

ЛОКТЕВ КОНСТАНТИН ВАЛЕРЬЕВИЧ

АНАЛИЗ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ИНДИВИДОВ С
ПРЕССОРНЫМ И ДЕПРЕССОРНЫМ ТИПАМИ ДИНАМИКИ АРТЕРИАЛЬНОГО
ДАВЛЕНИЯ В СОСТОЯНИИ КОНТРОЛИРУЕМОГО ПОКОЯ

19.00.02 – психофизиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Новосибирск – 2015

Работа выполнена в лаборатории аффективной, когнитивной и трансляционной нейронауки Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (НИИФФМ)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Афтанас Любомир Иванович

доктор медицинских наук

Черепкова Елена Владимировна

Официальные оппоненты:

Бородулина Елена Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга». Ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии, молекулярной и клинической фармакологии

Куликов Вячеслав Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заведующий кафедрой нормальной физиологии медико-профилактического факультета

Ведущая организация - Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.

Защита состоится “ _____ ” _____ 2015 г. в 10 ч. на заседании диссертационного совета Д 001.014.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (630117, а/я 237, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИФФМ и на сайте <http://physiol.ru/>

Автореферат разослан _____ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.б.н.

Мельников Владимир Николаевич

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Устойчивое превышение нормативных значений фонового артериального давления (АД), повышенные кардиоваскулярная стресс-реактивность и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) являются ведущими симптомами артериальной гипертензии (АГ). В структуре заболевания выделяют первичную АГ (синонимы: эссенциальная гипертензия, гипертоническая болезнь), составляющую 90-95% случаев и вторичную, в основе которой лежат вполне определенные патогенетические механизмы (патология почек, сахарный диабет и пр.) (Carretero, 2000; Кобалава, Котовская, 2007; Оганов, Масленникова, 2007).

Несмотря на большую распространенность, генуинные механизмы первичной АГ в значительной степени изучены недостаточно (Шляхто, 2005). В настоящее время ведущей и наиболее разработанной концепцией патогенеза этой формы заболевания является гипотеза реактивности, в соответствии с которой первичная АГ – продукт накопления во времени негативных эффектов чрезмерных по амплитуде периодических подъёмов АД, обусловленных действием реальных когнитивно-эмоциональных стрессоров и их ментальных репрезентаций (Kamarck et al., 2000; Lovallo, Gerin, 2003; Moseley, Linden, 2006; Chida, Steptoe, 2010). Результаты мета-анализа проспективных когортных исследований свидетельствуют, что повышенная стресс-реактивность АД у здоровых предсказывает развитие АГ, атеросклероза и ИБС (Chida, Steptoe, 2010). Однако положительная корреляция стресс-реактивности АД с проспективным (более 3 лет) повышением системного АД слабая – $r=0,091$, $p<0,001$. Также слабо, хотя и достоверно, коррелирует замедленное восстановление АД с исходным уровнем после действия острого стрессора с повышенным риском АГ и ИБС ($r=0,096$, $p<0,001$) (Chida, Steptoe, 2010). Слабость ассоциаций обусловлена тем, что повышенная кардиоваскулярная стресс-реактивность у здорового индивида не является достаточным условием формирования первичной АГ; неотъемлемым атрибутом трансформации этого фенотипического признака в нозологическое состояние является увеличенная частота воздействия стрессоров в течение достаточно длительного периода времени (Light, 2001; Gerin et al., 2012). То есть патогенный эффект достигается путем суммации негативных последствий для кардиоваскулярной системы реальных стрессоров и их ментальных репрезентаций (Brosschot et al., 2007; Brosschot, 2010).

В отличие от определенных и легко контролируемых влияний реальных стрессоров, негативные эффекты их ментальных репрезентаций – ментальных репрезентаций стрессоров (МРС) для кардиоваскулярной системы – зачастую скрыты от

