,1	-0,1	-0,2	0,1	0,02	0,2	0,2	<b>0,7**</b>	0,3	0,3	
Алекситимия	-0,08	-0,4	-0,2	-0,1	0,2	0,2	-0,1	0,2	0,2	<b>0,4*</b>	<b>0,4*</b>		
Соматизация (SOMS)	-0,02	-0,3	0,3	0,09	-0,09	0,2	0,2	0,2	-0,02	0,2			
Личностная тревожность	0,1	0,2	-0,3	-0,06	0,03	-0,1	-0,4	-0,2	<b>0,6**</b>				
Ситуативная тревожность	0,3	0,09	-0,2	0,2	0,1	0,2	-0,4	-0,3					
ТМТ В	-0,4	-0,4	-0,2	0,003	<b>-0,5*</b>	<b>0,4*</b>	<b>0,5*</b>						
ТМТ А	-0,1	0,05	0,4	0,3	-0,1	0,3							
Тест Струпа интерференция	0,1	-0,02	-0,2	-0,08	-0,2								
Тест 10 слов	0,1	0,08	0,04	0,04									
Фигура Рея Остеррица, воспроизведение	0,1	0,2	0,1										
Фигура Рея-Остеррица, копирование	0,01	0,2											
Беглость речи, буква «Б»	<b>0,6**</b>												

\*\* Корреляционная значимость на уровне 0,01 (двухсторонняя)

\* Корреляционная значимость на уровне 0,05 (двухсторонняя)

После курса нейротренинга по альфа-волнам по сравнению с результатами до него (Таблица 12) тревога о здоровье и депрессия утратили взаимосвязи. Тревога о здоровье и депрессия стали более высоко коррелировать с ситуативной и личностной тревожностью, а депрессия дополнительно – с соматизацией и алекситимией. После БОС по альфа-волнам в отношении памяти при отсроченном воспроизведении не получено каких-либо значимых корреляций с тестами на другие когнитивные функции и психоэмоциональный статус. После БОС, как и до БОС отмечались умеренные корреляции результатов разных тестов на УФМ между собой и фигуры Рея-Остеррица копирование с воспроизведением, подобно тому, как это наблюдалось в группе нейротренинга по инфранизким волнам.

После курса нейротренинга в группе плацебо по сравнению с результатами до БОС (Таблица 13) тревога о здоровье сохранила взаимосвязи прежней интенсивности с ситуативной и личностной тревожностью и депрессией и образовала их с алекситимией, чего не было до БОС. Алекситимия сохранила свои взаимосвязи с соматизацией и тревожностью. Память, отсроченное воспроизведение показала обратную умеренную связь с результатами теста ТМТ-В, а беглость речи на буквы «Б» и «С» между собой.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании проводилась оценка и сопоставление эффективности использования БОС-нейротренинга по альфа- и инфранизким частотам ЭЭГ в коррекции когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с ранней ЦМА. Используемые клинические и МРТ-критерии ранней ЦМА были взяты из мультимодальных исследований, проведенных в НЦН и за рубежом (Добрынина Л.А. и др., 2016а, 2016б; Гнедовская Е.В., 2021; Quinque E.M. et al., 2012; Sachdev P. et al., 2014; Seki M. et al, 2022). Клинические критерии ранней ЦМА включали: 1) субъективные (СубБКР) или умеренные когнитивные расстройства (УКР); 2) субклиническая или клинически выраженная тревога и депрессия; 3) отсутствие лакунарных синдромов, нарушений ходьбы и функций тазовых органов. МРТ-критерии ранней возраст-зависимой ЦМА: 1) очаговая или частично сливная гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ); 2) бессимптомные единичные лакуны; 3) расширенные периваскулярные пространства; 5) отсутствие микрокровоизлияний и атрофии.

В настоящее исследование вошел 71 пациент с ранней ЦМА и 21 здоровый доброволец из группы контроля. Все пациенты с ранней ЦМА были рандомно разделены на 3 группы методом слепых конвертов для проведения БОС-нейротренинга по инфранизким, альфа-волнам и имитации БОС по ЭЭГ (плацебо). Всем участникам проводилось нейропсихологическое и психоэмоциональное тестирования по тестам, которые ранее хорошо себя зарекомендовали при исследовании больных с ЦМА (Гаджиева, З.Ш., 2021; Лагода Д.Ю., 2021) и запись фоновой ЭЭГ до и после курса БОС. Тестирование проводилось до, сразу после курса БОС-нейротренинга и отсрочено через 6-8 недель, чтобы оценить поздние нейропластические изменения.

Настоящее исследование по изучению эффективности БОС-нейротренинга по альфа- и инфранизким частотам ЭЭГ в лечении когнитивных и психоэмоциональных изменений у пациентов с ранней ЦМА является первым в нашей стране. Сходным по своему дизайну является исследование А.М. Гендуговой

(2008) по оценке эффективности сеансов БОС по ЭЭГ (альфа-тренинг) в сравнении с БОС по электрическому сопротивлению кожи одновременно с сосудистой терапией у пациентов с ранними формами хронической цереброваскулярной патологии. Однако, в данном исследовании автор не идентифицировал цереброваскулярную патологию по нейровизуализационным изменениям в мозге, а только по наличию факторов риска. Кроме того, не проводилась оценка фонового уровня когнитивных функций у пациентов с ранними формами хронической цереброваскулярной патологии и их динамика после курса БОС тренинга.

### **Факторы сосудистого риска, МРТ, когнитивный и психоэмоциональный профиль у больных ранней ЦМА**

Наша группа ранней ЦМА по представленности сосудистых факторов риска соответствовала описанию группы пациентов с ЦМА в исследовании Л.А. Добрыниной и соавт. (2018) и не отличалась от группы контроля (Добрынина, Л.А. и др., 2018b). У всех пациентов группы ЦМА визуализировалась ГИБВ стадии Fazecas 1-2. Все пациенты, включённые в группу нейротренинга, имели когнитивные расстройства разной степени выраженности. По степени тяжести структура когнитивных расстройств была следующей: СубКР – 65% и УКР – 35%. Таким образом, ранняя ЦМА характеризовалась преимущественно развитием СубКР и в меньшей степени УКР. Нейропсихологические тесты, направленные на оценку УФМ, зрительно-конструктивных функций и памяти, показали достоверные различия с группой контроля по всем показателям, кроме теста на память, которая соответствовала нормативному уровню. У пациентов с ранней ЦМА выявлены наиболее значимые отклонения ниже нормативных показателей в компонентах УФМ: переключение и ингибирование, и показателях невербальной памяти. Данные результаты совпадают с исследованиями на группах с ранней ЦМА (Quinque E.M. et al., 2012; Добрынина Л.А. и др., 2018b; Seki M. et al, 2022), при начальной степени АГ (Добрынина Л.А. и др., 2016b), в которых также указывается, что ранняя ЦМА чаще проявляется замедлением мышления и УФМ,

тогда как память и языковые способности остаются относительно хорошо сохраненными.

В выбранной нами группе ранней ЦМА отмечались изменения по результатам психоэмоциональных тестов таких как: опросник личностной и ситуативной тревожности Спилбергера – Ханина, шкала депрессии Бека, опросник соматизированных расстройств (SOMS2), Торонтская шкала алекситимии (TAS-20) и краткий опросник тревоги о здоровье» (SHA1). Для пациентов данной группы были характерны наличие среднего уровня ситуативной и высокого уровня личностной тревожности, лёгкой депрессии и среднего уровня алекситимии. По всем этим показателям больные отличались от контрольной группы. Таким образом, эмоциональные расстройства являются ранним признаком развития цереброваскулярных заболеваний. Первые описания ранних форм цереброваскулярной патологии принадлежат исследователям из НИИ неврологии (Е.В. Шмидт, Ю.Я. Варакин, Л.С. Манвелов и другие). Исследователи указывали на частое развитие у данной группы пациентов эмоциональных расстройств: раздражительности, слезливости, немотивированного чувства страха, тревоги (Манвелов, Л.С., 1995; Гусев Е.И. и др., 1983). Мы не можем в полной мере экстраполировать эти данные на полученные нами, потому что в более ранних исследованиях отбор больных производился на основании наличия известных сосудистых факторов риска, тогда как нейровизуализационные изменения не были представлены. Отнесение больных к ЦМА только на основании наличия основного фактора риска – АГ недопустимо, поскольку АГ – не является облигатным фактором риска ЦМА, а ее наличие и тяжесть не имеет прямых причинно-следственных связей с поражением мозга и формированием МРТ-признаков ЦМА (Duering M. et al, 2023; Wardlaw, J.M. et al., 2013). В тоже время следует отметить, что проводимые исследования при ранней АГ (1-2 ст.), указывают на то, что ранними изменения в мозге является очаговая ГИБВ и асимптомные лакуны (Добрынина Л.А. и др., 2016b; Межмидинова С.К., Захаров В.В., Вахнина Н.В., 2021).

Особый интерес представляет анализ когнитивных и эмоциональных отклонений у пациентов с ранней ЦМА и их взаимосвязи. Первыми клиническими проявлениями у пациентов, как правило, являются эмоциональные отклонения (Добрынина Л.А. и др., 2016b; Межмидинова С.К., Захаров В.В., Вахнина Н.В., 2021), а потом когнитивная дисфункция. Однако, изменения могут появляться одномоментно, что ряд исследователей связывают с общностью механизмов их развития. Так, в исследовании Л.А. Добрыниной и соавт. (2016) было показано, что общим являются регионарные изменения микроструктуры в структурах лимбической системы, таламуса и глубоких отделах полушарий головного мозга (Добрынина Л.А. и др., 2016a; 2016b). Наибольший вклад в снижение общего когнитивного уровня, по данным когнитивных тестов, вносят изменение скорости выполнения теста прокладывания пути (субтест А и В), индекс интерференции (ингибирование), невербальная память, и, в меньшей степени, вербальная память и оптико-пространственный гнозис.

Проведённое нами уточнение взаимосвязей когнитивных и эмоциональных изменений установило, что общий когнитивный уровень по результату теста МОСА, имеет обратную зависимость от уровня алекситимии – распознавания эмоций, личностной и ситуативной тревожности. Тесты на УФМ в виде беглости речи (буква «С» и буква «Б»), также показали свою обратную связь с алекситимией и личностной тревожностью, а тест ТМТ (субтесты А, В) – положительную связь, тест оценки вербальной памяти (тест 10 слов) – отрицательную связь как с уровнем личностной и ситуативной тревожности, так и с уровнем депрессии и тревоги о здоровье. Уровень личностной тревожности также отрицательно коррелировал с результатом копирования и воспроизведения фигуры Рея – Остеррица. Тесты на УФМ показали наибольшее количество корреляций с отклонениями в эмоциональном процессинге, что может объясняться наиболее ранним вовлечением при ЦМА лобных долей мозга с доминированием дизрегуляторных нарушений.

Оцененная нами депрессия показала прямую связь с уровнем тревоги о здоровье, алекситимией, а также с личностной и ситуативной тревогой и

выраженностью соматических жалоб, и, что важно, обратную связь с тестом 10 слов, подтверждая, что когнитивные расстройства и депрессия имеют общие первопричины (Kim Y.K. et al., 2016). Вероятно, выявленные взаимосвязи депрессии с тревогой, алекситимией и когнитивными отклонениями могут быть объединены микроструктурными изменениями гиппокампа. Среди наиболее вероятных механизмов повреждения гиппокампа рассматривается стресс-индуцированное нарушение нейрогенеза вследствие гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой гиперактивации с гиперкортицизмом, приводящим к блокированию действия мозгового нейротрофического фактора (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) (Carniel B.P., da Rocha N.S., 2021). Другим механизмом повреждения гиппокампа является нейровоспаление, развивающееся вследствие сопутствующей стрессу симпатической гиперактивации (Добрынина Л.А. и др., 2016b; Harrison N.A., 2017; Marsland A.L. et al., 2017; Troubat R. et al., 2021).

Выявленные положительные связи между уровнем алекситимии и выраженностью тревоги, соматизации, депрессии у больных ранней ЦМА, подтверждается рядом работ, где также показана связь алекситимии с психоэмоциональными отклонениями (Петрова Н.Н., Леонидова Л.Л., 2008; Fiedorowicz J.G. et al., 2015). В некоторых исследованиях выявлена взаимосвязь алекситимии и когнитивных нарушений у психоневрологических больных при болезни Паркинсона (Sengul Y. et al., 2020), шизофрении (He C. et al., 2022), что нашло отражение и в данной работе у больных с ранней ЦМА. Выявлены отрицательные взаимосвязи уровня алекситимии с общим когнитивным уровнем, тестами на УФМ – беглость речи, положительные корреляции с тестами ТМТ (субтест А, В). В доступной нам литературе, не обнаружено исследований, оценки взаимосвязи между алекситимией и когнитивными функциями при ЦМА.

Достоверность результатов данного исследования опирается на разделение пациентов на группы для проведения БОС-тренинга, включая группу плацебо, методом слепых конвертов, а также проведением межгрупповых сравнений, показавших их сопоставимость по факторам риска, МРТ-изменениям, исходному уровню когнитивных и эмоциональных характеристик. Это, а также

использование методов современной биостатистики, позволяет говорить об объективности получаемых результатов в ходе курсов нейротренингов.

### **Динамика показателей когнитивного и психоэмоционального тестирования в разных группах БОС-нейротренингов**

Для каждой из групп нейротренинга проводилось сопоставление результатов когнитивного и психоэмоционального тестирования до курса БОС, сразу после и через 6-8 недель. Нейротренинг по инфранизким волнам привел к улучшению показателей УФМ после курса нейротренинга и в отсроченном периоде. Так, были выявлены изменения в тестах, какие были использованы для оценки УФМ: беглости речи (буква «С» и «Б»), Струпа (индекс интерференции), прокладывания пути (субтест А, ТМТ-А). БОС-нейротренинг по альфа-волнам оказал менее выраженный эффект на УФМ по сравнению с группой нейротренинга по инфранизким частотам. Так в группе БОС-нейротренинга по альфа-волнам выявлены изменения только по результатам теста Струпа (индекс интерференции) в отсроченном периоде. В группе плацебо никаких влияний на УФМ не выявлено. Таким образом, нейротренинг по инфранизким волнам оказывает хорошее терапевтическое воздействие на дизрегуляторные изменения у пациентов с ранней ЦМА.

