

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2012

УДК: 612.821+612.822.3

**НЕЙРОВИСЦЕРАЛЬНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ  
В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО РЕАГИРОВАНИЯ У ЧЕЛОВЕКА**

*Л.И. Афтанас, И.В. Брак, В.П. Махнёв*

НИИ физиологии СО РАМН

**Оборонительный рефлекс сердца (ОРС) характеризуется динамическим профилем специфических изменений артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на интенсивный аверсивный раздражитель и отражает активацию оборонительной мотивационной системы и программ оборонительного копинга. Цель – в условиях активации оборонительной мотивационной системы в модели ОРС, по данным анализа динамики кардиоваскулярной реактивности и сопутствующей осцилляторной активности различных областей коры головного мозга оценить роль осцилляторных систем мозга в патогенетических механизмах нарушения центральной регуляции кардиоваскулярной стресс-реактивности у пациентов с артериальной гипертонией АГ.**

*Ключевые слова:* осцилляторная активность мозга; электро-энцефалограмма – ЭЭГ; альфа осцилляции; высокочастотная альфа (10-12 Гц); связанная с событиями ЭЭГ; оборонительная мотивационная система; система борьбы-бегства; оборонительный рефлекс сердца; кардиоваскулярная реактивность; артериальная гипертония.

В традиционных подходах к изучению стресс-реактивности и риска возникновения артериальной гипертонии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) главное внимание акцентируется на периферических индикаторах реактивности (изменения АД, вариабельности ритма сердца и пр.) и их ассоциациях с будущими заболеваниями. По данным мета-анализа проспективных когортных исследований, повышенная стресс-реактивность и замедленное восстановление АД на лабораторные стрессоры достоверно предсказывает ухудшение общего кардиоваскулярного статуса, увеличение толщины intima media и частоты возникновения АГ [5]. Такие подходы, безусловно, оправданы для вопроса ассоциаций. Однако, данные о нейробиологических механизмах взаимодействий в системе “мозг-тело”, сопрягающих обработку острых стрессоров в ЦНС с периферическими проявлениями кардиоваскулярных реак-

ций и связанных с риском развития АГ и ИБС, до настоящего времени представлены лишь в единичных исследованиях [12, 13, 17]. Между тем, сведения о механизмах нейровисцеральной интеграции и их нарушениях необходимы для развития ориентированных на функции мозга стратегий терапии, предсказания и стратификации риска АГ и ИБС [19].

Практически невостребованный подход для решения данной проблемы – анализ механизмов сопряжения активности мотивационных систем мозга (аверсивной/оборонительной и достижения, иницирующих каскады когнитивных, эмоциональных, вегето-сосудистых и моторных реакций), с их соматическими эффекторами [14, 22]. Поскольку кардиоваскулярная активность является ведущим фактором мотивационной активности, характер облигатных “подстроек” гемодинамики к выбранным программам адаптивного поведения определяется работой ме-

ханизмов нейровисцеральной интеграции, эффективность которых варьирует в норме и нарушается при АГ и ИБС [31,32].

Настоящее исследование посвящено изучению механизмов оборонительного поведения у больных АГ. Одной из важнейших эмоций для выживания является страх – аверсивное эмоциональное состояние, вызванное сигналами угрозы, активирующими аверсивную / оборонительную мотивационную систему – одну из двух базовых мотивационных систем мозга (другая мотивационная система мозга – достижения). С помощью реакций обездвиженности или активной обороны, аверсивная мотивационная система готовит организм к конфронтации с угрозой [14]. Оценка реактивности этой системы основывается на психофизиологическом тесте кардиоваскулярной реактивности, в котором предъявление неожиданного дискретного аверсивного (акустического или болевого электрического) раздражителя вызывает специфический динамический профиль гемодинамических изменений (прежде всего, ритма сердца), известный как “оборонительный рефлекс сердца” (“cardiac defense response”) [35]. Оборонительный рефлекс сердца (ОРС) длится на протяжении 80 с, и по отношению к исходному уровню, включает коротко- и длинно-латентный комплексы ускорения/замедления ЧСС. По данным вегетативного контроля, в профиле ОРС во время первого коротко-латентного ускорения/замедления ЧСС доминирует парасимпатическая активность, а симпатопарасимпатические реципрокные взаимодействия с преобладанием симпатической активации связаны с длинно-латентным ускорением/замедлением. Нами ранее было установлено, что профиль изменений АД во многом повторяет динамику ЧСС, но со сдвигом во времени: в коротко-латентном сегменте ОРС подъем АД соответствует первому замедлению ЧСС, в длинно-латентном – повышение АД соответствует периоду второго замедления ЧСС [2]. С точки зрения когнитивно-мотивационных процессов, коротко-латентный комплекс изменений ЧСС и

АД связан с привлечением механизмов внимания к стимулу, а длинно-латентный – фазой активной обороны [35].