врача, исследователя и собственно индивида. Между тем, вклад МРС в формирование негативных последствий для сердечно-сосудистой системы представляется весьма осязаемым. Так, известно, что эндогенная когнитивно-эмоциональная активность (КЭА) в виде мыслей, переживаний и актуализированных образов, не обусловленных текущей деятельностью индивида (т.н. «ментальный серфинг» – «mind wandering»), занимает почти 50% времени бодрствования, и даже в условиях экстернализации внимания ее представленность в когнитивно-эмоциональном пространстве индивида составляет не менее 30% (Killingsworth, Gilbert, 2010; Christoff, 2012). Для многих индивидов более вероятна негативная эндогенная КЭА, представленная в форме произвольных, плохо контролируемых размышлений, опасений и переживаний, спроецированных как в будущее – тревожные опасения («worry»), так и в прошлое – персеверативные мысли/образы («ruminations»), которые, по-существу, и являются МРС (Brosschot et al., 2007; Brosschot, 2010; Engert et al., 2014). Повышенная отвлекаемость на эмоционально-негативные внутренние сценарии ассоциируется не только со снижением эффективности когнитивной деятельности, сдвигом настроения в сторону негативного аффекта (Killingsworth, Gilbert, 2010), возникновением дисфорических реакций (Smallwood et al., 2007), снижением общей адаптивности в виде укорочения теломер – важного индикатора ускорения процесса старения (Epel et al., 2013). Частая активация негативной эндогенной КЭА также представляет реальную угрозу и для сердечно-сосудистой системы (Ottaviani, Souyoumdjian, 2013).

В связи с изложенным выше, проблема обнаружения активности негативной эндогенной КЭА и объективизации ее эффектов на сердечно-сосудистую систему, способствующих «продвижению» индивида от нормы к первичной АГ, представляет особый интерес. Настоящее пилотное исследование основано на предположении, что стандартизованное лабораторное состояние покоя, инструктивно характеризующееся установкой на общую релаксацию и «выключением» экзогенной перцептивно обусловленной КЭА, можно использовать в качестве «проекционного экрана», отображающего наличие или отсутствие активированной эндогенной негативной КЭА в профилях динамики сердечно-сосудистой реактивности. Согласно рабочей гипотезе, в состоянии покоя в ответ на релаксирующую инструкцию индивиды с неактивированной негативной КЭА продемонстрируют адаптивную динамику к снижению АД, а лица с активированной – неадаптивную динамику в виде отсутствия снижения либо повышения АД.

Цель и задачи исследования:

Цель исследования – выполнить сравнительный анализ психофизиологических особенностей индивидов с прессорным и депрессорным типами динамики АД в состоянии контролируемого покоя.

В соответствии с целью были сформулированы следующие *задачи*:

1. У здоровых по результатам кластерного анализа динамики АД в состоянии контролируемого покоя сформировать группы индивидов с прессорным (ПТР) и депрессорным (ДТР) типами реагирования.
2. Выполнить сравнительный анализ данных анамнеза, антропометрии, психометрии (личностных и эмоциональных характеристик), а также фоновых физиологических показателей индивидов выделенных групп.
3. Провести анализ кардиоваскулярных механизмов, разнонаправленной динамики АД в группах ПТР и ДТР.
4. Изучить особенности фоновой активности ЭЭГ у индивидов в группах ПТР и ДТР.
5. Установить особенности вызванной активности ЭЭГ и кардиоваскулярной реактивности при восприятии зрительных эмоциогенных сигналов у индивидов в группах ПТР и ДТР.
6. Выявить особенности трекинга глаз при восприятии нейтральных и эмоциональных (положительных и отрицательных) выражений лиц в группах ПТР и ДТР.
7. Выполнить сравнительный анализ динамики АД в состоянии покоя у здоровых с высокой и низкой стресс-реактивностью АД (1), лиц с опытом длительной медитативной практики (2), а также у пациентов с впервые выявленной некорригированной эссенциальной гипертонией (3).

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1 В выборке здоровых, не отличающихся между собой результатами офисных измерений фонового АД с помощью технологии «по-ударного» мониторинга (Finometer©) гемодинамики в состоянии контролируемого покоя установлены прессорный и депрессорный типы динамики АД.
- 2 По результатам сравнительного психофизиологического анализа индивиды с ПТР характеризуются сдвигом в индивидуальном эмоциональном пространстве в сторону повышенной активности системы оборонительного поведения и негативного аффекта. Это отражается в повышенных показателях гнева, презрения и тревоги, бдительности к сигналам угрозы, повышенной осцилляторной активности в отделах коры мозга, связанных с когнитивно-эмоциональной активацией, руминативными процессами и симпатическим контролем.

3 Индивиды с ПТР в индивидуальном анамнезе характеризуются достоверно большей вероятностью возникновения эпизодов превышения нормативных значений АД. Реакции прессорного типа не обнаруживаются у лиц с опытом длительной медитативной практики, а у пациентов с первичной артериальной гипертонией представленность данных реакций достоверно выше, чем у здорового возрастного контроля.