Следует отметить, что улучшение запоминания (тест 10 слов) отмечалось только в группе БОС-нейротренинга по альфа-волнам в отсроченном периоде. Однако, данные результаты сложно интерпретировать, поскольку пациенты исходно имели нормальные показатели в тесте 10 слов.

Во всех исследуемых группах БОС-нейротренингов выявлено улучшение показателей невербальной памяти после курса и в отсроченном периоде через 6-8 недель, тогда как изменений зрительно-конструктивных функций не произошло.

Поскольку исследования БОС-нейротренинга при ранней ЦМА ранее не проводились, мы можем провести сравнение результатов только с таковыми на других группах. Сходные результаты для БОС-нейротренинга по инфранизким волнам в улучшении показателей УФМ у 10 добровольцев 40-65 лет без МРТ-изменений в мозге ранее были получены в исследовании O.R. Dobrushina и коллег

(2022). В отличие от результатов нашего исследования, показавшего недостаточную эффективность в коррекции УФМ БОС-нейротренинга по альфа-волнам у пациентов с ранней ЦМА, у пожилых здоровых добровольцев данный вид БОС-нейротренинга приводил к улучшению скорости обработки и некоторых других компонентов УФМ (Angelakis E. et al., 2007; Nawaz R. et al., 2022).

Оба БОС-нейротренинга – по инфранизким и альфа-волнам оказались эффективными в уменьшении выраженности личностной тревожности после курса БОС и в отсроченном периоде. Воздействие на ситуативную тревожность удалось выявить только в группе альфа-тренинга в отсроченном периоде. В группе плацебо никаких изменений не наблюдалось.

Значимое снижение уровня депрессии наблюдалось только в группе БОС-нейротренинга по инфранизким волнам после курса БОС с сохранением результата в отсроченном периоде. В группах альфа-тренинга и плацебо значимых изменений не произошло.

Ни в одной из групп БОС-нейротренинга не произошло значимого снижения уровня алекситимии. В то же время, нейротренинг по инфранизким волнам привел к уменьшению соматических жалоб после курса БОС с сохранением положительной динамики в отсроченном периоде, по альфа-волнам – уменьшение соматических жалоб установлено только в отсроченном периоде. В группе плацебо изменений не выявилось.

Оба вида БОС-нейротренинга – по инфра- и альфа-волнам привели к снижению уровня тревоги о здоровье после проведенного курса и в отсроченном периоде.

Таким образом, по влиянию на психоэмоциональные функции, БОС-нейротренинги по инфранизким и альфа-волнам были сопоставимы по эффективности в снижении личностной тревожности, которая была изначально повышена в группе пациентов с ранней ЦМА. Тренинг по альфа-волнам дополнительно показал влияние на снижение ситуативной тревожности в отсроченном периоде.

Проведенное исследование установило эффективность тренинга по инфранизким волнам в снижении уровня депрессии, тогда как альфа-тренинг не оказал значимого влияния.

Результаты проведенного нами исследования по эффективности БОС-нейротренинга по альфа-волнам при ЦМА мы сопоставили с полученными А.М. Гендуговой (2008) при проведении альфа-тренинга на группе больных с ранними формами хронической цереброваскулярной патологии, диагностируемыми по наличию сосудистых факторов риска, но не идентифицированных по нозологии по ангионейровизуализационным изменениям. В исследовании А.М. Гендуговой (2008) проведенный БОС-нейротренинг по альфа-волнам показал снижение выраженности депрессии, личностной и ситуативной тревожности, показателей алекситимии (Гендугова А.М., 2008). В нашей работе подтвердилось влияние альфа-тренинга на тревожность, однако изменения выраженности депрессии и алекситимии в группе с ранней ЦМА не выявлено. Результаты БОС-нейротренинга по инфранизким волнам на психоэмоциональную сферу в группе больных с ранней ЦМА можно сравнить с рядом работ, где также показано уменьшение депрессии, тревоги при установленной депрессивном, посттравматическом стрессовом расстройстве, у добровольцев 40-65 лет (Grin-Yatsenko V.A., 2018; Balt K. et. al., 2020; Bekker M. et.al., 2021; Dobrushina O.R. et al., 2022).

### **Динамика альфа-ритма на ЭЭГ**

Отдельным фрагментом данного исследования было уточнение возможной прогностической ценности измененной мощности ритмов до и после БОС-нейротренингов. Ранее была прослежена взаимосвязь сниженной мощностью альфа-ритма среди пациентов с ЦМА и плохими результатами тестов на рабочую память, беглость речи и рассуждения (Babiloni C. et al., 2009; М.В. Николаенко, Е.А. Кижеватова, Н.В. Дроботя, 2020). Используемая в нашей работе методика БОС-нейротренинга, основанная на воздействии на электрическую активность мозга, позволяет предполагать, что изменение мощности ритмов будет коррелировать с когнитивными и психоэмоциональными показателями, что

позволит выявить ЭЭГ-паттерны, имеющие предиктивное значение для эффективного нейротренинга по БОС. В связи с этим, мы оценивали мощность и амплитуду альфа ритма в затылочных отделах (O2/O1) ( $\mu\text{V}^2$ ; %;  $\mu\text{V}$ ), частоту альфа-ритма в затылочных отделах (Гц), мощность и амплитуду тета-ритма в лобных отделах F3/F4 ( $\mu\text{V}^2$ ), амплитуду и мощность альфа-ритма в лобных отделах F3/F4 ( $\mu\text{V}$ ,  $\mu\text{V}^2$ ), амплитуду и мощность бета-ритма бета1 и бета2 диапазонов в лобных отделах F3/F4 ( $\mu\text{V}$ ,  $\mu\text{V}^2$ ), соотношение альфа (O2/O1)/тета (F3/F4) ( $\mu\text{V}^2$ ) и проводили сравнение показателей до и после сеансов БОС. В нашем исследовании значимые изменения были выявлены в группе тренинга по инфранизким частотам в виде нарастания мощности ( $\mu\text{V}^2$ ) альфа-ритма в затылочных отделах (O2/O1) после сеансов БОС. Как известно, альфа-ритм связан с расслаблением и внутренним вниманием, частота этих колебаний положительно коррелирует с умственной работоспособностью в любом возрасте (Escolano C. et al., 2014). Увеличение альфа-ритма в группе БОС-нейротренинга по инфранизким частотам косвенно указывает на то, что у больного должны наблюдаться также улучшения когнитивных и эмоциональных показателей. Отсутствие значимых изменений в мощности других ритмов, возможно, может быть связано с тем, что в структуре ЭЭГ-ритмики удельный вес иных частотных ритмов меньше, чем альфа-ритма. Но тот факт, что в динамике не происходила перестройка ЭЭГ в сторону медленноволновой ритмики, указывает, что БОС-нейротренинг приводит к физиологическому изменению соотношения ритмов, поскольку увеличения патологических ритмов не наблюдалось. Упорядоченность соотношений ритмов может соответствовать тому, что больные улучшили свои когнитивные и психоэмоциональные показатели в ходе БОС-нейротренингов. В то же время, нейротренинг по альфа-волнам не привёл к увеличению мощности альфа-ритма в затылочных отделах, но также, как и БОС-нейротренинг по инфранизким волнам не увеличил представленность тета и дельта-волн, что может быть обусловлено недостаточно высокой значимостью альфа-тренинга для перестройки корковой ритмики. Поскольку в группе нейротренинга по инфранизким волнам, увеличение мощности альфа-ритма в затылочных отделах сопровождалось улучшением

показателей УФМ, эмоционального состояния (снижение тревожности, депрессии), а в группе тренинга по альфа-волнам не происходило увеличения мощности альфа-ритма, но клинически снижалась тревога, без влияния на депрессию и УФМ, мы можем предполагать, что увеличение мощности альфа-ритма в затылочных отделах является коррелятом улучшения когнитивных показателей, а именно УФМ, а также снижения депрессии. Наши предположения подтверждаются данными на группе плацебо, которые показали ухудшение мощности альфа-ритма в затылочных отделах, которые сопровождались отсутствием клинического улучшения.

Для подтверждения гипотезы мы оценили корреляционные связи соотношения мощности альфа-ритма до и после БОС-нейротренингов и результатов тестов. Действительно, наше предположение, о том, что мощность альфа-ритма коррелирует с когнитивными расстройствами и эмоциональными отклонениями является правильной, и мы получили корреляции разной направленности мощности альфа-ритма с результатами тестов.

В группе БОС-нейротренинга по инфранизким частотам было отмечено, что чем больше была мощность альфа-ритма в затылочных отделах в фоне, тем лучше пациенты справлялись с тестом на УФМ – ТМТ А, в большей степени уменьшались соматические жалобы и уровень депрессии после курса БОС. Мощность альфа-ритма после курса БОС-нейротренинга по инфранизким волнам также показала отрицательные связи с уровнем депрессии, соматизации, выполнением теста ТМТ А, индексом интерференции и положительную связь с успешным выполнением теста беглости речи (буква «С»). Наличие корреляционных связей между мощностью альфа-ритма и тестами на УФМ и депрессию в группе БОС-нейротренинга по инфранизким волнам, подтверждает наше предположение, о том, что увеличение мощности альфа-ритма в затылочных отделах является коррелятом улучшения когнитивных показателей, а именно УФМ и уровня депрессии.

В группе БОС-нейротренинга по альфа-волнам в фоне выявлены отрицательные связи мощности альфа-ритма в затылочных отделах с индексом

интерференции в фоне, то есть чем была ниже мощность альфа-ритма, тем испытуемые имели более высокие показатели интерференции и, соответственно, более выражена ригидность (узость, жесткость) познавательного контроля, гибкость когнитивного мышления.

В группе плацебо единственная значимая корреляция выявлена в отношении взаимосвязи мощности альфа-ритма в правой затылочной области (O2) с соматизацией до и после БОС.

После курса БОС-нейротренинга по инфранизким и альфа-волнам отмечалось уменьшение корреляционных связей между когнитивными и психоэмоциональными изменениями по сравнению с фоновым уровнем, что обусловлено улучшением эмоционального и когнитивного фона у пациентов и снижением их связи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование по оценке эффективности БОС-нейротренинга по альфа- и инфранизким частотам ЭЭГ включало 71 пациента с ранней ЦМА, которые были рандомизированы методом слепых конвертов на 3 группы для проведения 15 сеансов БОС-нейротренинга по инфранизким, альфа-частотам и плацебо (имитация). Все пациенты имели субъективные (65%) или умеренные (35%) когнитивные расстройства с отклонением в компонентах управляющих функций мозга (дизрегуляторные нарушения), а также средний уровень ситуативной и высокую личностную тревожность, средний уровень алекситимии и лёгкую депрессию (субдепрессию).

БОС-тренинг по инфранизким волнам показал значимую эффективность в улучшении показателей управляющих функций мозга в компонентах продуктивности, переключения и ингибирования, а также в снижении личностной тревожности, тревоги о здоровье, депрессии, соматических жалоб сразу после сеансов и сохранении результатов на протяжении не менее 6-8 недель. БОС-тренинг по альфа-волнам не влиял на дизрегуляторные нарушения, но улучшал бывшие нормальными до сеансов показатели отсроченного воспроизведения. БОС-тренинг по альфа-волнам не был эффективен в снижении уровня депрессии. Тренинг по альфа-волнам по сравнению с таковым по инфранизким частотам показал сопоставимую эффективность в снижении личностной тревожности, тревоги о здоровье с сохранением результата на протяжении 6-8 недель и преимущества в снижении ситуативной тревожности в отсроченном периоде.

Сопоставление результатов используемых тестов до и после БОС-нейротренингов позволило установить ЭЭГ-предикторы эффективности нейромодуляции. При БОС-нейротренинге по инфранизким частотам фоновая и исследованная в динамике мощность альфа-ритма в затылочных отделах коррелировала с дизрегуляторными нарушениями, депрессией и соматическими жалобами. В группе БОС-нейротренинга по альфа-волнам и плацебо

статистически значимого изменения мощности альфа-ритма не выявлено. Однако, пациенты с более низкой мощностью альфа-ритма в фоне, имели более высокие показатели интерференции, что соответствует узости познавательного контроля, снижения гибкости когнитивного мышления.

Таким образом, в ходе исследования получены данные, доказывающие эффективность метода БОС-нейротренинга по инфранизким и альфа-частотам в лечении когнитивной и психоэмоциональной дисфункции у пациентов с ранней ЦМА, а также в профилактике ее прогрессирования вследствие доказанного воздействия на психоэмоциональные реакции, как фактора риска ЦМА.

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ранней ЦМА имеют сходные факторы сосудистого риска со здоровыми добровольцами. Ведущими клиническими проявлениями заболевания на данной стадии являются измененные личностная, ситуативная тревожность, алекситимия, лёгкая депрессия, субъективные (65%) и умеренные (35%) когнитивные расстройства с преимущественными отклонениями в компонентах управляющих функций мозга. Результаты оценки общего когнитивного уровня и отдельных когнитивных функций имеют взаимосвязи с психоэмоциональным статусом и между собой.
2. БОС-нейротренинг по инфранизким волнам ЭЭГ значительно улучшает показатели управляющих функций мозга в компонентах продуктивности, переключения и ингибирования, невербальной отсроченной памяти сразу после курса и на протяжении не менее 6-8 недель, но не оказывает влияния на зрительно-конструктивный гнозис и вербальную память. БОС-нейротренинг по инфранизким волнам значительно снижает уровень личностной тревожности, депрессии, соматических жалоб, тревогу о здоровье сразу после курса и на протяжении не менее 6-8 недель, но не оказывает достаточного влияния на уровень алекситимии.
3. БОС-нейротренинг по альфа-волнам ЭЭГ имеет меньшее влияние на когнитивную дисфункцию по сравнению с инфранизкими частотами. Установлено значимое улучшение показателей вербальной отсроченной памяти при нормальных исходных значениях через 6-8 недель после курса, а также невербальной памяти сразу после курса БОС и через 6-8 недель. Нейротренинг по альфа-волнам эффективен в снижении ситуативной тревожности, соматических жалоб через 6-8 недель после курса, а также личностной тревожности, тревоги о здоровье сразу после и через 6-8 недель после сеансов. Нейротренинг по альфа-волнам не показал значимого влияния на выраженность депрессии и уровень алекситимии.