В ОРС наибольший клинический интерес представляют комплексы длинно-латентного увеличения ЧСС и АД, отражающие активацию аверсивной мотивационной системы и сопутствующую мобилизацию ресурсов и программ оборонительного копинга [2,33,35]. Интерес обусловлен тем, что у здоровых длительная во времени повышенная активация мотивационной оборонительной системы поведения выступает в качестве “эффективного” патогенетического механизма повышения и удержания АД на уровне аномальных значений с последующим развитием АГ и ИБС [напр., 5, 21, 29]. А в клинике АГ гиперактивность аверсивной мотивационной системы может лежать в основе резистентных форм заболевания, в том числе с неблагоприятной суточной динамикой АД (“non-dipper”, “riser”) [23].

Цель исследования: в условиях активации оборонительной мотивационной системы в модели оборонительного рефлекса сердца, по данным анализа динамики кардиоваскулярной реактивности и сопутствующей осцилляторной активности различных областей коры головного мозга, оценить роль осцилляторных систем мозга в патогенетических механизмах нарушения центральной регуляции кардиоваскулярной стресс-реактивности у пациентов с АГ.

В качестве индикатора мозговой активности в работе исследовали осцилляторную активность ЭЭГ, которая адекватно отражает вовлечение мозговых специализированных систем в механизмы когнитивно-эмоциональной активации и нейровисцеральной интеграции асистемы изучали по данным непрерывной регистрации “по-ударных” значений АД и других гемодинамических показателей с помощью технологии Finapres®.

#### **Материалы и методы**

В исследовании приняли участие 17 контрольных (здоровых) испытуемых (КИ) и 19 пациентов с впервые выявлен-

ной АГ без лечения. Все – мужчины, правши с индексом массы тела (ИМТ)  $\leq 30$ . Измерение “офисного” артериального давления (АД) проводили методом Короткова с помощью механического тонометра Microlife BP AG1-10 и фонендоскопа в положении сидя трехкратно с интервалом 5 минут. В исследование не включались индивиды с показателями АД, соответствующими, согласно классификации Европейского общества кардиологов [Journal of Hypertension 2003, 21: 1011-1053], критериям артериальной гипертензии 1-2 степени (САД $>140$  мм.рт.ст.; ДАД $>90$  мм.рт.ст.). Группа АГ включала ранее нелеченных пациентов или прекративших прием гипотензивных препаратов более чем за 2 недели до включения в исследование. На исследование было получено разрешение этического комитета НИИ физиологии СО РАМН.

С помощью опросников у каждого испытуемого оценивались уровни личностной тревожности (STAI; Ханин 1989, Spielberger 1983a), депрессивности (BDI; Beck et al., 1988), алекситимии (TAS; Taylor et al., 1985; Ерасько, Исурина, 1994), агрессивности (STAXI; Spielberger et al., 1983b), экстраверсии, нейротизма, психотизма, социальной желательности (EPQ, Nanin et al., 1991), социальной желательности (CM), преобладания положительных или отрицательных эмоций (PANAS-trait), а также активности систем активации и торможения поведения (BIS/BAS: Carver, White, 1994). Для оценки концентраций тромбоцитарного (тромбоциты/мл) и плазменного (нмоль/л) серотонина (5-НТ) использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с элетрохимической детекцией [3].

ОРС вызывали с помощью предъявления 3-х последовательных интенсивных звуковых стимулов (белый шум 115 дБ SPL, длительность 1000 мс, мгновенное нарастание и падение фронтов) с фиксированным межстимульным интервалом 110 с [2]. ЭЭГ (62 канала, полоса пропускания 0,3–120,0 Гц, 6 дБ,  $\geq 12$  дБ/октаву,

частота дискретизации 1000 Гц) регистрировали монополярно с помощью программы BrainProduct Acquisition 1.1 и многоканального усилителя QuickAmp (BrainProducts GmbH) и модифицированной 64-канальной шапочки со встроенными Ag/AgCl электродами (QuikCap, NeuroSoft, Inc.). Референтный электрод располагался на кончике носа, заземляющий – в центре лба. Поддерживалось сопротивление  $\leq 5$  к $\Omega$ . Для контроля глазодвигательных артефактов регистрировались вертикальная и горизонтальная электроокулограммы (ЭОГ). Электрокардиограмму (ЭКГ) и кожно-гальваническую реакцию регистрировали согласно ранее описанной технологии [4]. Для характеристики кожно-гальванической реакции (КГР) использовались два показателя – количество и амплитуда ( $\mu$ S) спонтанных реакций в заданном интервале (критерий наличия реакции: амплитуда  $> 0.02$   $\mu$ S при скорости роста  $> 0.01$   $\mu$ S/c). Для нормализации данных амплитуды КГР проводилось логарифмирование исходных значений ( $\lg[\text{КГР}(\text{A})+1]$ ). Синхронно с ЭЭГ непрерывную регистрацию АД осуществляли способом Penaz (“volume-clump”) при помощи монитора Finometer<sup>TM</sup> (FMS, Нидерланды) и наложенной микроманжеты на среднем пальце левой руки обследуемого (Finometer<sup>TM</sup> User’s guide. FMS, Finapres Medical System BV. 2003). Поударные (“beat-by-beat”) значения гемодинамических показателей определяли off-line с помощью пакета лицензионных алгоритмов Beatscope 1.1 (FMS). Рассчитывались следующие показатели: систолическое и диастолическое АД, ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Под визуальным контролем и с помощью метода анализа независимых компонент (Independent Components Analysis, ICA) проводилась коррекция глазодвигательных, миографических и других артефактов. Показатели активности постстимульной ЭЭГ преобразовывались в значения вызванной синхронизации / десин-