Научная новизна исследования

С помощью технологии «по-ударного» мониторинга гемодинамических показателей (Finometer©) у здоровых индивидов впервые обнаружен феномен гетерогенности профилей динамики САД в состоянии контролируемого покоя, заключающийся в существовании групп индивидов с разнонаправленной динамикой САД: прессорной и депрессорной. При этом индивиды выявленных групп не отличаются между собой по фоновому уровню АД и основным антропометрическим показателям.

В результате сравнительного психофизиологического анализа впервые установлено, что индивиды с ПТР характеризуются комплексом взаимосвязанных психологических, нейрофизиологических и поведенческих характеристик: а) сдвигом в индивидуальном эмоциональном пространстве в сторону повышенной активности системы оборонительного поведения и негативного аффекта; б) профилем биоэлектрической активности мозга в состоянии контролируемого покоя, отражающем когнитивно-эмоциональную активацию, вызванную актуализацией «ментальных копий» стрессоров и усилением центрального симпатического контроля; в) усилением бдительности к нейтральной (амбивалентной) информации и постоянным мониторингом пространства на предмет поиска сигналов угрозы.

Впервые обнаружено, что ПТР ассоциируется с неблагоприятным индивидуальным анамнезом АГ.

Впервые выявлено, что у здоровых с повышенной стресс-реактивностью АД в ОРС и у пациентов с первичной артериальной гипертонией представленность прессорных реакций достоверно выше, чем у возрастного контроля, в то время как у лиц с опытом длительной медитативной практики ПТР не идентифицируется.

Теоретическое и научно-практическое значение работы

Работа посвящена актуальной проблеме изучения центральных механизмов индивидуальной стресс-реактивности АД у человека.

Теоретическое значение настоящей работы заключается в методическом и концептуальном аспектах. Методический аспект состоит в применении нового подхода,

позволяющего дискриминировать прессорный и депрессорный типы реактивности АД в условиях контролируемого покоя и интернализации внимания с помощью технологии «по-ударного» мониторинга индикаторов посекундной гемодинамики (прежде всего АД). Методологический аспект заключается в изменении концептуальных представлений о необходимости выделения гемодинамических эндотипов, отражающих актуализацию «ментальных копий» стрессоров в отсутствии внешних вызовов (лица с ПТР). Т.е. наличие профиля ПТР можно рассматривать в качестве информативного «проекционного экрана», отражающего сдвиг баланс активности мотивационных систем поведения в сторону преобладания дефенсивного типа реагирования.

В теоретическом плане полученный результат является важным вкладом в расширение современных представлений в области кардиоваскулярной психофизиологии о механизмах центрального контроля индивидуальной стресс-реактивности АД. Практическое значение работы заключается в возможности создания на основе полученных данных технологии ранней диагностики риска возникновения эссенциальной гипертонии и её распространенной формы – «гипертонии белого халата» («white coat hypertension»).

Полученные данные используются в клинике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины», курсах лекций по кардиоваскулярной психофизиологии на кафедре нормальной физиологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедре психологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новосибирский государственный педагогический университет», при подготовке аспирантов в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К.Анохина».

Апробация работы

Материалы диссертации опубликованы в виде статей в 7 журналах из списка ВАК (включая 4 статьи в международных журналах),

Материалы диссертации также были представлены на Всероссийском съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (Калуга, 2010), Съездах физиологов Сибири (Барнаул, 2008; Красноярск, 2012), 16-ом Всемирном психофизиологическом конгрессе (Пиза, Италия, 2012), Всероссийской конференции молодых ученых «Нейробиология интегративных функций мозга» (Санкт-Петербург, 2013) и XI

Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония: от теории к практике» (Кемерово, 2015). Фрагменты работы были поддержаны грантом РГНФ 2009-2010; №09-06-00458.