4. БОС-нейротренинг по инфранизким частотам ЭЭГ сопряжен со значимым нарастанием мощности ( $\text{мкВ}^2$ ) альфа-ритма в затылочных отделах, которое коррелирует с эффективностью терапии – улучшением показателей управляющих функций мозга, уменьшением выраженности депрессии. Нейротренинг по альфа-частотам и плацебо значимо не изменял мощность и распределение ритмов.
5. БОС-нейротренинг по инфранизким частотам ЭЭГ предпочтителен для пациентов с ранней ЦМА с ухудшением показателей управляющих функций мозга и тревожно-депрессивными симптомами; нейротренинг по альфа-волнам – при проявлениях тревоги без дизрегуляторных нарушений.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ранней ЦМА целесообразно тестирование когнитивного и психоэмоционального статуса и при наличии отклонений в показателях можно рекомендовать терапию БОС-нейротренинга.
2. При преобладании в клинической картине ранней ЦМА когнитивной дисфункции в управляющих функциях мозга и/или отклонений в показателях тревоги и депрессии, целесообразно проведение курса БОС-нейротренинга по инфранизким частотам с последующим контрольным тестированием. Предиктором эффективности БОС-нейротренинга по инфранизким частотам может рассматриваться нарастание мощности альфа-ритма в затылочных отделах в процессе прохождения курса.
3. При преобладании в клинической картине ранней ЦМА тревожного расстройства без значимых когнитивных отклонений, целесообразно проведение курса нейротренинга по альфа-частотам с последующим контрольным тестированием.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

БОС – биологическая обратная связь

ГГН - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества

ГМ – головной мозг

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

КР – когнитивное расстройство

МРТ — магнитно-резонансная томография

НПНКМ - начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга

ПЭТ - позитронно-эмиссионной томография

СДВГ - синдром дефицита внимания и гиперактивности

СМКП - сверхмедленные колебания потенциалов

СРБ - С-реактивный белок

СубКР – субъективные когнитивные расстройства

ТМТ – тест построения маршрута, Trail Making Test

УКР - умеренные когнитивные расстройства

УФМ – управляющие функции мозга

фМРТ – функциональная магнитно – резонансная томография

ЦМА – церебральная микроангиопатия

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

DMN - default mode network, сеть пассивного режима работы головного мозга

FPEN - fronto – parietal executive network, фронто – париетальная исполнительная сеть

HIF1-a - фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа

IFN-g – интерферон гамма

IL-1b - интерлейкин, 1, бета

IL-6 - интерлейкин, 6

IL- 8 - интерлейкин, 8

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

Silence network - сеть выявления значимости

SOMS 2 - опросник соматизированных расстройств 2

TAS – 20 - Торонтская шкала алекситимии – 20

TNF-a – фактор некроза опухоли - альфа

TGF-b1 - трансформирующий фактор роста b1

VEGF - фактор роста эндотелия сосудов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин, П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы / П.К. Анохин. – М.: Наука, 1980. – 196 с.
2. Базанова, О.М. Альфа-активность: электроэнцефалографические и психометрические признаки (обзор современных данных литературы) / О.М. Базанова // Теоретическая и экспериментальная психология. – 2009. – Т. 2. – № 4. – С. 38-58.
3. Базанова, О.М. Биоуправление в оптимизации психомоторной реактивности. Динамика сегментарных характеристик альфа- активности / О.М. Базанова, Е.Г. Веревкин, М.Б. Штарк // Физиология человека. – 2007. – Т. 33. – № 6. – С. 44-49.
4. Базанова, О.М. Влияние альфа-ЭМГ – биоуправления и техник произвольной саморегуляции на показатели когнитивных функций и альфа – активность ЭЭГ / О.М. Базанова и др. // Бюллетень Сибирской медицины. – 2013. – Т. 12. – № 2. – С. 36-42.
5. Бехтерева, Н.П. Здоровый и больной мозг человека / Н.П. Бехтерева. – Л.: Наука, 1988. – 262 с.
6. Вартанова, Т.С. Очерк истории развития биологической обратной связи как метода медицинской реабилитации / Т.С. Вартанова, А.А. Сметанкин // Общие вопросы применения метода БОС. Биосвязь. – 2008. – С. 3–19.
7. Василевский, Н.Н. Метод альтернативного биоуправления с обратной связью и критерии эффективности тренинга / Н.Н. Василевский и др. // Биоуправление-2: Теория и практика. – 1993. – С. 65–75.
8. Гаджиева, З.Ш. Нейропсихологический профиль и структурно-функциональные механизмы когнитивных нарушений при церебральной микроангиопатии: дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2019.
9. Галимов, Н.М. Сверхмедленные физиологические процессы головного мозга человека и животных в экспериментальных и клинических исследованиях / Н.М. Галимов и др. // Медицинский вестник

- Башкортостана. – 2009. – Т. 4. – №. 3. – С. 63-69.
10. Гендугова, А.М. БОС-тренинг при ранних формах хронической цереброваскулярной патологии: дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.13 / А.М. Гендугова – Москва, 2008. – 117 с.
  11. Гераскина, Л. А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертонии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв: дисс. ... док. мед. наук. 14.00.13 / Л. А. Гераскина – Москва, 2008. – 334 с.
  12. Гнедовская, Е.В. Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования: дис...док. мед. наук. 14.01.11 / Е.В. Гнедовская – Москва, 2021. – 267 с.
  13. Гринь-Яценко, В.А. Изменение сверхмедленных колебаний потенциалов мозга под влиянием БОС-тренинга по сверхмедленным частотам ЭЭГ / В.А. Гринь-Яценко, В.А. Пономарев, Ю.Д. Кропотов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2023. – Т. 109. – № 5. – С. 600-611.
  14. Гулевская, Т. С. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии / Гулевская Т. С., Моргунов В. А. – М.: Медицина, 2009. – 296 с.
  15. Гусев, Е. И. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга / Е.И. Гусев и др. // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1983. – № 1. – С. 3-10.
  16. Дамулин, И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия / И. В. Дамулин // Справочник поликлинического врача. – 2002. – № 3. – С. 21-25.
  17. Джос, Ю.С. Возможности применения нейробиоуправления для повышения функциональных способностей головного мозга / Ю.С. Джос, И.А. Меньшикова. //Журнал медико-биологических исследований. – 2019. – Т. 7. – № 3. – С.338-348.
  18. Добрынина, Л.А. Биомаркеры и механизмы раннего повреждения

- сосудистой стенки / Л.А. Добрынина, и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018а. – Т. 12. – Вып. 2 – С. 23-32.
19. Добрынина, Л.А. МРТ-изменения головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии / Л.А. Добрынина и др. // Анналы неврологии. – 2016а. – Т. 10. – № 3. – С.25-32.
20. Добрынина, Л.А. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией / Л.А. Добрынина и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018в. – Т. 12. – № 4. – С. 5–15.
21. Добрынина, Л.А. Субклинические церебральные проявления и поражение головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии / Л.А. Добрынина и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016в. – Т. 10. – №. 3. – С. 33-39.
22. Илюхина, В. А. Системы сверхмедленного управления информацией в интеграции процессов жизнедеятельности в мозге и теле / В.А. Илюхина // Физиология человека. – 2013. – Т. 39. – С. 114–126.
23. Калашникова, Л.А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии / Л.А. Калашникова, Т.С. Гулевская, Л.А. Добрынина // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2018. – Т. 118. – №. 2. – С. 90-99.
24. Калашникова, Л.А. Анализ ЭЭГ при когнитивных нарушениях и деменции коркового и подкоркового типов у больных с цереброваскулярными заболеваниями / Л.А. Калашникова, В.В. Гнездицкий // Неврологический журнал. – 1997. – Т. 2. – № 6. – С. 3-41.
25. Калашникова, Л. А. Инфаркты мозга: клинико-компьютерно-томографическое исследование: дис. ... канд. мед. наук. 14.00.13 / Л. А. Калашникова – Москва, 1981. – 182 с.
26. Манвелов, Л. С. О некоторых итогах изучения начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга / Л.С. Манвелов // Клиническая

- медицина. – 1995. – № 5. – С. 28-30.
27. Максимова, М. Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертонии и атеросклерозе: дис. ... док. мед. наук. 14.01.13, 03.00.04 / М. Ю. Максимова – Москва, 2002. – 366 с.
  28. Межмидинова, С.К. Тревожно – депрессивные и мотивационные расстройства при артериальной гипертензии / С.К. Межмидинова, В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т.13. – №2. – С.40–46.
  29. Николаенко, М.В. Раннее выявление когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией и оценка эффективности лечения по данным ЭЭГ / М.В. Николаенко, Е.А. Кижеватова, Н.В. Дроботя // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т.11. – №2. – С.81-93.
  30. Парфенов, В. А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства / В. А. Парфенов – М.: ИМА-Пресс, 2017. – 123 с.
  31. Парфенов, В. А. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложнённой эссенциальной артериальной гипертензией / В.А. Парфенов и др. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – № 2. – С. 20–26
  32. Петрова, Н.Н. Алекситимия у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения / Н.Н. Петрова, Л.Л. Леонидова // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Т. 11. – Вып. 3. – С. 32-43.
  33. Плоткин, Ф.Б. Компьютерное биоуправление: прогрессивные технологии – в практику здравоохранения / Ф.Б. Плоткин // Новые технологии в медицине. – 2012. – С.106-109.
  34. Рудакова, Е.В. Возможности БОС-тренинга в коррекции синдрома с гиперактивностью / Е.В. Рудакова, А.В. Грибанов, М.Н. Панков // Вестник Поморского университета. Серия: Физиол. и психол.-пед. науки. – 2007. – № 4. – С. 86–93.

35. Сороко, С.И. Нейрофизиологические и психофизиологические основы адаптивного биоуправления / С.И. Сороко, В.В. Трубачев. – СПб.: Политехника-сервис, 2010. – 607 с.
36. Тристан, В.Г. Клинические возможности использования локального альфа-стимулирующего тренинга / В.Г. Тристан, О.В. Погадаева, В.В. Тристан // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2003. – Т.14. – С.63-66
37. Фокин, В.Ф. Энергетическая физиология мозга. / Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. // М.: Антидор. 2003. – С. 288.
38. Фокина, Ю.О. Возможные механизмы действия биологической обратной связи по электроэнцефалограмме / Ю.О. Фокина, В.Б. Павленко, А.М. Куличенко // Учёные записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия: Биология, химия. – 2008. – Т. 21. – № 1. – С.107–116.
39. Шмидт, Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт, Г.А. Максудов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1971. – № 1. – С. 3 – 12.
40. Alexopoulos, G.S. The inflammation hypothesis in geriatric depression / G.S. Alexopoulos, S.S. Morimoto // International Journal Geriatr. Psychiatry. – 2011. – Vol. 26. – No. 11. – P.1109-1118.
41. Alkoby, O. Can We Predict Who Will Respond to Neurofeedback? A Review of the Inefficacy Problem and Existing Predictors for Successful EEG Neurofeedback Learning / O. Alkoby et al. // Neuroscience. – 2018. – P. 1-24
42. Altan, S. Effects of neurofeedback therapy in healthy young subjects / S, Altan et al. // Clinical and investigative medicine. – 2016. – Vol. 39. – No. 6. – P.1-16.
43. Angelakis, E. EEG Neurofeedback: A Brief Overview and an Example of Peak Alpha Frequency Training for Cognitive Enhancement in the Elderly / E. Angelakis et al. // The Clinical Neuropsychologist. – 2007. – Vol. 21. – No. 1. – P. 110–129.

44. Arina, G.A. Infra-Low Frequency Neurofeedback in Tension-Type Headache: A Cross-Over Sham-Controlled Study. / G.A. Arina et al. // *Frontiers in human neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – Article 891323.
45. Azarpazhooh, M. R. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia / M. R. Azarpazhooh et al. // *Alzheimer's & Dementia*. – 2018. – Vol. 14. – No. 2. – P. 148-156.
46. Babiloni, C. White-matter lesions along the cholinergic tracts are related to cortical sources of EEG rhythms in amnesic mild cognitive impairment. / C. Babiloni et al. // *Hum. Brain Mapp* – 2009. – Vol. 30. – P.1431–43.
47. Balt, K. The effect of infraslow frequency neurofeedback on autonomic nervous system function in adults with anxiety and related diseases / K. Balt et al. // *NeuroRegulation*. – 2020. – Vol. 7. – P. 64–74.
48. Bamonti, P. M. Association of alexithymia and depression symptom severity in adults aged 50 years and older. / Bamonti P. M. et al. // *Am. Journal Geriatr. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 18. – P. 51–56.
49. Barrett, L. F. Historical pitfalls and new directions in the neuroscience of emotion. / L. F. Barrett, A. B. Satpute // *Neuroscience Letters*. – 2019. – Vol. 693. – P. 9–18.
50. Basile, A. M. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes / A. M. Basile et al. // *Cerebrovascular diseases*. – 2006. – Vol. 21. – No. 5-6. – P. 315-322.
51. Bazzana, F. Infra-Low Frequency Neurofeedback: A Systematic Mixed Studies Review / F. Bazzana et al. // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – Article 920659. – P. 1-12.
52. Becerra, J. Neurofeedback in healthy elderly human subjects with electroencephalographic risk for cognitive disorder / J. Becerra et al. // *Journal Alzheimers Diseases*. – 2012. – Vol. 28. – No. 2. – P. 357–367.
53. Bekker, M. The effect of infra-slow fluctuation neurofeedback training on a cohort of insomnia participants / M. Bekker et al. // *NeuroRegulation*. – 2021. – Vol. 8 – P. 137–148.