хронизации ЭЭГ (ВД/ВС), рассчитываемой как разность мощностей в постстимульном и предстимульном интервалах, выраженная в процентах к мощности в предстимульном интервале. Предстимульный (референтного) интервал включал период времени – 15 – 0 с, а четыре постстимульных – 1.5-20<sup>1</sup>, 20-50, 50-70, 70-95 с. Анализ ВД/ВС ЭЭГ, сопутствующей вызываемым ОРС, проводили в 9 частотных диапазонах: дельта (2-4 Гц), тета-1 (4-6 Гц), тета-2 (6-8 Гц), альфа-1 (8-10 Гц), альфа-2 (10-12 Гц), альфа-3 (12-14 Гц), бета-1 (14-20 Гц), бета-2 (20-30 Гц) и гамма (30-45 Гц). С целью нормализации распределения производилось логарифмирование всех получаемых значений [4]. Показатели ВД/ВС для отдельных отведений усредняли в пределах 24-х топографических зон, формирующих 3 фактора – Каудальность (6: лобные – F, лобно-центральные – FC, центральные – C, центрально-теменные – CP, теменные – P, теменно-затылочные – PO), Сагиттальность (2: Медиальные, Латеральные), Полушарие (2: Левое полушарие, Правое полушарие) (табл. 1). ВД/ВС ЭЭГ каждого диапазона подвергали 6-факторным ANOVAs по схеме Группа (ГР 2: КИ, АГ) × ОРС (ОРС 2: ОРС №1, ОРС №3) × Время (ВР 4: 1.5-20, 20-50, 50-70, 70-95 с) × Каудальность (КАУД 6: F, FC, C, CP, P, O) × Полушарие (ПШ 2: левое, правое) × Сагиттальность (САГ 2: медиальная и латеральная кора) с повторными измерениями по 5 последним факторам. В случае необходимости проводились модифицированные ANOVAs и сравнения средних с помощью критерия Стьюдента. При необходимости проводилась коррекция значений уровней статистической достоверности с помощью поправок Гринхауза-Гейссера (G-G). Post-hoc анализы проводили с помощью теста Тьюки и плановых сравнений.

### Результаты и обсуждение

Основные антропометрические, физиологические и психометрические харак-

<sup>1</sup> Первые 1.5 с постстимульной ЭЭГ, артефактные у большинства испытуемых, исключались из анализа;

теристики в группах здоровых (КИ) и пациентов (АГ) представлены в таблице 2. Как видно из таблицы, по показателям возраста и ИМТ группы не различались. Офисные значения АД у КИ были в пределах нормы, а у пациентов САД превышало нормативные значения. На личностном уровне пациенты характеризовались повышенными показателями САП и ее субшкалы “подкрепление”, негативизма, враждебности, чувства вины, обиды. У пациентов также установлены достоверно более низкие концентрации тромбоцитарного серотонина (табл. 2).

### ОРС: динамика кардиоваскулярной реактивности.

Средние значения гемодинамических показателей в предстимульные и постстимульные периоды трех последовательных ОРС представлены на рисунках 1 и 2, а результаты 2-факторных ANOVA с факторами Группа (ГР 2: КИ, АГ) × ОРС (ОРС 3: №1, №2 и №3) – в таблице 3.

Как видно на рисунке 1, в отличие от здоровых, пациенты с АГ в предстимульный период ожидания неизбежного аверсивного раздражителя, реализующего повторные ОРС, на фоне достоверно более высоких фоновых показателей, демонстрируют повышенную реактивность САД и ДАД. Об этом свидетельствуют данные общего ANOVA (табл. 3), а также взаимодействие ГР × ОРС и эффекты фактора ОРС в отдельных ANOVA для группы АГ: САД:  $F(2,36)=20,67$ ,  $p < 0.001$ ; СрАД:  $F(2,36)=16,73$ ,  $p < 0.001$ ; ДАД:  $F(2,36) = 13,38$ ,  $p < 0.001$ . ОПСС также было достоверно выше у пациентов (фактор ГР), но реактивность показателя в целом не зависела от порядкового номера ОРС (рис. 1).

В постстимульный период ОРС №1 пациенты также характеризовались достоверно большей реактивностью коротколатентной и длинно-латентной реактивности АД – соответственно, абсолютные максимумы первого подъема САД ( $F(1, 34) = 8,18$ ,  $p < 0.007$  и СрАД –  $F(1, 34) = 7,09$ ,  $p < 0.012$ ) и усредненные по интервалу 40-80 с значения второго подъема САД и ДАД (взаимодействие ГР × ОРС, Таблица

4, третья колонка) (рис. 2).

В целом, для большинства исследованных показателей в группах здоровых и пациентов наблюдается угашение повторно вызываемых ОРС – в ОРС №3 коротко и длинно-латентные индикаторы кардиоваскулярной реактивности были достоверно меньше, чем в ОРС №1 (рис. 2, табл. 3 – фактор ОРС).

ОРС: динамика сопутствующей осцилляторной активности ЭЭГ.