Объём и структура диссертации

Содержание диссертации изложено на 120 страницах печатного текста. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и условий постановки экспериментов, главы результатов собственных исследований обсуждения, выводов, указателя цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 3 таблицами и 16 рисунками. Библиографический список включает 20 отечественных и 297 зарубежных источников.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПОСТАНОВКИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Испытуемые. *Контрольная группа.* Здоровые мужчины, все правши, с нормальным или скорректированным до нормального уровнем зрения. Из исследования были исключены лица с повышенным артериальным давлением (САД>140 мм.рт.ст., ДАД>90 мм.рт.ст.). Накануне исследования у каждого испытуемого оценивались рост, вес, индекс массы тела (ИМТ). За 48 часов до исследования испытуемые воздерживались от интенсивной физической нагрузки, приема кофе и алкоголя. В основном исследовании приняли участие 64 мужчины в возрасте 20-40 лет (M=26,4; SD=5,8). В модели оборонительного рефлекса сердца приняли участие 39 мужчин в возрасте 18-47 лет (M=25,5; SD=6,8). *Индивиды, длительно практикующие медитацию.* В группе лиц, длительно практикующих медитацию по методу Сахаджа-йоги, было 22 человека в возрасте от 22 до 50 лет (M=36,0; SD=8,9). Все испытуемые были нормотониками. Стаж постоянной практики ежедневной медитации по системе Сахаджа-йоги - от 5 до 18 лет (M=11,4; SD=4,4). Частота практики - не менее 2 раз в день. *Пациенты с первичной артериальной гипертонией.* Мужчины с впервые выявленной АГ и не получающие медикаментозной терапии (n=17) в возрасте 26-50 лет (M=38,9, SD=7,8).

Психометрические измерения. С помощью опросников у каждого испытуемого оценивались уровни личностной тревожности (STAI) (Ханин, 1989), депрессивности, тревоги и стресса (DASS) (Lovibond S. H. and Lovibond P. F., 1995), алекситимии (TAS-26) (Ерасько, Исурина, 1994), агрессивности (STAXI) (Соловьева, 1998), нейротизма, экстраверсии, открытости (NEO PI) (Хромов, 2000), активности систем активации и торможения поведения (BIS/BAS) (Carver, White, 1994), а также типов копинг-стратегий

по Р. Лазарусу (Крюкова, Куфтяк, 2007). Текущее эмоциональное состояние оценивали с помощью 9-балльных шкал по 8 дискретным эмоциям (грусть, страх, тревога, счастье, радость, гнев, удивление и презрение) (Афтанас с соавт., 2004).

Состояние контролируемого покоя. После наложения датчиков испытуемый в течении 10-15 минут адаптировался к условиям записи. Далее следовала стандартная аудио-инструкция, поясняющая испытуемому, как следует вести себя во время регистрации состояния покоя для получения качественной записи. Регистрация состояния покоя проводилась в условиях закрытых глаз (120 с) в стандартных условиях (испытуемый располагался в удобном кресле в специальной комнате со свето-звукоизоляцией и климат-контролем при приглушенном освещении). Регистрация «по-ударных» («beat-by-beat» технология Finometer ©) показателей гемодинамики. Регистрацию кардиоваскулярной активности выполняли с помощью специализированного гемодинамического монитора Finometer ТМ (Finapres Medical System BV, 2003), предназначенного для неинвазивного «по-ударного» («beat-by-beat») измерения ряда гемодинамических показателей. Регистрировали значения САД, ДАД, (мм. рт. ст.), ударного объёма (УО, мл), сердечного выброса (СВ, л/мин) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) (мм. рт. ст. × с/мл). ЧСС (уд/мин) рассчитывалась по пульсовому интервалу. «По-ударные» значения САД, ДАД, ЧСС, УО, СВ и ОПСС были посекундно усреднены (Афтанас с соавт., 2008). Регистрация и спектральный анализ фоновой ЭЭГ. ЭЭГ высокого пространственного разрешения (62 канала), полоса пропускания 0,1-120 Гц, частота дискретизации 1000 Гц регистрировали монополярно с помощью многоканального усилителя Quick Amp (BrainProducts GmBh), программы BrainProduct Acquisition 1.1 и модифицированной 64-канальной шапочки со встроенными Ag/AgCl электродами (QuickCap, NeuroSoft, Inc.). Референтный электрод располагался на кончике носа, заземляющий – в центре лба. Для контроля глазодвигательных артефактов регистрировались вертикальная и горизонтальная электроокулограммы (ЭОГ). С помощью метода анализа независимых компонент (Independent Components Analysis, ICA) проводилась коррекция миографических, глазодвигательных и других артефактов. Спектральную плотность мощности рассчитывали в дельта (2-4 Гц), тета-1 (4-6 Гц), тета-2 (6-8 Гц), альфа-1 (8-10 Гц), альфа-2 (10-12 Гц) и альфа-3 (12-14 Гц) диапазонах (мкВ²/Гц). Значения спектральной мощности, полученные для отдельных отведений, были усреднены в пределах 10 топографических зон (лобной, центральной, височной, теменной и затылочной) – локализаций для левого и правого полушария – и сформировали 2 фактора для последующего анализа. Моделирование корковых источников фоновой ЭЭГ. Подготовка данных включала сегментацию данных ЭЭГ покоя с закрытыми глазами