54. Benatti, B. Intensive Neurofeedback Protocol: An Alpha Training to Improve Sleep Quality and Stress Modulation in Health Care Professionals During the Covid-19 Pandemic / B. Benatti et al. // *Clinical neuropsychiatry*. – 2023. – Vol. 20. – No. 1. – P. 61-66.
55. Berardis, D. The impact of alexithymia on anxiety disorders: a review of the literature / Berardis, D. et al. // *Current Psychiatry Reviews*. – 2008. – Vol. 4. – No. 2. – P. 80–86.
56. Begemann, M.J. Translational brain rhythmicity efficacy of EEG neurofeedback in psychiatry: A comprehensive overview and meta-analysis / M.J. Begemann et al. // *Transl. Brain Rhythm*. – 2016. – Vol. 1. – No. 1. – P. 19–29.
57. Bornemann, B. Taking time to feel our body: Steady increases in heartbeat perception accuracy and decreases in alexithymia over 9 months of contemplative mental training / B. Bornemann, T. Singer // *Psychophysiology*. – 2017. – Vol. 54. – No. 3. – P. 469–482.
58. Buckholtz, J.W. Psychopathology and the human connectome: Toward a transdiagnostic model of risk for mental illness / J.W. Buckholtz, A. Meyer-Lindenberg // *Neuron*. – 2012. – Vol. 74. – No. 6. – P. 990–1004.
59. Calcia, M. A. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness / M.A. Calcia // *Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 233. – P. 1637–1650.
60. Carniel, B.P. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: Perspectives for the management of depression / B.P. Carniel, N.S. da Rocha // *Prog. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2021. – Vol. 108. – P. 110-151.
61. Casagrande, M. Alexithymia: A facet of uncontrolled hypertension / M. Casagrande et al. // *International Journal of Psychophysiology*. – 2019. – Vol. 146. – P. 180-189.
62. Charidimou, A. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road

- map on key definitions and current concepts/ A. Charidimou, L. Pantoni, S. Love // *International Journal of Stroke*. – 2016. – Vol. 11. – No. 1. – P. 6-18.
63. Cheng, M.Y. Sensorimotor rhythm neurofeedback enhances golf putting performance / M.Y. Cheng et al. // *Journal Sport Exercises. Psychology* – 2015. – Vol. 37. – No. 6. – P. 626–636.
64. Choi, S.W. Is alpha wave neurofeedback effective with randomized clinical trials in depression? A pilot study / S.W. Choi et al. // *Neuropsychobiology*. – 2011. – Vol. 63. – No. 1. – P. 43 – 51.
65. Cohen, S. Psychological stress and disease / S. Cohen, D. Janicki-Deverts, G. E. Miller // *Jama*. – 2007. – Vol. 298. – No. 14. – P. 1685 – 1687.
66. Dalby, R.B. Localization of white-matter lesions and effect of vascular risk factors in late-onset major depression / R.B. Dalby et al. // *Psychol. Medicine*. – 2010. – Vol. 40. – No. 8. – P. 1389–1399.
67. Dantzer, R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa / R. Dantzer // *Physiological reviews*. – 2017. – Vol. 98. – No. 1. – P. 477-504.
68. Dar, T. Psychosocial stress and cardiovascular disease / T. Dar et al. // *Curr Treat Options Cardiovasc. Med*. – 2019. – Vol. 21. – No. 5. – P. 1-19.
69. Das, A. What could underlie the trial-related signal? / A. Das, Y. B. Sirotin // *NeuroImage*. – 2011. – Vol. 55. – No. 4. – P. 1413–1418
70. Dash, M. B. Infraslow coordination of slow wave activity through altered neuronal synchrony / M.B. Dash // *Sleep*. – 2019. – Vol. 42. – No. 12. – P. 1-13.
71. Del Cuore, A. The Role of Immunosenescence in Cerebral Small Vessel Disease: A Review / A. Del Cuore et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – No. 13. – P. e7136
72. De Groot, J.C. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline / J.C. De Groot et al. // *Ann. Neurol*. – 2002. – Vol. 52. – No. 3. – P. 335-41.

73. De Groot, M. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions / M. de Groot et al. // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – No. 4. – P. 1037–1042.
74. De Toda, I.M. The Role of Immune Cells in Oxi-Inflamm-Aging / I.M. De Toda et al. // *Cells*. – 2021. – Vol. 10. – No. 11. – P. e2974.
75. Dehghani-Arani, F. Neurofeedback training for opiate addiction: Improvement of mental health and craving / F. Dehghani-Arani, R. Rostami, H. Nadali // *Applied Psychophysiology Biofeedback*. – 2013. – Vol. 38. – No. 2. – P. 133–141
76. Dichgans, M. Vascular cognitive impairment / M. Dichgans, D. Leys // *Circulation research*. – 2017. – Vol. 120. – No. 3. – P. 573-591.
77. Dobrushina, O.R. Enhancing Brain Connectivity With Infra-Low Frequency Neurofeedback During Aging: A Pilot Study / Dobrushina O.R. et al. // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – No. 891547. – P. 1-12.
78. Dobrushina, O. R. Modulation of Intrinsic Brain Connectivity by Implicit Electroencephalographic Neurofeedback / O.R. Dobrushina et al. // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2020a. – Vol. 14. – Article 192. – P. 1-13.
79. Dobrushina, O.R. The ability to understand emotions is associated with interoception-related insular activation and white matter integrity during aging / *Psychophysiology*. – 2020b. – Vol. 57. – No. 5. – P. e13537.
80. Drew, P. J. Ultra-slow oscillations in fMRI and resting-state connectivity: neuronal and vascular contributions and technical confounds / P. J. Drew et al. // *Neuron*. – 2020. – Vol. 107. – P. 782–804.
81. Duering, M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013 / Duering M. et al. // *Lancet Neurology*. – 2023. – Vol. 22. – No. 7. – P. 602–618
82. Engelbregt, H.J. Short and long-term effects of sham-controlled prefrontal EEG-neurofeedback training in healthy subjects / H.J. Engelbregt et al. // *Clinical Neurophysiology* – 2016. – Vol. 127. – No. 4. – P.1931–1937
83. Enriquez-Geppert, S. EEG-neurofeedback as a tool to modulate cognition and

- behavior: A review tutorial / S. Enriquez-Geppert, R.J. Huster, C.S. Herrmann // *Frontiers Human Neuroscience*. – 2017. – Vol. 11. – No. 51. – P. 1-19.
84. Enriquez-Geppert, S. Neurofeedback as a Treatment Intervention in ADHD: Current Evidence and Practice / S. Enriquez-Geppert et al. // *Current Psychiatry Reports*. – 2019. – Vol. 21. – No. 6. – P. 46-52.
85. Escolano, C. A controlled study on the cognitive effect of alpha neurofeedback training in patients with major depressive disorder / C. Escolano et al. // *Frontiers in behavioral neuroscience*. – 2014. – Vol. 8. – No. 296. – P. 1-16
86. Evans, L. E. Cardiovascular comorbidities, inflammation, and cerebral small vessel disease/L. E. Evans et al.//*Cardiovascular Research* – 2021. – Vol. 117. – Issue 13. – P. 2575–2588.
87. Fazekas, F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas et al. // *Am J Roentgenol*. – 1987. – Vol. 149. – No. 2. – P. 351–360.
88. Fernandes-Alvarez, J. Efficacy of bio- and neurofeedback for depression: a meta-analysis / J. Fernandes-Alvarez et al. // *Psychological medicine*. – 2022. – Vol. 52. – No. 2. – P. 201-2016.
89. Fiedorowicz, J.G. The Development of Depressive Symptoms During Medical Internship Stress Predicts Worsening Vascular Function / Fiedorowicz, J.G. et al. // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2015. – Vol. 79. – Issue 3. – P. 243-245.
90. Franceschi, C. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases / C. Franceschi et al. // *Nature reviews Endocrinology*. – 2018. – Vol. 14. – No. 10. – P. 576-590.
91. Friedman, J.I. Brain imaging changes associated with risk factors for cardiovascular and cerebrovascular disease in asymptomatic patients / J.I. Friedman et al. // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2014. – Vol. 7. – No. 10. – P.1039–1053.
92. Gao, Y. Front. Cerebral small vessel disease: Pathological mechanisms and potential therapeutic targets / Y. Gao et al.// *Frontiers in Aging Neuroscience*.

- 2022. – Vol. 14. – P. 2-11.
93. García-Bueno, B. Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms / B. García-Bueno, J. R. Caso, J. C. Leza // *Neurosci. Biobehav. Review.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1136–1151.
  94. Gerge, A. Multifaceted case-vignette integrating neurofeedback and EMDR in the treatment of complex PTSD / A. Gerge // *European Journal of Trauma and Dissociation.* – 2020. – Vol. 4. – Issue 3.
  95. Gons, R.A. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease / R. A. Gons et al. // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – No. 12. – P. 2801-2806.
  96. Gorelick, P. B. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association / P. B. Gorelick et al. // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – No. 9. – P. 2672-2713.
  97. Grabe, H.J. Alexithymia, hypertension, and subclinical atherosclerosis in the general population / H.J. Grabe et al. // *Journal of Psychosomatic research.* – 2010. – Vol. 68. – Issue 2. – P. 139-147.
  98. Gray, S.N. An Overview of the Use of Neurofeedback Biofeedback for the Treatment of Symptoms of Traumatic Brain Injury in Military and Civilian Populations / S.N. Gray // *Medical acupuncture.* – 2017. – Vol. 29. – №4. – P. 215-219.
  99. Greaney, J.L. Daily Stress and Microvascular Dysfunction: The Buffering Effect of Physical Activity / J.L. Greaney et al. // *Exercise and Sport Sciences Reviews.* – 2023. – Vol. 51. – No. 1. – P.19-26.
  100. Greaney, J.L. Greater Daily Psychosocial Stress Exposure is Associated With Increased Norepinephrine-Induced Vasoconstriction in Young Adults / J.L. Greaney et al. // *Journal of the American Heart Association.* – 2020. – Vol. 9. – Issue 9. – P. 1-8.
  101. Grin-Yatsenko, V.A. Effect of Infra-Low Frequency Neurofeedback on Infra-

- Slow EEG Fluctuations / V.A. Grin-Yatsenko et al. // *Clinical Neurophysiology*. – 2020. – Vol. 131. – Issue 4. – P. 223.
102. Grin-Yatsenko, V.A. Infra-low frequency neurofeedback in depression: three case studies / V.A. Grin-Yatsenko et al. // *NeuroRegulation*. – 2018. – Vol. 5. – P. 30–42.
103. Gruzelier, J. H. EEG-neurofeedback for optimising performance. III: a review of methodological and theoretical considerations / J. H. Gruzelier // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2014. – Vol. 44. – P. 159–182.
104. Hackett, R.A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress a modifiable risk factor / R.A. Hackett, A. Steptoe // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 13. – No. 9. – P. 547-560.
105. Hamer, M. Psychological distress as a risk factor for death from cerebrovascular disease / M. Hamer et al. // *Canadian medical association journal*. – 2012. – Vol. 184. – No. 13. – P. 1461 – 1466.
106. Hammond, D.C. What is neurofeedback: an update / D.C. Hammond // *Journal of Neurotherapy*. – 2011. – Vol. 15. – P. 305–336.
107. Hardt, J.V. Anxiety change through electroencephalographic alpha feedback seen only in high anxiety subjects / J.V. Hardt, J. Kamiya // *Science*. – 1978. – Vol. 201. – No. 4350. – P. 79–81.
108. Hardt, J.V. Alpha brain-wave neurofeedback training reduces psychopathology in a cohort of male and female Canadian aboriginals / J.V. Hardt // *Mind Body Medicine*. – 2012. – Vol. 26. – No. 2. – P. 8-12.
109. Harrison, N.A. Brain structures implicated in inflammation-associated depression / N.A. Harrison // *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. – 2017. – Vol. 31. – P. 221-248.
110. He, C. Exploring the link between cognitive deficit, self-esteem, alexithymia, and depressive symptom of schizophrenia / C. He et al. // *Brain Behavior*. – 2022. – Vol. 12. – No. 7. – P. e2648.
111. Hemming, L. Alexithymia and its associations with depression, suicidality and

- aggression: an overview of the literature / L. Hemming et al. // *Front. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – No. 203. – P. 1-7.
112. Herrmann, L.L. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review / L.L. Hermann, M. Le Masurier, K.P. Ebmeier // *Journal Neurol Neurosurgery Psychiatry*. – 2008. – Vol. 79. – P. 619–624.
113. Holtmann, M. Neurofeedback in autism spectrum disorders / M. Holyman et al. // *Development Medical Child Neurology*. – 2011. – Vol. 53. – No. 11. – P. 986–993.
114. Hou, Y. Neurofeedback training improves anxiety trait and depressive symptom in GAD / Y. Hou et al. // *Brain Behavior*. – 2021. – Vol. 11. – No. 3. – P. 1-8.
115. Huang, Y. Association between job strain and risk of incident stroke: a meta-analysis / Y. Huang et al. // *Neurology*. – 2015. – Vol. 85. – No. 19. – P. 1648-1654.
116. Inoue, N. Stress and atherosclerotic cardiovascular disease / N. Inoue // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2014. – Vol. 21. – No. 5. – P. 391-401.
117. Inui, K. Temporal slow waves and cerebrovascular diseases / K. Inui et al. // *Psychiatry Clinical Neuroscience*. – 2001. – Vol. 55. – P. 525–31.
118. Jackson, M. The stress of life: a modern complaint? / M. Jackson // *Lancet* – 2014. – Vol. 383. – No. 9914. – P. 300-301.
119. Jaskanwal, S. Mental Stress and Its Effects on Vascular Health / S. Jaskanwal et al. // *Mayo Clinic Proc*. – 2022. – Vol. 97. – No. 5. – P. 951-990.
120. Jokinen, H. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease—the LADIS Study / H. Jokinen et al. // *Cerebrovascular diseases*. – 2009. – Vol. 27. – No. 4. – P. 384-391.
121. Kaiser, D. Spontaneous white matter damage, cognitive decline and neuroinflammation in middle-aged hypertensive rats: an animal model of early-stage cerebral small vessel disease / D. Kaiser // *Acta neuropathologica*