Среди всех исследованных диапазонов ЭЭГ только в альфа-2 полосе выявлены особенности осцилляторной динамики, связанные с повышенной длинно-латентной реактивностью АД у пациентов (Рис. 3). Достоверные взаимодействия, включающие фактор Группа ( $ГР \times ВРЕМЯ \times САГИТ: F(3, 102) = 3.64; p < 0.032$  и  $ГР \times ВР \times КАУД \times САГИТ: F(15, 510) = 2.85; p < 0.033$ ), а также приближающиеся к достоверности взаимодействия с факторами ОРС ( $ГР \times ОРС \times ВР: F(3, 102) = 2.55; p < 0.082$ ;  $ГР \times ОРС \times ВР \times САГИТ: F(3, 102) = 2.91; p < 0.068$  и  $ГР \times ОРС \times ВРЕМЯ \times КАУД \times САГИТ: F(15, 510) = 1.86; p < 0.119$ ) свидетельствует о различной динамике ВС/ВД ЭЭГ в группах в зависимости от порядкового номера и фазы рефлекса, а также от топографического распределения осцилляторной активности ЭЭГ.

Статистически различия между здоровыми и пациентами оказались наиболее надежными и убедительным в ОРС №1, а далее, в связи с развивающимся угашением (см. выше), различия между группами сглаживались. В целом в ОРС №1, ЭЭГ здоровых характеризовалась явлениями вызванной синхронизации, а пациентов – вызванной десинхронизации ( $ГР: F(1, 37) = 4.39; p < 0.043$ ). А взаимодействия  $ГР \times ВРЕМЯ (F(3,102) = 4.02; p < 0.034$ ;  $ГР \times ВРЕМЯ \times САГИТ: F(3,102) = 5.33; p < 0.008$ ;  $ГР \times ВРЕМЯ \times КАУД \times САГИТ: F(15, 510) = 3.39; p < 0.020$ ) ясно указывают на групповые различия временной динамики осцилляторной активности (рис. 3, 4): если в коротко-латентной фазе ОРС (1.5-20 с) обе группы обнаруживали ВД, то в длинно-латентной у здоровых развивалась ВС, а у больных мощность возвращалась к

предстимульному уровню. Топографически, достоверное увеличение мощности у здоровых наблюдалось в интервале 50-70 с в медиальных центральных и центрально-теменных, а также в латеральных центрально-теменных, центральных и теменных областях коры ( $ГР: F(1,34) = 4.59; p < 0.040$ ), в интервале 70-95 с ( $ГР \times САГИТ: F(1, 34) = 6.34; p < 0.017$ ;  $ГР \times КАУД \times САГИТ: F(5, 170) = 3.43; p < 0.044$ ) – только в медиальных центрально-теменных и теменных областях коры обоих полушарий мозга. В ОРС №3 достоверных взаимодействий с фактором группы не установлено (рис. 3, 4).

Выше нами было отмечено, что ОРС отражает активность аверсивной / оборонительной мотивационной системы или, в современной интерпретации, – системы борьбы/бегства/замирания. Как одна из базовых мотивационных систем мозга (две другие – системы достижения / активации поведения и торможения поведения), она активируется всеми категориями аверсивных стимулов (безусловными, врожденными и условными), выдавая на выходе реакции обездвиженности и активной обороны [9, 20]. Сердечно-сосудистая система является одним из ведущих эффекторов аверсивной мотивационной системы, а вызванные угрозой облигатные “подстройки” гемодинамики определяются текущим формам оборонительного поведения [14, 22]. В реальной жизни в динамике взаимодействия источника угрозы и индивида тревога активирует механизмы оценки рисков (“risk assessment”), направленные на непрерывный сбор информации о возможности изменения баланса поведенческих тенденций “избегание-приближение”. Баланс сдвигается в сторону избегания (активация системы борьбы/бегства/замирания), если угроза оказалась больше предполагаемой и начинает доминировать эмоция страха, или в сторону приближения (вовлечение системы активации поведения), если угроза воспринимается неоднозначно и в условиях нарастающей тревоги ее источник требует детализации [20]. Такая инкубация мотивационного возбуждения

поддерживает механизмы оборонительного поведения в состоянии непрерывной “боевой готовности”, что клинически отражается в удержании повышенного системного АД. В условиях частых повторов, со временем, физиологические траты усиливаются, поэтому чрезмерная кардиоваскулярная реактивность на острые стрессоры ускоряет неадаптивный “износ” (“wear-and-tear”) мозга и соматических систем, подрывая устойчивость к стрессу и здоровью [19]. Это согласуется с теоретическими представлениями о том, что устойчивая активация только оборонительной мотивационной системы, либо в комбинации с системой активации поведения, отражающей динамическое решение конфликта “приближения-избегания”, квалифицируется как стресс, длительное переживание которого приводит к клиническим последствиям [35].

В результате проведенного исследования в модели оборонительного реагирования удалось установить вовлечение осцилляторных систем мозга в патогенетические механизмы нарушения центральной регуляции кардиоваскулярной стресс-реактивности у пациентов с АГ. Применение в исследовании акустического раздражителя для индукции ОРС оказалось оправданным не только с точки зрения результата, но и экологической валидности постановки. Именно такого рода раздражитель является, пожалуй, наиболее распространенными в естественных условиях, а его негативные последствия для здоровья, развития аффективной и психосоматической патологии хорошо документированы в литературе [11, 34].