(120с) на отрезки без артефактов длительностью 5с с 50% перекрытием в программе Analyser 2.0 и в дальнейшем экспортировалась в среду SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Для каждого отрезка у каждого испытуемого было проведено вейвлет-преобразование с использованием окна Морле (=7) в интервале 0-5000мс в частотном диапазоне 2-20 Гц с разрешением 0,5 Гц. Полученные данные логарифмировались и усреднялись внутрииндивидуально. Для пространственного моделирования коры мозга использовалась ВЕМ («Boundary Elements Model») с 8196 кортикальными диполями. Локализация источников активности проводилась с использованием метода MSP («Multiple Sparse Priors»). В межгрупповом сравнении (t-критерий) использовались полученные данные пространственной локализации, рассчитанные для каждого индивида в каждом частотном диапазоне. Области значимых различий осцилляторной активности были представлены в MNI-координатах. Визуализация результатов анализа производилась с использованием программы MRICron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/>). **Вызванные потенциалы мозга при восприятии зрительных эмоциогенных стимулов различного знака.** Испытуемым на экране монитора на 5 с предъявлялись изображения нейтрального, угрожающего и положительного эмоционального содержания (по 32 сигнала в каждой категории). ЭЭГ-активность в интервале от -300 до 2000 мс после предъявления стимула усреднялась отдельно для каждой эмоциональной категории стимулов, и рассчитывались вызванные потенциалы. Далее были получены усреднённые значения амплитуды потенциалов для пяти временных окон: 80-140, 140-200, 200-400 (P300) и 400-800 (LPP) мс. **Трекинг глаз при восприятии нейтральных и эмоциональных (положительных и отрицательных) выражений лиц.** Динамика взгляда оценивалась при помощи системы трекинга глаз SMI RED 250 (SensoMotoric Instruments GmbH, the Netherlands). Задача испытуемых состояла в простом просмотре слайдов, на которых было представлено композитное изображение, состоящее из четырех черно-белых фотографий мужских лиц одного и того же человека (нейтральное, гневное, испуганное, радостное выражения). Лицевые стимулы взяты из международных наборов стандартизованных стимулов (Freisen's Pictures of Facial Affect, 1976; MacBrain Face Stimulus Set, <http://www.macbrain.org/>). Всего было предъявлено 22 слайда (11 моделей по 2 повтора), слайды предъявлялись на 10 с. Оценивались показатели первичного (непроизвольного) внимания (направления локализации первой фиксации) и вторичного (произвольного): общее время пребывания в области лица, количество фиксаций в области лица, общая продолжительность только фиксаций в области лица. **Оборонительный рефлекс сердца.** Испытуемому в стерео-наушники класса Hi-Fi предъявлялось 3 интенсивных звуковых стимула (белый шум 115 дБ длительность 1000

мс) с фиксированным межстимульным интервалом в 110 с. Для каждого звукового стимула рассчитывалась динамика показателей АД с шагом в 1 сек. от начала предъявления по отношению к референтному периоду (усредненным значениям исследуемого показателя в течение 15 с, предшествующим предъявлению аверсивного звукового сигнала). В работе использовали динамику САД в процессе реализации оборонительного рефлекса сердца (ОРС) в качестве основы выделения индивидов с высокой и низкой стресс-реактивностью (Vila et al., 2003; Афтанас с соавт., 2008).