- communications. – 2014. – Vol. 18. – No. 2. – P. 169-175.
122. Kamiya, J. The first communications about operant conditioning of the EEG / J. Kamiya // *Journal Neurotherapy*. – 2011. – Vol. 15. – No. 1. – P. 65–73.
123. Kim, Y.K. The role of proinflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression / Y.K. Kim et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2016. – Vol. 64. – P. 277–284.
124. Kleckner, I.R. Evidence for a Large-Scale Brain System Supporting Allostasis and Interoception in Humans / I.R. Kleckner et al. // *Nature human behaviour*. – 2017. – Vol. 1. – Number 0069. – P.1-36.
125. Kolken, Y. Effects of SMR Neurofeedback on Cognitive Functions in an Adult Population with Sleep Problems: A Tele-neurofeedback Study / Y.Kolken, P. Bouny, M. Arns // *Applied Psychophysiology Biofeedback*. – 2023. – Vol. 48. – P. 27–33.
126. Koo, J.W. IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress / J.W. Koo, R.S. Duman // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2008. –Vol. 105. – No. 2. – P. 751–756.
127. Koolschijn, P.C. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies / P.C. Koolschijn et al. // *Hum. Brain Mapp*. – 2009. – Vol. 30. – P. 3719 – 3735.
128. Kropotov, J.D. The enigma of infra-slow fluctuations in the human EEG / J.D. Kropotov // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2022. – Vol. 2.
129. Kubik, A. Neurofeedback therapy in patients with acute and chronic pain syndromes-literature review and own experience / A.Kubik, A. Biedron // *Przegląd Lekarski*. – 2013. – Vol. 70. – No. 7. – P. 440-442.
130. Landes, J.K. EEG neurofeedback for executive functions in children with neurodevelopmental challenges / J.K. Landes et al. // *Cochrane Database Syst Review*. – 2017. – Vol. 12:
131. Launer, L.J. Vascular factors and multiple measures of early brain health:

- CARDIA brain MRI study / L.J. Launer et al. // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – No. 3. – P. e0122138.
132. Lawrence, A.J. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study / A.J. Lawrence et al. // PloS One. – 2013. – Vol. 8. – No. 4. – P. 1-13.
133. Li, T. Age-related cerebral small vessel disease and inflammaging / T. Li et al. // Cell Death and Disease. – 2020. – Vol. 11. – No. 10. – P. 932 – 940.
134. Li, M. Glucocorticoids impair microglia ability to induce T cell proliferation and Th1 polarization / M. Li et al. // Immunol. Lett. – 2007. – Vol. 109. – P. 129–137.
135. Li, Z. Prevalence of depression in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis / Z. Li et al. // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94. – No. 31. – P. e1317.
136. Li, S. The association between alexithymia as assessed by the 20-item Toronto Alexithymia Scale and depression: A meta-analysis / S. Li et al. // Psychiatry research. – 2015. – Vol. 227. – No. 1. – P. 1-9.
137. Liu, U-Z. Inflammation: The 2007. Common Pathway of Stress-Related Diseases / U-Z. Liu, Y-X. Wang, C-L Jiang // Frontiers in human neuroscience. – 2017. – Vol. 11. – No. 316. – P. 1-11.
138. Low, A. In vivo neuroinflammation and cerebral small vessel disease in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / A. Low et al. // Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2020. – Vol. 92. – Issue 1. – P. 45-52.
139. Lubar, J.F. Neocortical dynamics: Implications for understanding the role of neurofeedback and related techniques for the enhancement of attention / J.F. Lubar // Applied Psychophysiology and Biofeedback. – 1997. – Vol. 22. – No. 2. – P. 111 – 126.
140. Madsen, I.E. Job strain as a risk factor for clinical depression: systematic

- review and meta-analysis with additional individual participant data / I.E. Madsen et al. // *Psychological Medicine*. – 2017. – Vol. 47. – No. 8. – P. 1342-1356.
141. Maes, M. The new ‘5-HT’ hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression / M. Maes et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35. – No. 3. – P. 702-721.
142. Maier, S.F. Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition / S.F. Maier, L.R. Watkins // *Psychol. Review*. – 1998. – Vol. 105. – No. 1. – P. 83–107.
143. Markus, H.S. Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions / H.S. Markus, F.E. Leeuw // *Stroke*. – 2023. – Vol. 18. – No. 1. – P. 4-14.
144. Marsland, A.L. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis / A.L. Marsland et al. // *Brain behavior Immun*. – 2017. – Vol. 64. – P. 208-219.
145. Masafumi, I. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease / I. Masafumi, Y. Yamamoto // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47. – P. 554-560.
146. Micoulaud-Franchi, J.A. Electroencephalographic neurofeedback: Level of evidence in mental and brain disorders and suggestions for good clinical practice / J.A. Micoulaud-Franchi et al. // *Neurophysiology Clin*. – 2015. – Vol. 45. – P. 423–433.
147. Moghaddam, B. Stress preferentially increases extraneuronal levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex: comparison to hippocampus and basal ganglia / B. Moghaddam // *J. Neurochem* // Vol. 60. – No. 5. – P. 1650–

- 1657.
148. Moretti, D.V. Vascular damage and EEG markers in subjects with mild cognitive impairment / D.V. Moretti et al. // *Clinical Neurophysiology*. – 2007. – Vol. 118. – P. 1866–1876.
  149. Nan, W. Individual alpha neurofeedback training effect on short term memory / W. Nan // *International Journal of Psychophysiology*. – 2012. – Vol. 86. – Issue 1. – P. 83-87.
  150. Nasreddine, Z. S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol. 53. – No. 4. – P. 695-699.
  151. Nawaz, R. The Effect of Alpha Neurofeedback Training on Cognitive Performance in Healthy Adults / R. Nawaz et al. // *Mathematics*. – 2022. – Vol. 10. – No. 1095. – P. 1-16.
  152. Neylon, A. A. Global Perspective 1993 on Psychosocial Risk Factors for Cardiovascular Disease / A. Neylon et al. // *Progress in Cardiovascular disease*. – 2013. – Vol. 97. – No. 5. – P.574-681.
  153. Nilsson, M. Neurofeedback Treatment for Traumatized Refugees - A Pilot Study / M. Nilsson, V. Nilsson // *Department of Psychology*. – 2014.
  154. Niv, S. Clinical efficacy and potential mechanisms of neurofeedback / S. Niv // *Personality and Individual Differences*. – 2013. – Vol. 54. – P. 676–686.
  155. Norrving, B. Lacunar infarcts: no black holes in the brain are benign / B. Norrving // *Practical neurology*. – 2008. – Vol. 8. – No. 4. – P. 222-228.
  156. Omejc, N. Review of the therapeutic neurofeedback method using electroencephalography: EEG Neurofeedback / N. Omejc et al. // *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. – 2019. – Vol. 19. – No. 3. – P. 213-220.
  157. Othmer, S. Emerging Trends in Neurofeedback: On the Status and Future of Mechanisms-based Training / S. Othmer // *Biofeedback*. – 2002. – Vol. 30. – No. 2. – P. 21-23.
  158. Othmer, S. Endogenous neuromodulation at infralow frequencies / S. Othmer // *Semin Pediatr. Neurol*. – 2013. – Vol. 20. – P. 246–257.

159. Othmer, S. Infra-Low-Frequency Neurofeedback for Optimum Performance / S. Othmer, S. Othmer // *Biofeedback*. – 2016. – Vol. 44. – No. 2. – P. 81-89.
160. Othmer, S. Psychological Health and Neurofeedback: Remediating PTSD and TBI / S. Othmer // *EEG Info*. – 2011. – P. 1-62.
161. Ostergaard, L. Low on Energy? An energy supply-demand perspective on stress and depression / L. Ostergaard, M. B. Jorgensen, G. M. Knudse // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. – 2018. – Vol. 94. – P. 248-270.
162. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // *The Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9. – No. 7. – P. 689-701.
163. Papma, J. M. Cerebral small vessel disease affects white matter microstructure in mild cognitive impairment / J. M. Papma et al. // *Human brain mapping*. – 2014. – Vol. 35. – No. 6. – P. 2836-2851.
164. Paret, C. Monitoring and control of amygdala neurofeedback involves distributed information processing in the human brain / C. Paret et al. // *Hum. Brain Mapp*. – 2018. – Vol. 39. – P. 3018–3031.
165. Park, H.J. Structural and functional brain networks: from connections to cognition / H.J. Park, K. Friston // *Science*. – 2013. – Vol. 342. – No. 6158.
166. Patil, A.U. Review of EEG-based neurofeedback as a therapeutic intervention to treat depression / A.U. Patil // *Psychiatry Research – Neuroimaging*. – 2023. – Vol. 329. – P. 1-11.
167. Philips, R. T. Vascular dynamics aid a coupled neurovascular network learn sparse independent features: A computational model / R. T. Philips, K., Chhabria, V. S. Chakravarthy // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2016. – Vol. 10. – No. 7.
168. Power, J.D. Studying brain organization via spontaneous fMRI signal / J. D. Power, B. L. Schlaggar, S. E. Petersen // *Neuron*. – 2014. – Vol. 84. – P. 681–696.
169. Quinque, E.M. Identifying the neural correlates of executive functions in early cerebral microangiopathy: a combined VBM and DTI study / E.M. Quinque et

- al. // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2012. – Vol. 32. – No. 10. – P. 1869–1878.
170. Raman, M.R. Imaging markers of cerebrovascular pathologies: Pathophysiology, clinical presentation, and risk factors / M.R. Raman et al. // *Alzheimers Dement*. – 2016. – Vol. 5. – P. 5–14.
171. Razzoli, M. Social stress shortens lifespan in mice / M. Razzoli et al. // *Aging cell*. – 2018. – Vol. 17. – No. 4. – P. 1-14.
172. Reiner, M. Better than sleep: Theta neurofeedback training accelerates memory consolidation / M. Reiner, R. Rozengurt, A. Barnea // *Biol Psychol*. – 2014. – Vol. 95. – P. 45–53.
173. Renton, T. Neurofeedback as a form of cognitive rehabilitation therapy following stroke: A systematic review / T. Renton, A. Tibbles, J. Topolovec-Vranic // *PLoS one*. – 2017. – Vol. 12. – No. 5.
174. Rogala, J. The do's and don'ts of neurofeedback training: A review of the controlled studies using healthy adults / J. Rogala et al. // *Frontiers Human Neuroscience*. – 2016. – Vol. 10. – No. 301. – P. 1-19
175. Rohleder, N. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue./ Rohleder, N., Aringer, M., Boentert, M.//*Annals of the New York Akademy of scinces*. – 2012. – Vol. 1261. – P. 88-96.
176. Rohleder, N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress / N. Rohleder // *Psychosomatic medicine*. – 2014. – Vol. 76. – No. 3. – P. 181-190.
177. Ros, T. Endogenous Control of Waking Brain Rhythms Induces Neuroplasticity in Humans / T. Ros et al. // *Europe Journal Neuroscience*. – 2010. – Vol. 31. – No. 4. – P. 770–778.
178. Rouhl, R. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease / R. Rouhl et al. // *Neurobiology of Aging*. – 2012. – Vol. 33. – Issue 8. – P. 1800-1806.
179. Roy, B. Emotion regulation moderates the association between chronic stress and cardiovascular disease risk in humans: A cross-sectional study / B. Roy,

- C. Riley, R. Sinha // *Stress*. – 2018. – Vol. 21. – No. 6. – P. 548–555.
180. Sachdev, P. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement / Sachdev P. et al. // *Alzheimer disease and associated disorders*. – 2014. – Vol. 28. – No. 3. – P. 206.
181. Schmidt, R. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study / R. Schmidt et al. // *Annals of neurology*. – 2005. – Vol. 58. – No. 4. – P. 610-616.
182. Seki, M. Neuropsychological Profile of Early Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease / M. Seki et al. // *Cerebrovascular disease*. – 2022. – Vol. 51. – Issue 5. – P. 600-607.
183. Sengul, Y Alexithymia is associated with cognitive impairment in patients with Parkinson's disease / Y. Sengul et al. // *Clinical Neuroscience*. – 2020. – Vol. 73. – No. 5. – P. 199-205.
184. Shahbazi, S. Effects of problem-solving skill training on emotional intelligence of nursing students: An experimental study / S. Shahbazi et al. // *Journal of Education and Health Promotion*. – 2018. – Vol. 7. – P. 156
185. Sheline, Y.I. Regional white matter hyperintensity burden in automated segmentation distinguishes late-life depressed subjects from comparison subjects matched for vascular risk factors / Y.I. Sheline et al. // *American Journal Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165. – No. 4. – P. 524–532
186. Sheorajpanday, R. EEG in Silent Small Vessel Disease: sLORETA Mapping Reveals Cortical Sources of Vascular Cognitive Impairment No Dementia in the Default Mode Network / R. Sheorajpanday et al. // *Journal of clinical Neurophysiology*. – 2013. – Vol. 30. – No. 2. – P. 178-187.
187. Sherlin, L.H. Neurofeedback and basic learning theory: Implications for research and practice / L.H. Sherlin et al. // *Journal Neurotherapy*. – 2011. – Vol. 15. – No. 4. – P. 292–304.
188. Schaefer, A. Early small vessel disease affects frontoparietal and cerebellar hubs in close correlation with clinical symptoms—a resting-state fMRI study./ A. Schaefer et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2014. –

- Vol. 34. – No. 7. – P.1091–1095.
189. Schneider, H. Therapeutic Effect of Infra-Low-Frequency Neurofeedback Training on Children and Adolescents with ADHD / H. Schneider, J. Riederle, S. Seuss // *Brain-Computer Interface.* – 2021.
  190. Silva, T.M. Cerebral Small Vessel Disease: Targeting Oxidative Stress as a Novel Therapeutic Strategy?/ T.M. Silva, A.A. Miller // *Frontiers in pharmacology.* – 2016. – Vol. 7. – Article. 61. – P. 1-18.
  191. Sitaram, R., Closed-loop brain training: The science of neurofeedback / R. Sitaram et al. // *Natural Review Neuroscience.* – 2017. – Vol. 18. – No. 2. – P. 86–100.
  192. Smith, E.E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI / E. E. Smith, A. E. Beaudin // *Current opinion in neurology.* – 2018. – Vol. 31. – No. 1. – P. 36-43.
  193. Sorrells, S.F. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS / S.F. Sorrells, R.M. Sapolsky // *Brain Behavior Immun.* – 2007. – Vol. 21. – P. 259–272.
  194. Sterman, M.B. Foundation and Practice of Neurofeedback for the Treatment of Epilepsy / M.B. Sterman, T. Egner // *Applied Psychophysiology Biofeedback.* – 2006. – Vol. 31. – No.1. – P. 21–35
  195. Straaten, E.C. Disturbed oscillatory brain dynamics in subcortical ischemic vascular dementia / E.C. Straaten et al. // *BMC Neuroscience.* – 2012. – V.13. – P. 85
  196. Sun, Y-W. Abnormal functional connectivity in patients with vascular cognitive impairment, no dementia: A resting-state functional magnetic resonance imaging study / Y-W. Sun et al. // *Behavioral Brain Research.* – 2011. – Vol. 223. – Issue 2. – P. 388-394.
  197. Tan, G. Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy / G. Tan et al. // *Clinical EEG Neuroscience.* – 2009. – Vol. 40. – No. 3. – P. 173–179.
  198. Taylor, W.D. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression./ W.D. Taylor, H.J. Aizenstein, G.S.