С точки зрения вегетативной регуляции, парасимпатическая нервная система является важнейшим тормозным фактором в общих механизмах кардиоваскулярной стрессреактивности [32], что в полной мере справедливо и для механизмов ОРС [35]. Коротко-латентные ускорение/замедление ЧСС опосредуются, главным образом, снижением/усилением активности п. *vagus*. В динамике длительно-латентных ускорения/замедления ЧСС отражается реципрокность парасимпатических

симпатических взаимоотношений: во время ускорения ЧСС доминирование симпатического контроля сочетается с торможением парасимпатического, а в период ее замедления – усиление парасимпатического контроля ритма сердца снижает симпатическую активацию. Изменения АД во многом повторяют динамику ЧСС, но с небольшим запаздыванием – коротко-латентный подъем АД соответствует первому замедлению ЧСС, длительно-латентный – периоду второго замедления ЧСС. Благодаря активности барорецепторного рефлекса, ЧСС и САД изменяются в противоположных направлениях – в сегментах коротко- и длительно-латентных гемодинамических изменений повышения АД соответствуют замедлениям ЧСС и наоборот [2,27]. А с точки зрения когнитивно-эмоциональных процессов, связанные с ОРС кардиоваскулярные изменения функционально отражают последовательный переход от непроизвольной *импульсивной* фазы мобилизации внимания на восприятие угрозы, к *рефлексивной* фазе мотивационной защиты. В импульсивную фазу коротко-латентный комплекс кардиоваскулярных изменений связан с прерыванием текущей активности, усилением внимания к аверсивному стимулу, регистрации угрозы и ее потенциала, отражая упрощенную и биологически наиболее общую форму триггерного действия эмоции (в данном случае страха) в изменении мотивационного состояния. В рефлексивную фазу длительно-латентный комплекс кардиоваскулярных изменений отражает мобилизацию ресурсов активной обороны и актуализацию реакций дефенсивного копинга, вызванных активацией аверсивной мотивационной системы [2, 8, 25, 35].

Комплекс коротко-латентных кардиоваскулярных изменений ОРС, и его наличие у всех исследованных ясно показывает, что на этапе импульсивной обработки стрессора у здоровых и пациентов успешно происходит регистрация его мотивационной сигнатуры – сигнал воспринимается как важный для выживания. Далее, в группе здоровых компонента длин-

но-латентного увеличения АД практически не формируется. Вероятно, в следующую – рефлексивную фазу, по данным расширенной оценки стимул оценивается как не опасный, что приводит к “отмене” его угрожающей коннотации, предотвращая активацию системы борьбы-бегства [8,15]. В результате у здоровых формируется “упрощенный” ОРС без отчетливо выраженного длинно-латентного комплекса изменений ЧСС и АД, и к концу пост-стимульного интервала ОРС показатели гемодинамики возвращаются практически к исходному уровню. Иная динамика ОРС характерна для пациентов. Увеличенная амплитуда коротко-латентного подъема САД и СрАД указывает на большую мобилизацию внимания стрессором, ослабление вагусных, усиление симпатикотонических влияний и вазоконстрикторной активности периферических сосудов [2,18,28]. В результате расширенной когнитивной оценки “отмены” угрозы не происходит, система борьбы/бегства демонстрирует готовность к активной обороне в виде устойчивого длинно-латентного подъема АД. Физиологическая основа такого подъема – активация оборонительной мотивационной системы (ее подотдела борьбы/бегства) и программ дефенсивного копинга, усиление центральных симпатических влияний наряду с реципрокным ослаблением вагусных тормозных воздействий [7,18,35]. На эмоционально-когнитивном уровне длинно-латентное ускорение ЧСС / увеличение АД предсказывает: экстернализацию внимания и усиление сканирования окружающего пространства на предмет угрозы [35]; преобладание дефенсивной компоненты реагирования над ориентировочной при восприятии символической угрозы [28]; аффективное научение страху и формирование резистентности к его угашению в процедуре авersiveного кондиционирования [16]: повышенную негативную эмоциональность в виде тревожного беспокойства [7], эмоциональной лабильности или даже клинических симптомов тревожных расстройств (для обзора см. [18,35]). Можно думать, что пред-

ставленные выше особенности нейровегетативной регуляции и эмоционально-когнитивных стратегий, связанных с длинно-латентным подъемом АД в ОРС, в высокой степени справедливы для пациентов с АГ.

Принято считать, что длинно-латентные подъемы ЧСС/АД в повторных ОРС быстро угашаются: повторное предъявление авersiveного раздражителя вызывает ослабленную мотивационную мобилизацию или ее “отмену”, поскольку после (или в процессе) реализации первого ОРС индивид убеждается в отсутствии реальной угрозы [2,6,33,25, 35]. В нашем случае, при использовании общепринятой техники анализа угашения (т.е., расчет изменений ЧСС и АД по отношению к интервалам, непосредственно предшествующих стимулу), этот тезис представляется справедливым – пациенты демонстрируют угашение длинно-латентного подъема АД. Между тем, анализ последовательных пред-стимульных интервалов свидетельствует, что увеличенные абсолютные показатели АД в ОРС №1 не возвращаются к исходному уровню, и развитие ОРС №2 и №3 происходит на фоне уже повышенного АД. Следовательно, у больных в результате первого удара оборонительная мотивационная система оказывается в состоянии повышенной тонической активированности на относительно длительное время, и, по существу, угашение не наступает.

Оборонительная активация в сердечно-сосудистой системе, вызванная авersiveным акустическим раздражителем сопровождалась масштабными изменениями осцилляторной активности ЭЭГ. По данным обширной по топографии и глубокой по амплитуде супрессии мощности ЭЭГ в широком диапазоне частот (от тета-2 до бета-1), у всех исследованных начало первого ОРС происходит на фоне выраженной неспецифической активации центральной нервной системы. Далее, ближе к первой половине постстимульного интервала, показатели мощности ЭЭГ возвращаются к исходному уровню. К окончанию рефлекса мощность достовер-

но повышается в тета-2, альфа-1 и бета-1 диапазонах в различных областях коры, отражая, вероятно, компенсаторное снижение бдительности, релаксацию и “высвобождение” внимания от стрессора [1]. Изменения осцилляторной активности при повторных предъявлениях стимула были выражены существенно слабее. Во время 2-го и 3-го ОРС сохраняется слабо выраженная начальная десинхронизация, которая носит обширный характер в альфа-1 и альфа-2 диапазонах, и более локальный – в тета-2, альфа-3 и бета-1 полосах, а к окончанию реакции признаки синхронизации мощности отсутствуют. В целом, угашение сопутствующей осцилляторной активности мозга отражалось в изменении количества вовлеченных частотных диапазонов и областей коры, уменьшении магнитуды и времени вызванных аверсивным раздражителем изменений ЭЭГ.

Среди всех исследованных, только в альфа-2 (10-12 Гц) диапазоне ЭЭГ выявлены особенности осцилляторной динамики, связанные с повышенной реактивностью АД у пациентов с АГ. В период длительно-латентных изменений АД отсутствие его подъема у здоровых сопровождалось ослаблением ВД ЭЭГ и ее трансформацией в ВС – увеличение мощности высокочастотной альфа происходило в центральной и центрально-теменной коре обоих полушарий мозга. Напротив, длительно-латентное повышение АД у пациентов характеризовалось отсутствием фазы альфа-2 синхронизации в этих областях коры и возвратом вызванной активности ЭЭГ к пред-стимульному уровню. Как было отмечено выше, длительно-латентные кардиоваскулярных изменений в ОРС соответствуют рефлексивному этапу переработки стрессора – расширенной его оценки, переоценки и актуализации копинговых стратегий [8,15]. Синхронизация альфа-активности ЭЭГ традиционно рассматривалась как функциональный показатель сниженной скорости переработки информации или “бездействия” (“idling state”) подлежащей коры [24]. Позднее такая точка зрения была пересмотрена. Синхро-

низацию альфа-активности стали связывать с процессами, требующими интернализации (“rejection”) или внутренней фокусировки внимания (воображение, креативная активность, обращение к долговременной памяти и пр.), а десинхронизацию – с механизмами экстернализации внимания или поддержания его направленности “вовне” (“intake”) [26]. Дальнейшие наблюдения за периодами альфа синхронизации во время когнитивной деятельности позволили интерпретировать ее как функциональный коррелят механизма избирательного нисходящего контроля (“top-down control”), функция которого состоит в торможении когнитивных процессов, напрямую не связанных с текущей когнитивной активностью (напр., [10]). Можно думать, что у здоровых сопутствующая второй половине ОРС альфа-2 синхронизация ЭЭГ в лобных, центральных и теменных областях коры на когнитивном уровне отражает процесс принятия решения об отсутствии опасности, включающий обращение к долговременной памяти, извлечение и актуализацию программ переоценки значимости аверсивного стимула. А на регуляторном – активность механизмов нисходящего (“top-down”) контроля, обеспечивающих активное торможение подкорковых образований, контролирующих реализацию ОРС, с целью скорейшего восстановления гемодинамики к исходному состоянию. Отсутствие синхронизации альфа-2 активности ЭЭГ в этих же областях коры у больных препятствуют актуализации механизма “отмены угрозы”, – в этом случае продолжается внимания и сканирование окружающего пространства на предмет угрозы, а подсистема борьбы/бегства обнаруживает готовность к активной обороне, отражающуюся в виде увеличенного АД. С точки зрения сетевой организации мозговых специализированных систем (“сеть значимости”, “сеть когнитивного контроля” и “сеть режима по умолчанию”) у здоровых в результате “отмены угрозы” и перехода в фоновый режим не направленного ассоциативного мышления (“mind-wandering”) происходит синхрони-

зация альфа-активности и усиление тормозного “top-down” контроля, указывая на активацию “сети режима по умолчанию”. Напротив, у пациентов сохраняющаяся актуальность угрозы удлиняет во времени активность не только “сети значимости”, но и “сети когнитивного контроля”, препятствуя развитию альфа-2 синхронизации и актуализации “сети режима по умолчанию” [30].