- Alexopoulos // *Mol. Psychiatry* – 2013. – Vol. 18. – No. 9. – P. 963-974.
199. The LADIS Study Group. 2001–2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? / The LADIS Study Group // *Cerebrovasc Dis.* – 2011. – Vol. 32. – P. 577–588.
200. Thibault, R.T. The psychology of neurofeedback: Clinical intervention even if applied placebo / R.T. Thibault, A. Raz // *American Psychologist.* – 2017. – Vol. 72. – No. 7. – P. 679-688.
201. Toomim, H. Carmen J. Hemoencephalography / H. Toomim, J. Carmen // *Biofeedback.* – 1999. – Vol. 27. – No. 4. – P.10-14.
202. Troubat, R. Neuroinflammation and depression: A review / R. Troubat et al. // *European Journal Neuroscience.* – 2021. – Vol. 53. – No. 1. – P. 151-171.
203. Van Doren, J. Sustained effects of neurofeedback in ADHD: A systematic review and meta-analysis / J. Van Doren et al. // *Europe Child Adolescence Psychiatry.* – 2018. – P. 1–13.
204. Vlachakis, C. Human Emotions on the Onset of Cardiovascular and Small Vessel Related Diseases / C. Vlachakis et al. // *In vivo.* – 2018. – Vol. 32. – No. 4. – P. 859-870.
205. Wardlaw, J.M. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study / J. M. Wardlaw et al. // *Alzheimer's & Dementia.* – 2017. – Vol. 13. – No. 6. – P. 634-643.
206. Wardlaw, J.M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / J.M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet Neurol.* – 2013. – Vol. 12. – No. 5. – P. 483-497.
207. Wardlaw, J.M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J.M. Wardlaw et al.// *Lancet Neurol.* – 2013. – Vol. 12. – P. 822-838.
208. Wardlaw, J.M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications / J.M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet neurology.* – 2019. – Vol. 18.

- P. 684 – 696.
209. Wardlaw, J.M., What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment / J.M. Wardlaw, M.C.Valdés, S. H. Muñoz-Maniega // *Journal American Heart Association*. – 2015. – Vol. 4. – No. 6. – P. 1-13.
210. Weber, L.A. Predictors of neurofeedback training outcome: A systematic review / L.A Weber, T. Ethofer, A-C. Ehlis // *NeuroImage: Clinical*. – 2020. – Vol. 27. – No. 102301. – P. 1-13.
211. Weber, R. Telmisartan on top of antihypertensive treatment does not prevent progression of cerebral white matter lesions in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PRoFESS) MRI substudy / R. Weber et al. // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – No. 9. – P. 2336-2342.
212. Williamson, J. D. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial / J. D. Williamson et al. // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. – 2019. – Vol. 321. – No. 6. – P. 553-561.
213. Wu, M. Default-mode network connectivity and white matter burden in late-life depression / M. Wu et al. // *Psychiatry Reserch* – 2012. – Vol. 194. – No. 1. – P. 39 – 46
214. Yeager, M.P. Cortisol exerts bi-phasic regulation of inflammation in humans / M.P. Yeager, P.A. Pioli, Guyre, P.M. // *Dose response*. – 2011. – Vol. 9. – No. 3. – P. 332-347.
215. Zhu, Y. Induced Inflammatory and Oxidative Markers in Cerebral Microvasculature by Mentally Depressive Stress / Y. Zhu et al. // *Mediators of inflammation*. – 2023. – P. 1-11.
216. Zhu, E. Neuroinflammation caused by mental stress: the effect of chronic restraint stress and acute repeated social defeat stress in mice / E. Zhu et al. // *Neurological Research*. – 2019. – Vol. 41. – No. 8. – P. 762–769,

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

217. Добрынина, Л.А. Нейротренинг методом биологической обратной связи в коррекции когнитивных нарушений у больных с ранней церебральной микроангиопатией / Л.А. Добрынина, Е.С. Новикова, О.Р. Добрушина, Е.В. Гнедовская, О.С. Корепина, А.А. Бырочкина, Г.А. Арина, В.В. Аристова, Д.А. Казанцева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124. – №. 8. ([K1] ВАК, Scopus) (в печати).
218. Новикова, Е.С. Нейротренинг методом биологической обратной связи в коррекции эмоциональных изменений при ранней церебральной микроангиопатии / Е.С. Новикова, Л.А. Добрынина, О.Р. Добрушина, М.А. Афанасьев, А.В. Волик, Е.В. Гнедовская, Г.А. Арина, В.В. Аристова, Д.А. Казанцева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – №. 6. ([K1] ВАК, Scopus) (в печати).
219. Dobrushina, O. R. Sensory integration in interoception: Interplay between top-down and bottom-up processing / O. R. Dobrushina, G.A. Arina, L. A. Dobrynina, E.S. Novikova, M.V. Gubanova, A.V. Belopasova, V.P. Vorobeva, A.D. Suslina, E.V. Pechenkova, O.S. Perepelkina, E.I. Kremneva, M.V. Krotenkova // Cortex. – 2021. – Vol. 144. – P. 185-197.
220. Dobrushina, O.R. Enhancing Brain Connectivity With Infra-Low Frequency Neurofeedback During Aging: A Pilot Study / O.R. Dobrushina, L.A. Dobrynina, G.A. Arina, E.I. Kremneva, E.S. Novikova, M.V. Gubanova, E.V. Pechenkova, A.D. Suskina, V.V. Aristova, V.V. Trubitsyna, M.V. Krotenkova // Frontiers in Human Neuroscience. – 2022. – Vol. 16. – No. 891547. – P. 1-12.
221. Dobrushina, O. R. Interoception during aging: Functional neuroimaging data from a heartbeat detection task / O. R. Dobrushina, L.A. Dobrynina, G.A. Arina, E.V. Pechenkova, E.I. Kremneva, V.V. Trubitsyna, M.V. Gubanova, A.V. Belopasova, E.S. Novikova, M.M. Tsypushyanova, A.G. Makarova, V.P. Vorobeva, D.A. Kazantseva, V.V. Aristova, A.D, Suslina, O.S.

- Perepelkina, M.V. Krotenkova // Data in Brief. – 2022. – Vol. 42. – P. 1-7.
222. Dobrushina O. R. Age-related changes of interoceptive brain networks: Implications for interoception and alexithymia. / O. R. Dobrushina, L. A. Dobrynina, G. A. Arina, E. V. Pechenkova, E. I. Kremneva, M. V. Gubanova, E. S. Novikova, D. A. Kazantseva, A. D. Suslina, M.V. Krotenkova // Emotion. – 2024. – Vol. 24. – No. 6. – P. 1536–1549.
223. Novikova E. Neurofeedback in patients with early cerebral small vessel disease / E. Novikova, L. Dobrynina // European Journal of Neurology. – 2024. – Vol. 31. – Suppl. 1 (Abstracts of the 10th Congress of the European Academy of Neurology, Helsinki, Finland, 2024). – EPV-168.
224. Добрынина Л.А., Новикова Е.С., Добрушина О.Р., Байдина Е.В., Арина Г.А., Аристова В.В., Казанцева Д.А. Патент на изобретение № 2819166 выдан 14.05.2024. Способ коррекции психоэмоциональных и когнитивных нарушений методом биологической обратной связи у больных с ранней формой церебральной микроангиопатии».

ПРИЛОЖЕНИЯ

Когнитивное тестирование:

Приложение 1. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: \_\_\_\_\_  
 Образование: \_\_\_\_\_ Дата рождения: \_\_\_\_\_  
 Пол: \_\_\_\_\_ ДАТА: \_\_\_\_\_

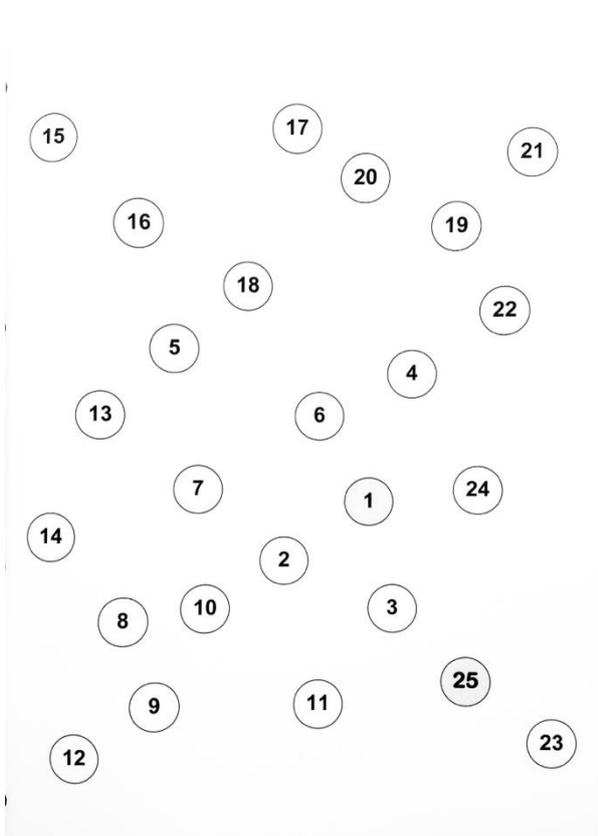
<p><b>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</b></p> <p style="text-align: center;">[ ]</p>	<p>Скопируйте куб</p> <p style="text-align: center;">[ ]</p>	<p>Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div> <p style="text-align: center;">[ ] [ ] [ ]</p> <p style="text-align: center;">Контур      Цифры      Стрелки</p> <p style="text-align: right;">___/5</p>																		
<p><b>НАЗЫВАНИЕ</b></p>																				
<p style="text-align: center;">[ ]</p>	<p style="text-align: center;">[ ]</p>	<p style="text-align: center;">[ ]</p>																		
<p style="text-align: right;">___/3</p>																				
<p><b>ПАМЯТЬ</b></p>	<p>Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">ЛИЦО</td> <td style="text-align: center;">БАРХАТ</td> <td style="text-align: center;">ЦЕРКОВЬ</td> <td style="text-align: center;">ФИАЛКА</td> <td style="text-align: center;">КРАСНЫЙ</td> </tr> <tr> <td>Попытка 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Попытка 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	Попытка 1						Попытка 2						<p>нет баллов</p>
	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ															
Попытка 1																				
Попытка 2																				
<p><b>ВНИМАНИЕ</b></p> <p>Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [ ] 2 1 8 5 4</p> <p>Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [ ] 7 4 2</p> <p style="text-align: right;">___/2</p>																				
<p>Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при &gt; 2 ошибок. [ ] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ</p> <p style="text-align: right;">___/1</p>																				
<p>Серийное вычитание по 7 из 100. [ ] 93    [ ] 86    [ ] 79    [ ] 72    [ ] 65</p> <p style="text-align: center;">4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.</p> <p style="text-align: right;">___/3</p>																				
<p><b>РЕЧЬ</b></p> <p>Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [ ]</p> <p>Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. [ ]</p> <p style="text-align: right;">___/2</p>																				
<p>Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [ ] _____ (N ≥ 11 слов)</p> <p style="text-align: right;">___/1</p>																				
<p><b>АБСТРАКЦИЯ</b></p> <p>Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты [ ] поезд - велосипед [ ] часы - линейка</p> <p style="text-align: right;">___/2</p>																				
<p><b>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</b></p> <p>Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">ЛИЦО</td> <td style="text-align: center;">БАРХАТ</td> <td style="text-align: center;">ЦЕРКОВЬ</td> <td style="text-align: center;">ФИАЛКА</td> <td style="text-align: center;">КРАСНЫЙ</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">[ ]</td> </tr> </table>		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	<p>Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ</p> <p style="text-align: right;">___/5</p>								
ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ																
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]																
<p><b>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Подсказка категории</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Множественный выбор</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Подсказка категории					Множественный выбор													
Подсказка категории																				
Множественный выбор																				
<p><b>ОРИЕНТАЦИЯ</b></p> <p>[ ] Дата    [ ] Месяц    [ ] Год    [ ] День недели    [ ] Место    [ ] Город</p> <p style="text-align: right;">___/6</p>																				

**Приложение 2. Тест прокладывания пути (Trail Making Test - TMT),  
субтест А (TMT A), субтест В (TMT B)**

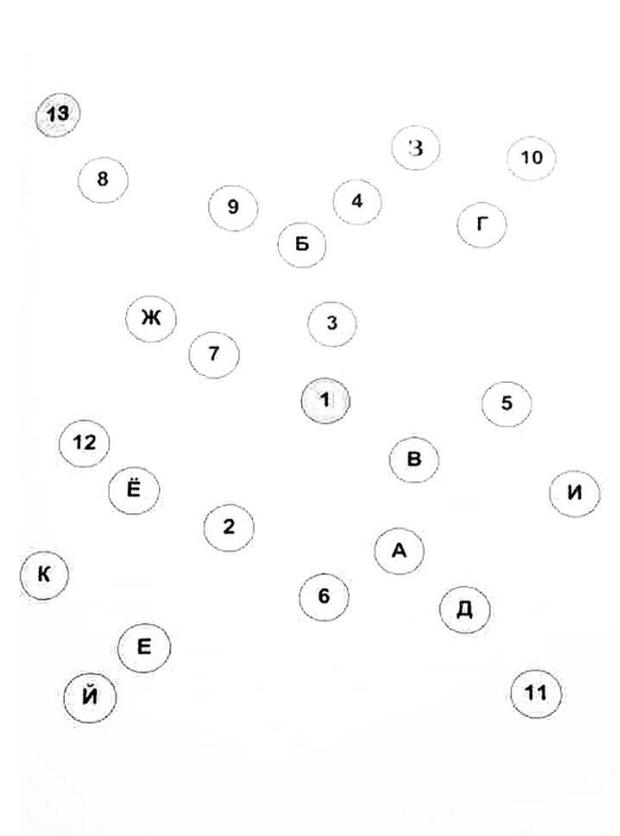
Методика: Субтест А состоит из пронумерованных кругов от 1 до 25. Задание заключается в том, чтобы как можно быстрее, не отрывая ручку от листа, соединить все цифры между собой. При этом засекается время, секунды.