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что:

1. По сравнению со здоровыми, пациенты с АГ в различные фазы оборонительного рефлекса сердца характеризуются аномально высокой реактивностью АД – в пред-стимульный период ожидания неизбежного аверсивного раздражителя (–15-0 с: САД, СрАД) и пост-стимульный коротко-латентный (0-10 с: САД, СрАД) и длинно-латентный (40-80 с: САД и ДАД) периоды активации аверсивной мотивационной системы.

2. В альфа-2 (10-12 Гц) диапазоне ЭЭГ выявлены особенности осцилляторной динамики, связанные с различной длинно-латентной реактивностью АД у пациентов и здоровых. Отсутствие длинно-латентного подъема АД у здоровых сопровождалось усилением вызванной синхронизации высокочастотной альфа-активности в медиальных отделах центральной и центрально-теменной коры обоих полушарий мозга. Напротив, длинно-латентное повышение АД у пациентов характеризовалось отсутствием фазы альфа-2 синхронизации в этих областях и возвратом активности альфа к пред-стимульному уровню.

3. В целом можно заключить, что оборонительный рефлекс сердца у пациентов с АГ характеризуется гиперреактивностью коротко- и длинно-латентных компонентов АД, обусловленной со стороны центральной нервной системы ослаблением нисходящего (“top-down”) тормозного контроля стресс-реактивности АД, реализуемого с вовлечением альфа-осцилляторов медиальных отделов центрально-теменной коры обоих полушарий мозга.

#### Литература

1. Афтанас Л.И. Эмоциональное пространство человека / Л.И. Афтанас. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 2000. – 126 с.
2. Индивидуальная вариабельность сердечно-сосудистой реактивности при реализации защитного кардиорефлекса у человека / Л.И. Афтанас [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2008. – Т. 94, №2. – С. 163-173.
3. Гишинский М.А. Определение катехоламинов, серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в одной пробе крови / М.А. Гишинский, Т.Е. Латышева, Л.П. Семенова // Клинич. лаб. диагностика. – 2007. – № 6. – С. 25-28.
4. Time-dependent cortical asymmetries induced by emotional arousal: EEG analysis of event-related synchronization and desynchronization in individually defined frequency bands / L.I. Aftanas [et al.] // Int. J. Psychophysiol. – 2002. – Vol. 44, №1. – P. 67-82.
5. Chida Y. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence / Y. Chida, A. Steptoe // Hypertension. – 2010. – Vol. 55, №4. – P. 1026-1032.
6. Cook E.W. Differentiating orienting, startle, and defense response: the role of affect and its implications for psychopathology / E.W. Cook, G. Turpin // Attention and Orienting / eds.: P.J. Lang, R.F. Simons, M.T. Balaban. – Hillsdale: Erlbaum, NJ, 1997.
7. Psychophysiological correlates of chronic worry: cued versus non-cued fear reaction / L.C. Delgado [et al.] // International Journal of Psychophysiology. – 2009. – Vol. 74, №3. – P. 280-287.
8. Frijda N.H. Impulsive action and motivation / N.H. Frijda // Biol Psychol. – 2010. – Vol. 84, №3. – P. 570-579.
9. Gray J.A. The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of

- the septo-hippocampal system / J.A. Gray, N. McNaughton. – 2nd ed. – Oxford: Oxford University Press, 2000.
10. Klimesch W. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis / W. Klimesch, P. Sauseng, S. Hanslmayr // *Brain Res Rev.* – 2007. – Vol. 53, №1. – P. 63-88.
  11. Kryter K.D. *The Effect of Noise in Man* / K.D. Kryter. – London: Academic Press, 1970.
  12. The rebirth of neuroscience in psychosomatic medicine. Part I: Historical context, methods and relevant basic science / R.D. Lane [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2009. – Vol. 71. – P. 117-134.
  13. The rebirth of neuroscience in psychosomatic medicine. Part II: Clinical applications and implications for research / R.D. Lane [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2009. – Vol. 71. – P. 135-151.
  14. Lang P.J. Emotion and the motivational brain / P.J. Lang, M.M. Bradley // *Biol Psychol.* – 2009.
  15. Lazarus R.S. Stress, appraisal, and coping / R.S. Lazarus, S. Folkman. – New York: Springer, 1984.
  16. Cardiac defense response as a predictor of fear learning / R. López [et al.] // *International Journal of Psychophysiology.* – 2009. – Vol. 74, №3. – P. 229-235.
  17. Lovallo W.R. Psychophysiological reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease / W.R. Lovallo, W. Gerin // *Psychosom. Med.* – 2003. – Vol. 65. – P. 36-45.
  18. Individual differences associated with cardiac defence response: psychophysiological and personality variables / M.N.P. Marfil [et al.] // *Psychology in Spain.* – 1999. – Vol. 3, №1. – P. 54-62.
  19. McEwen B.S. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease / B.S. McEwen, P.J. Gianaros // *Ann N Y Acad Sci.* – 2010. – Vol. 1186. – P. 190-222.
  20. McNaughton N. A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance / N. McNaughton, Ph.J. Corr // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2004. – Vol. 28. – P. 285-305.
  21. Newton T.L. Cardiovascular functioning, personality, and social world the domain of hierarchical power / T.L. Newton // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2009. – Vol. 33. – P. 145-159.
  22. Obrist P.A. *Cardiovascular Psychophysiology: A Perspective* / P.A. Obrist. – New York: Plenum Press, NY, 1981.
  23. Patel P.V. The morning blood pressure surge: therapeutic implications / P.V. Patel, J.L. Wong, R. Arora // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2008. – Vol. 10, №2. – P. 140-145.
  24. Pfurtscheller G. Event-related synchronization (ERS) in the alpha band—an electrophysiological correlate of cortical idling: a review / G. Pfurtscheller, A. Stancák Jr, C. Neuper // *Int J Psychophysiol.* – 1996. – Vol. 24, №1-2. – P. 39-46.
  25. Differentiation between protective reflexes: cardiac defense and startle / I. Ramírez [et al.] // *Psychophysiology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 732-739.
  26. Ray W.J. EEG activity during cognitive processing: influence of attentional factors / W.J. Ray, H.W. Cole // *Int J Psychophysiol.* – 1985. – Vol. 3, №1. – P.43-48.
  27. Reyes del Paso G. Physiological significance of the defense response to intense auditory stimulation: a pharmacological blockade study / G. Reyes del Paso, J. Vila, A. García // *International Journal of Psychophysiology.* – 1994. – Vol. 17. – P. 181-187.
  28. The effect of content and physical properties of affective pictures on emotional responses / J.P. Sánchez-Navarro [et al.] // *Span J Psychol.* – 2006. – Vol. 9, №2. – P. 145-153.
  29. Individual differences in cardiovascular response to social challenge / A. Sgoifo [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2005. – Vol. 29, №1. – P. 59-66.