В субтесте В на бланке хаотично расположены числа от 1 до 13 и буквы от А до М. Испытуемый по порядку соединяет линиями цифры с буквами (1-А-2-Б и т.д.), не отрывая ручку от листка бумаги. В случае правильного выполнения линии между собой не должны пересекаться. Засекается время, секунды.

Субтест А (TMT A)



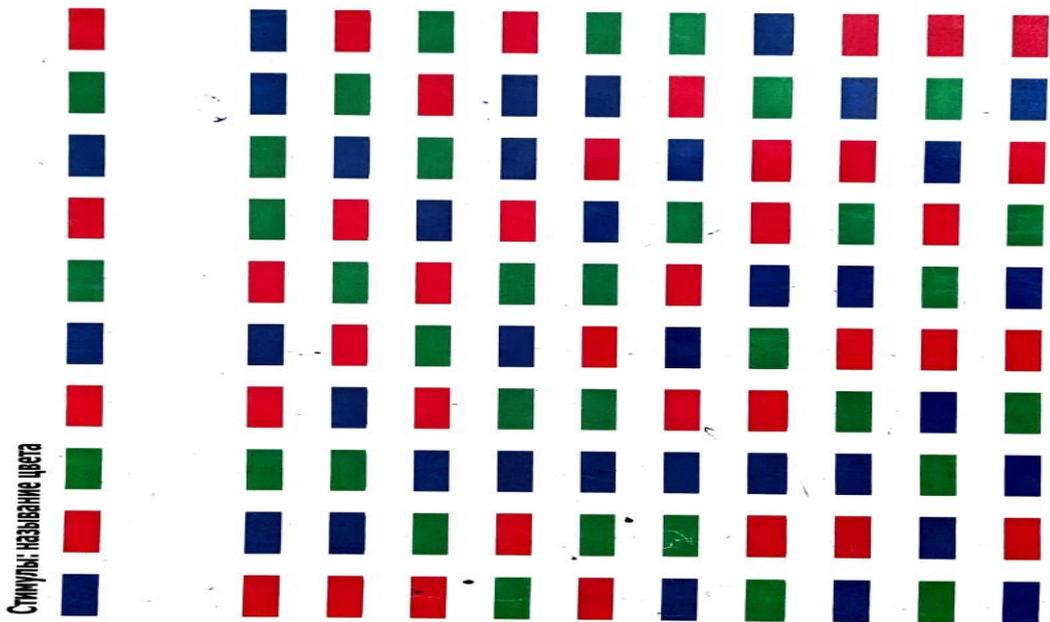
Субтест В (TMT B)



### Приложение 3. Струп-тест

Методика: Тест включает 2 серии тестов: 1) цветовую и 2) словесно-цветовую. В цветовой серии испытуемому предьявляется набор из 100 цветных прямоугольников четырех цветов, расположенных в виде таблицы (10 строк на 10 столбиков) в случайном порядке. Задача испытуемого - назвать все цвета по порядку, двигаясь слева направо, сверху вниз. В словесно-цветовой серии задание усложняется за счет введения релевантного признака - нужно называть цвет краски, которой напечатано слово, а не значение самого слова. Исследователь засекает время выполнения обоих тестов.

#### 1) Серия тестов: цветовая



## 2) Серия тестов: словесно-цветовая

красный	зелёный	синий	зелёный	красный	синий	синий	зелёный	красный	зелёный
красный	синий	зелёный	красный	синий	красный	зелёный	зелёный	синий	синий
красный	синий	зелёный	синий	красный	зелёный	красный	синий	зелёный	красный
красный	зелёный	синий	красный	зелёный	красный	синий	зелёный	красный	зелёный
зелёный	красный	синий	зелёный	синий	зелёный	красный	синий	синий	красный
красный	зелёный	синий	зелёный	красный	зелёный	синий	красный	синий	зелёный
синий	зелёный	синий	красный	синий	красный	зелёный	синий	красный	зелёный
зелёный	красный	синий	красный	зелёный	синий	красный	красный	зелёный	синий
синий	красный	синий	зелёный	красный	синий	зелёный	красный	синий	красный
зелёный	синий	зелёный	синий	красный	зелёный	красный	синий	зелёный	красный
синий	красный	синий	зелёный	красный	синий	зелёный	красный	синий	красный

#### Приложение 4. Тест «заучивание 10 слов» (Лурия А.Р., 1969)

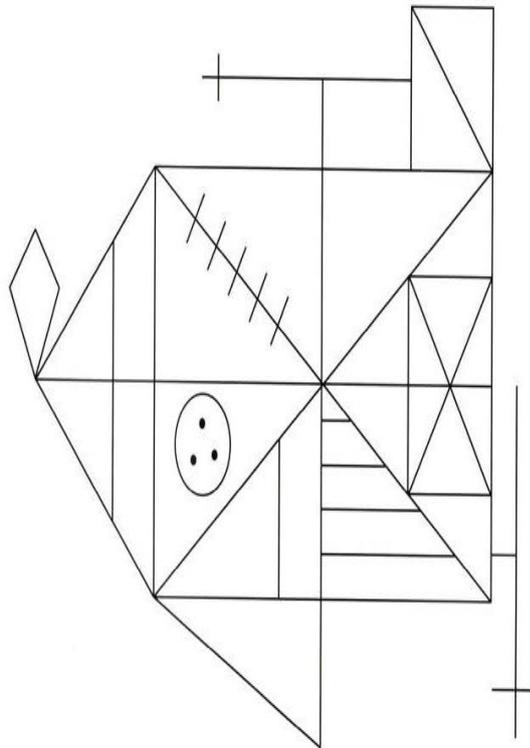
Методика: испытуемому дается инструкция: а) «Сейчас я прочту несколько слов. Слушайте внимательно. Когда я окончу читать, сразу же повторите столько слов, сколько запомните. Повторять слова можно в любом порядке». б) «Сейчас я снова прочту Вам те же слова, и Вы опять должны повторить их, — и те, которые Вы уже назвали и те, которые в первый раз пропустили. Порядок слов не важен». Далее опыт повторяется без инструкций. Перед следующими 3—5 прочтениями экспериментатор просто говорит: «Еще раз». После 5 - кратного повторения слов, экспериментатор говорит испытуемому: «Через час Вы эти же слова назовете мне ещё раз». На каждом этапе исследования заполняется протокол. Спустя час, испытуемый, по просьбе исследователя, воспроизводит, без предварительного зачитывания, запомнившиеся слова, которые фиксируются в протоколе.

Набор слов, используемый при тестировании испытуемых до сеансов БОС-нейротренинга и через 1,5 месяца после завершения курса: **дом, лес, кот, стол, звон, ночь, игла, пирог, брат, крест.**

Набор слов, используемый при тестировании сразу после курса БОС-нейротренинга: **мяч, крик, сон, тень, флаг, свет, игра, топор, мост, сосна.**

## Приложение 5. Комплексная фигура Рея – Остеррица

Методика: в копировальном тесте испытуемый перерисовывает фигуру Рея - Остеррица, глядя на изображение. Испытуемый должен завершить рисунок не более чем за 5 минут. Тест на отсроченное воспроизведение проводится через 30 минут. Испытуемый, которого ранее не предупреждали о необходимости запомнить предложенное изображение, должен нарисовать фигуру по памяти не видя рисунок. Рисунок разбит на 18 оцениваемых элементов: за каждый элемент начисляется от 0,5 до 2,0 балла, в зависимости от точности, искажения и места его воспроизведения. 2 балла начисляются, если объект правильный и размещен правильно; 1 балл, если объект правильный, но размещен неправильно; 1 балл, если объект искажен, но размещен правильно; 0,5 балла, если объект искажен и размещен неправильно; и нет баллов, если объект отсутствует или не распознается. Максимально возможный балл за копирование или воспроизведение фигуры 36 баллов.



## Психоэмоциональное тестирование:

### Приложение 6. Опросник Спилбергера-Ханина

Тестирование по методике Спилбергера-Ханина проводится с применением двух бланков: один бланк для измерения показателей ситуативной тревожности, а второй – для измерения уровня личностной тревожности.

#### Бланк 1. Шкала ситуативной тревожности

Инструкция: Прочитайте внимательно каждое из приведенных предложений и выберите соответствующую цифру. Оцените, как Вы себя чувствуете В ДАННЫЙ МОМЕНТ ВРЕМЕНИ. Над вопросами долго не задумывайтесь. Обычно первый ответ, который приходит в голову, является наиболее правильным, адекватным Вашему состоянию.

Утверждения		Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я испытываю сожаление	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я чувствую себя отдохнувшим	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряжённости	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

## Бланк 2. Шкала личностной тревожности.

Инструкция: прочитайте внимательно каждое из приведенных предложений и выберите соответствующую цифру. Оцените, как Вы себя чувствуете ОБЫЧНО.

Утверждения		Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1	Я испытываю удовольствие	1	2	3	4
2	Я обычно быстро устаю	1	2	3	4
3	Я легко могу заплакать	1	2	3	4
4	Я хотел бы быть таким же счастливым, как другие люди	1	2	3	4
5	Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
6	Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
7	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
8	Ожидаемые трудности обычно очень беспокоят меня	1	2	3	4
9	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
10	Я вполне счастлив	1	2	3	4
11	Я принимаю все близко к сердцу	1	2	3	4
12	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
13	Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4
14	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
15	У меня бывает хандра	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
18	Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу забыть о них	1	2	3	4
19	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
20	Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

Результаты оцениваются отдельно для каждой шкалы путем сложения баллов, присвоенных соответственно ответам на вопросы. Таким образом, полученные значения по шкалам могут находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При обсчете важно учитывать, что баллы по пунктам 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20, 21, 26, 27, 30, 36, 39 присваиваются не так, как отражено в тексте, а в обратном порядке: 4 балла за 1-й вариант ответа, 3 – за 2-й и т.д.

Нормативные показатели уровня тревожности:

низкий – менее 30 баллов, средний - от 31 до 45 баллов,

высокий - более 46 баллов.

## Приложение 7. Шкала депрессии Бека

Инструкция: «В этом опроснике содержатся группы утверждений.

Внимательно прочитайте каждую группу утверждений. Затем определите в каждой группе одно утверждение, которое лучше всего соответствует тому, как Вы себя чувствовали НА ЭТОЙ НЕДЕЛЕ И СЕГОДНЯ.

1	0 Я не чувствую себя расстроенным, печальным. 1 Я расстроен. 2 Я все время расстроен и не могу от этого отключиться. 3 Я настолько расстроен и несчастлив, что не могу это выдержать.
2	0 Я не тревожусь о своем будущем. 1 Я чувствую, что озадачен будущим. 2 Я чувствую, что меня ничего не ждет в будущем. 3 Мое будущее безнадежно, и ничто не может измениться к лучшему.
3	0 Я не чувствую себя неудачником. 1 Я чувствую, что терпел больше неудач, чем другие люди. 2 Когда я оглядываюсь на свою жизнь, я вижу в ней много неудач. 3 Я чувствую, что как личность я - полный неудачник.
4	0 Я получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше. 1 Я не получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше. 2 Я больше не получаю удовлетворения ни от чего. 3 Я полностью не удовлетворен жизнью, и мне все надоело.
5	0 Я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым. 1 Достаточно часто я чувствую себя виноватым. 2 Большую часть времени я чувствую себя виноватым. 3 Я постоянно испытываю чувство вины.
6	0 Я не чувствую, что могу быть наказанным за что-либо. 1 Я чувствую, что могу быть наказан. 2 Я ожидаю, что могу быть наказан. 3 Я чувствую себя уже наказанным.
7	0 Я не разочаровался в себе. 1 Я разочаровался в себе. 2 Я себе противен. 3 Я себя ненавижу.
8	0 Я знаю, что я не хуже других. 1 Я критикую себя за ошибки и слабости. 2 Я все время обвиняю себя за свои поступки. 3 Я виню себя во всем плохом, что происходит.
9	0 Я никогда не думал покончить с собой. 1 Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять. 2 Я хотел бы покончить с собой. 3 Я бы убил себя, если бы представился случай.
10	0 Я плачу не больше, чем обычно. 1 Сейчас я плачу чаще, чем раньше. 2 Теперь я все время плачу. 3 Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется.

11	0 Сейчас я раздражителен не более чем обычно. 1 Я более легко раздражаюсь, чем раньше. 2 Теперь я постоянно чувствую, что раздражен. 3 Я стал равнодушен к вещам, которые меня раньше раздражали.
12	0 Я не утратил интереса к другим людям. 1 Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше. 2 Я почти потерял интерес к другим людям. 3 Я полностью утратил интерес к другим людям.
13	0 Я откладываю принятие решения иногда, как и раньше. 1 Я чаще, чем раньше, откладываю принятие решения. 2 Мне труднее принимать решения, чем раньше. 3 Я больше не могу принимать решения.
14	0 Я не чувствую, что выгляжу хуже, чем обычно. 1 Меня тревожит, что я выгляжу старым и непривлекательным. 2 Я знаю, что в моей внешности произошли существенные изменения, делающие меня непривлекательным. 3 Я знаю, что выгляжу безобразно.
15	0 Я могу работать так же хорошо, как и раньше. 1 Мне необходимо сделать дополнительное усилие, чтобы начать делать что-нибудь 2 Я с трудом заставляю себя делать что-либо. 3 Я совсем не могу выполнять никакую работу.
16	0 Я сплю так же хорошо, как и раньше. 1 Сейчас я сплю хуже, чем раньше. 2 Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, и мне трудно заснуть опять. 3 Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и больше не могу заснуть
17	0 Я устаю не больше, чем обычно. 1 Теперь я устаю быстрее, чем раньше. 2 Я устаю почти от всего, что я делаю. 3 Я не могу ничего делать из-за усталости.
18	0 Мой аппетит не хуже, чем обычно. 1 Мой аппетит стал хуже, чем раньше. 2 Мой аппетит теперь значительно хуже. 3 У меня вообще нет аппетита.
19	0 В последнее время я не похудел или потеря веса была незначительной. 1 За последнее время я потерял более 2 кг. 2 Я потерял более 5 кг. 3 Я потерял более 7 кг.
20	0 Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно. 1 Меня тревожат проблемы моего физического здоровья, такие, как боли, расстройство желудка, запоры и т.д. 2 Я очень обеспокоен своим физическим состоянием, и мне трудно думать о чем-либо другом. 3 Я настолько обеспокоен своим физическим состоянием, что больше ни о чем не могу думать.
21	0 В последнее время я не замечал изменения своего интереса к сексу. 1 Меня меньше занимают проблемы секса, чем раньше. 2 Сейчас я значительно меньше интересуюсь сексуальными проблемами, чем раньше. 3 Я полностью утратил сексуальный интерес.

**Анализ результатов теста:** от 0 до 9 – отсутствие депрессивных симптомов; от 10 до 15 – легкая депрессия (субдепрессия); от 16 до 19 – умеренная депрессия; от 20 до 29 – выраженная депрессия (средней тяжести); 30 до 63 – тяжелая депрессия.

## Приложение 8. Опросник соматизированных расстройств (SOMS 2)

Инструкция: Вам представлен опросник соматических (телесных) жалоб.

Пожалуйста, отметьте ответ ДА или НЕТ, имели ли место в течение 2-х последних лет следующие жалобы (продолжительное или короткое время), или они имеются сейчас. Если какие-либо жалобы беспокоят Вас более длительный срок (более 2х лет), укажите на полях количество лет, напротив соответствующих жалоб.

1	Рвота (кроме периода беременности)	да	нет
2	Боли в животе и брюшной полости (у женщин, кроме болей при менструации)	да	нет
3	Тошнота (кроме тошноты при патологии зрения или подобных)	да	нет
4	Метеоризм	да	нет
5	Жидкий стул	да	нет
6	Непереносимость различных блюд	да	нет
7	Боли в руках и ногах	да	нет
8	Боли в спине	да	нет
9	Боли в суставах	да	нет
10	Боли при мочеиспускании	да	нет
11	Другие боли	да	нет
12	Одышка/нехватка воздуха	да	нет
13	Сердцебиение, перебои в сердце	да	нет
14	Боли в груди	да	нет
15	Головокружение/чувство неустойчивости	да	нет
16	Ухудшение памяти	да	нет
17	Затруднение глотания	да	нет
18	Потеря голоса	да	нет
19	Снижение слуха (глухота)	да	нет
20	Снижение остроты зрения или двоение	да	нет
21	Расплывчатое зрение	да	нет
22	Слепота	да	нет
23	Обморочные состояния, утрата сознания	да	нет
24	Припадки, приступы судорог	да	нет
25	Затруднения при ходьбе	да	нет
26	Параличи или мышечная слабость	да	нет
27	Задержка мочи, затруднения при мочеиспускании	да	нет
28	Чувство жжения в промежности (половых органах или заднем проходе) – не во время полового акта	да	нет
29	Равнодушие к сексу	да	нет
30	Боли при половом акте	да	нет
31	Импотенция	да	нет
	Следующие вопросы адресуются только женщинам		
32	Необычные боли во время менструации	да	нет
33	Нерегулярный менструальный цикл	да	нет
34	Обильные менструации	да	нет
35	Рвота во время беременности	да	нет
	Следующие вопросы адресуются мужчинам и женщинам		

36	Чрезмерная утомляемость	да	нет
37	Снижение аппетита	да	нет
38	Запоры	да	нет
39	Дрожание или чувство внутренней дрожи	да	нет
40	Повышенная потливость	да	нет
41	Чувство онемения или парестезии	да	нет
42	Чувство прилива холода или тепла	да	нет
	Следующие вопросы относятся к перечисленным Вами жалобам. Если у Вас жалоб нет, Вы можете пропустить вопросы и продолжить с вопроса 48.		
43	Вы обращались к врачу по поводу жалоб, но он не установил их точной причины	да	нет
44	Жалобы сильно влияют на Ваше самочувствие	да	нет
45	Вы принимали по поводу жалоб лекарства	да	нет
46	Описанные жалобы возникают исключительно во время приступов страха и паники	да	нет
47	Продолжительность жалоб менее 6 месяцев, до 1 года, свыше года (зачеркните не соответствующее)	да	нет
48	Вы твердо уверены, что страдаете тяжелым заболеванием, но врачи не нашли его причину	да	нет
49	Если да то такая уверенность уже больше 6 месяцев	да	нет
50	Бывают ли у Вас боли, которые Вы с трудом переносите	да	нет
51	Если да, то существует ли эта проблема более 6 месяцев	да	нет
52	Не кажется ли Вам, что некоторые части Вашего тела уродливы, хотя другие люди не разделяют этого мнения	да	нет

Соматоформное расстройство диагностируется: >20 баллов для мужчин; >25 баллов для женщин.

## Приложение 9. Торонтская шкала алекситимии (TAS-20)

Выразите свое согласие или несогласие с каждым из следующих утверждений этой шкалы, обведя соответствующую цифру. Против каждого утверждения обводите только один ответ:

	Совершенно не согласен	Отчасти не согласен	Ни то, ни другое	Отчасти согласен	Совершенно согласен
1. Мне часто бывает трудно разобраться, какое чувство я испытываю	1	2	3	4	5
2. Мне трудно подбирать верные слова для своих чувств	1	2	3	4	5
3. У меня бывают такие ощущения в теле, в которых не могут разобраться даже врачи	1	2	3	4	5
4. Я легко могу описать свои чувства	1	2	3	4	5
5. Я предпочитаю анализировать проблемы, а не просто о них рассказывать	1	2	3	4	5
6. Когда я расстроен, я не знаю – то ли мне грустно, то ли я испуган, то ли злюсь	1	2	3	4	5
7. Ощущения в моем теле часто вызывают у меня недоумение	1	2	3	4	5
8. Скорее, я предпочту, чтобы все шло своим чередом, чем буду разбираться, почему вышло именно так	1	2	3	4	5
9. У меня бывают чувства, которые я не могу точно назвать	1	2	3	4	5
10. Очень важно отдавать себе отчет в своих эмоциях	1	2	3	4	5
11. Мне трудно описывать, какие чувства я испытываю к другим людям	1	2	3	4	5
12. Люди советуют мне больше говорить о своих чувствах	1	2	3	4	5
13. Я не знаю, что творится внутри меня	1	2	3	4	5
14. Часто я не знаю, почему я злюсь	1	2	3	4	5

15. Я предпочитаю разговаривать с людьми об их повседневных делах, а не об их чувствах	1	2	3	4	5
16. Я предпочитаю смотреть легкие, развлекательные программы, а не психологические драмы	1	2	3	4	5
17. Мне трудно раскрывать свои самые сокровенные чувства, даже близким друзьям	1	2	3	4	5
18. Я могу чувствовать близость к другому человеку, даже когда мы молчим	1	2	3	4	5
19. При решении личных проблем я считаю полезным разобраттся в своих чувствах	1	2	3	4	5
20. Поиск скрытого смысла в фильмах или пьесах мешает получать удовольствие от них	1	2	3	4	5

Интерпретация: уровень алекситимии

низкий – 20-39 баллов,

средний – 40-63 балла,

высокий – 64-100 баллов.

**Приложение 10. Краткий опросник тревоги о здоровье  
(Short health anxiety inventory – SHAI)**

Каждый вопрос состоит из группы утверждений. Внимательно прочитайте утверждения и в каждой группе выберите только один ответ, который максимально удачно описывает Ваше состояние за последние 6 месяцев.

1	0 Я не беспокоюсь о своём здоровье. 1 Я время от времени беспокоюсь о своём здоровье. 2 Я часто беспокоюсь о своём здоровье. 3 Большую часть времени я беспокоюсь о своём здоровье.
2	0 Я реже жалуюсь на боли по сравнению с другими людьми (моего возраста). 1 Я также часто жалуюсь на боли по сравнению с другими людьми (моего возраста). 2 Я чаще жалуюсь на боли по сравнению с другими людьми (моего возраста). 3 Я все время жалуюсь на боли.
3	0 Как правило, я не замечаю каких-либо ощущений или изменений в своём теле. 1 Иногда я замечаю какие-либо ощущения или изменения в своем теле. 2 Я часто замечаю какие-либо ощущения или изменения в своем теле. 3 Я постоянно замечаю какие-либо ощущения или изменения в своем теле.
4	0 Я легко отгоняю мысли о болезни. 1 Большую часть времени я могу противостоять мыслям о болезни. 2 Я пытаюсь не думать о болезни, но часто у меня не получается избавиться от этих мыслей. 3 Мысли о болезни настолько сильны, что я уже даже не пытаюсь избавиться от них.
5	0 Как правило, я не боюсь того, что у меня серьезное заболевание. 1 Во мне иногда просыпается страх того, что у меня серьезное заболевание. 2 Я часто боюсь того, что у меня серьезное заболевание. 3 Я всегда боюсь того, что у меня серьезное заболевание.
6	0 Я не представляю себя больным. 1 Иногда я представляю себе, что я болен. 2 Я часто представляю себе, что я болен. 3 Я постоянно представляю себе, что я болен.
7	0 Мне нетрудно перестать думать о своем здоровье. 1 Иногда я не могу не думать о здоровье. 2 Я часто не могу избавиться от мыслей о своем здоровье. 3 Ничто не может отвлечь меня от мыслей о здоровье.
8	0 Я всегда чувствую облегчение, когда мой доктор говорит, что мне не о чем беспокоиться. 1 Сначала я чувствую облегчение, но потом беспокойство иногда возвращается. 2 Сначала я чувствую облегчение, но потом беспокойство всегда возникает вновь. 3 Я не чувствую облегчения, если доктор сообщает, что со мной все в порядке.
9	0 Если я слышу о болезни, у меня никогда не возникает мысли, что у меня может быть то же самое. 1 Если я слышу о болезни, у меня иногда возникают мысли, что у меня может быть то же самое. 2 Если я слышу о болезни, у меня часто возникают мысли, что у меня может быть то же самое. 3 Если я слышу о болезни, у меня всегда возникает мысль, что я болен тем же.
10	0 Если у меня возникают какие-либо ощущения или изменения в теле, я редко задумываюсь, что это может быть. 1 Если у меня возникают какие-либо ощущения или изменения в теле, я часто

	<p>задумываюсь, что это может быть.</p> <p>2 Если у меня возникают какие-либо ощущения или изменения в теле, я всегда задумываюсь, что это может быть.</p> <p>3 Если у меня возникают какие-либо ощущения или изменения в теле, я должен знать, что это может быть.</p>
11	<p>0 Я считаю, что есть очень маленький риск развития серьезного заболевания.</p> <p>1 Обычно я считаю, что есть небольшой риск развития серьезного заболевания.</p> <p>2 Обычно я считаю, что есть умеренный риск развития серьезного заболевания.</p> <p>3 Обычно я считаю, что риск развития серьезного заболевания высок.</p>
12	<p>0 Я никогда не думаю о том, что я серьезно болен.</p> <p>1 Я иногда думаю о том, что я серьезно болен.</p> <p>2 Я часто думаю о том, что я серьезно болен.</p> <p>3 Как правило, я думаю о том, что я серьезно болен.</p>
13	<p>0 Если я замечу ощущения в своем теле, которые я не могу объяснить, я не буду заикливаться на них.</p> <p>1 Если я замечаю ощущения в своем теле, которые я не могу объяснить, мне иногда бывает трудно не думать об этом.</p> <p>2 Если я замечаю ощущения в своем теле, которые я не могу объяснить, мне часто бывает трудно не думать об этом.</p> <p>3 Если я замечаю ощущения в своем теле, которые я не могу объяснить, мне всегда трудно не думать об этом.</p>
14	<p>0 (Моя семья), друзья сказали бы, что я недостаточно забочусь о своем здоровье.</p> <p>1 (Моя семья), друзья сказали бы, что я нормально отношусь к своему здоровью.</p> <p>2 (Моя семья), друзья сказали бы, что я слишком много беспокоюсь о своем здоровье.</p> <p>3 (Моя семья), друзья сказали бы, что я ипохондрик.</p>
15	<p>0 Если бы я был серьезно болен, я бы не перестал радоваться жизни.</p> <p>1 Если бы я был серьезно болен, я бы смог немного радоваться жизни.</p> <p>2 Если бы я был серьезно болен, я был бы почти неспособен радоваться жизни.</p> <p>3 Если бы я был серьезно болен, я был бы полностью неспособен радоваться жизни.</p>
16	<p>0 Если бы у меня развилось серьезное заболевание, я почти уверен, что современные лекарства смогли бы меня вылечить.</p> <p>1 Если бы у меня развилось серьезное заболевание, вероятно, современные лекарства смогли бы меня вылечить.</p> <p>2 Если бы у меня развилось серьезное заболевание, маловероятно, что современные лекарства смогли бы меня вылечить.</p> <p>3 Если бы у меня развилось серьезное заболевание, современные лекарства ни за что не смогли бы меня вылечить.</p>
17	<p>0 Серьезное заболевание разрушило бы некоторые аспекты моей жизни.</p> <p>1 Серьезное заболевание разрушило бы многие аспекты моей жизни.</p> <p>2 Серьезное заболевание разрушило бы почти все аспекты моей жизни.</p> <p>3 Серьезное заболевание разрушило бы всю мою жизнь.</p>
18	<p>0 Если бы я был серьезно болен, у меня не было бы ощущения, что я потерял чувство собственного достоинства.</p> <p>1 Если бы я был серьезно болен, у меня было бы ощущение, что я потерял чувство собственного достоинства.</p> <p>2 Если бы я был серьезно болен, у меня было бы ощущение, что я в значительной мере потерял чувство собственного достоинства.</p> <p>3 Если бы я был серьезно болен, у меня было бы ощущение, что я полностью потерял чувство собственного достоинства.</p>

Интерпретация: Средний балл у здоровых лиц – 12-15 баллов, Ипохондрическое расстройство – >20 баллов