30. Sridharan D. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks / D. Sridharan, D.J. Levitin, V. Menon // Proc Natl Acad Sci USA. – 2008. – Vol. 105, №34. – P.12569-12574.
31. Thayer J.F. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality / J.F. Thayer, R.D. Lane // Biol. Psychol. – 2007. – Vol. 74. – P. 224-242.
32. Thayer J.F. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration / J.F. Thayer, R.D. Lane // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2009. – Vol. 33. – P. 81-88.
33. Turpin G. Effects of stimulus intensity, rise time, and duration on autonomic and behavioral responding: Implication for the differentiation of orienting, startle, and defense responses / G. Turpin, F. Schaefer, W. Boucsein // Psychophysiology. – 1999. – Vol. 36. – P. 453-463.
34. Vera M.N. Cardiovascular effects of traffic noise: the role of negative self-statements / M.N. Vera, J. Vila, J.F. Godoy // Psychological Medicine. – 1994. – Vol. 24. – P. 817-827.
35. Cardiac defense: from attention to action / J. Vila [et al.] // International Journal of Psychophysiology. – 2007. – Vol. 66, №3. – P. 169-182.

## NEUROVISCERAL COUPLING DURING EMOTIONAL RESPONDING IN MAN

*L.I. Aftanas, I.V. Brack, V.P. Makhnev*

Assessment of defensive behavior in the cardiovascular system is based on the presentation of an intense aversive unexpected stimulus that prompts a specific phasic cardiovascular reactivity pattern (usually HR and arterial BP reactivity) coined as the cardiac defense response (CDR). The CDR indexes activity of the defensive motivational system and behavioral coping programs. Using the CDR as a model of defensive behavior, the aim was to analyze putative contribution of brain oscillations into central mechanisms of enhanced cardiovascular stress reactivity in arterial hypertension patients. To address this issue the CDR was elicited in controls (n=19) and naive unmedicated hypertensives (n=17). Heart rate (HR) and arterial blood pressure (BP), based on the beat-by-beat technology (Finometer®) along with 64-channel EEG were simultaneously recorded while the 3 CDR were sequentially evoked. As for the neurophysiological analysis of the CDR's time-course the event-related synchronization/desynchronization (ERD/ERS) of EEG in different frequency bands was calculated throughout the all recorded CDRs. It was revealed that long-latency BP increases in hypertensives were marked by lack of the alpha-2 (10-12 Hz) ERS over the central and centro-parietal cortex bilaterally. On the contrary, the controls manifested alpha-2 ERS over these regions which was concomitant to the lowered long-latency BP reactivity. High frequency brain alpha oscillations of the centro-parietal cortex are involved into the top-down inhibitory control of BP stress reactivity, and arterial hypertension may be associated with the deficiency of this mechanism.

*Key words:* brain oscillations; electroencephalogram; alpha oscillations; high frequency alpha (10-12 Hz); event-related EEG; emotion; defensive motivational system; fight-flight system; cardiac defense; cardiovascular reactivity; arterial hypertension; naive hypertensives.

Афтанас Л.И. – д.м.н., проф., академик РАМН, зав. лабораторией психофизиологии.

E-mail: [l.aftanas@physiol.ru](mailto:l.aftanas@physiol.ru).

Брак И.В. – науч. сотрудник лаборатории психофизиологии.

E-mail: brack@physiol.ru.

Махнёв Виктор Павлович – к.б.н., ст. науч. сотрудник лаборатории психофизиологии.

E-mail: makh@physiol.ru.