Статистический анализ полученных данных. Полученные экспериментальные данные анализировали с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Использовался многомерный дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями. В схемы многофакторных ANOVA входили факторы *кластера (КЛ), времени (ВР), полушария (ПШ), локализации (ЛОК), знак эмоции изображения (ЗЭ) и эмоциональной категории выражения лица (КАТ)*. Анализ динамики абсолютных значений САД и других кардиоваскулярных показателей в покое проводился с помощью 2-факторных ANOVA с повторными измерениями по следующей схеме: Кластер (КЛ 2: «ДТР» и «ПТР») × Время (ВР 6: 1-20, 21-40, 41-60, 61-80, 81-100, 101-120 с). Анализ динамики мощности ЭЭГ проводился для каждого из шести выделенных спектральных диапазонов 4-факторными ANOVA с повторными измерениями по следующей схеме: Кластер (КЛ 2: «ДТР» и «ПТР») × Время (ВР 6: 1-20, 21-40, 41-60, 61-80, 81-100, 101-120 с) × Полушарие (ПШ 2: левое, правое) × Локализация (ЛОК 5: лобная, центральная, височная, теменная, затылочная). Анализ вызванных потенциалов головного мозга на эмоциогенные визуальные стимулы проводился с помощью двухфакторных ANOVA с повторными измерениями отдельно для каждого временного интервала: 200-400 мс (волна P300) и 400-800 мс (LPP) по следующей схеме: Кластер (КЛ 2: «ДТР» и «ПТР») × Знак эмоции (ЗЭ 3: нейтральное, позитивное и негативное изображение). Первичный сдвиг внимания оценивался по локализации первой фиксации (т.е. по проценту первых фиксаций на определенном выражении лица по отношению ко всем первым фиксациям на лицах). Анализ показателей трекинга глаз проводился двухфакторными ANOVA с повторными измерениями по следующей схеме: Кластер (КЛ 2: «ДТР» и «ПТР») × Категория (КАТ 4: нейтральное, гневное, радостное, испуганное лицо). Анализ показателей удержание внимания проводился двухфакторными ANOVA с повторными измерениями по следующей схеме: Кластер (КЛ 2: «ДТР» и «ПТР») × Категория (КАТ 4: нейтральное, гневное, радостное, испуганное лицо). Анализ динамики абсолютных значений показателей САД индивидов с высокой и низкой стресс-реактивностью артериального давления в оборонительном рефлексе сердца в состоянии покоя

проводилась с помощью двухфакторного ANOVA с повторными измерениями по следующей схеме: Группа (ГР 2: «Низкорективные» и «Высокорективные») × Время (ВР 6: 1-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 с). Post-hoc сравнения были произведены с помощью плановых сравнений и теста Тьюки, а в случае необходимости проводилась коррекция степеней свободы с помощью поправки Гринхауза-Гейссера. Межгрупповые сравнения проводились с помощью t-критерия Стьюдента. Для ненормально распределенных переменных использовалась непараметрическая ANOVA Крускала-Уоллиса. Для сравнения распределений между группами использовался χ^2 Пирсона. Все анализы проводились в лицензионном статистическом пакете Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1) Выделение прессорного и депрессорного типов динамики АД в состоянии контролируемого покоя. Формирование групп индивидов с прессорным (ПТР) и депрессорным (ДТР) типами динамики АД. Посекундные временные ряды САД в состоянии покоя с закрытыми глазами (120 с) были подвергнуты внутрииндивидуальной стандартизации с целью избавиться от варьирования фонового уровня между испытуемыми и сохранить информацию лишь об особенностях варьирования САД во времени для каждого испытуемого. Для кластеризации полученных стандартизированных временных рядов САД применялся метод Варда с измерениями в евклидовом пространстве. Индивидуальные профили посекундной динамики стандартизированных значений САД 64 индивидов были подвергнуты кластерному анализу, который показал существование двух кластеров 40 и 24 человека в каждом (62,5% и 37,5%, соответственно), имеющих между собой дистанцию 60 (Рис.1). указывает: Кластеры (ПТР и ДТР) характеризуются различным направлением динамики САД – взаимодействие КЛ × ВР $F(5,31)=21,76$, $p<0,001$: в кластере ПТР отмечался рост САД (ВР: $F(5,115)=7,66$, $p<0,001$), в другом, соответственно, ДТР – снижение САД (Время: $F(5,195)=18,82$, $p<0,001$) (см. рисунок.1). Выявлено, что основная динамика (снижение/повышение САД) происходила в интервале 40-60 с (тест Тьюки, все $p<0,001$). Фактор Кластера не значим ($F(1,62)=0,09$, $p=0,75$), что свидетельствует об отсутствии различий в фоновых значениях САД между индивидами, принадлежащими разным кластерам. Для ДАД по данным ANOVA получены аналогичные эффекты.

Кардиоваскулярные механизмы разнонаправленной динамики АД у индивидов с ПТР и ДТР. Был проведен анализ кардиальной (ЧСС, УО и СВ) и вазомоторной компонент (ОПСС) динамики АД. Индивиды с ДТР характеризуются снижением, а ПТР, соответственно, повышением показателей УО и СВ. Для УО взаимодействие КЛ × ВР

$F(5,31)=7,39$, $p<0,001$ (фактор времени для ДТР $F(5,195)=3,07$, $p<0,05$, для индивидов ПТР – $F(5,115)=10,17$, $p<0,001$). Для СВ взаимодействие КЛ \times ВР – $F(5,305)=4,46$, $p<0,001$ (ДТР фактор Время $F(5,19)=2,89$, $p<0,05$, у ПТР – $F(5,115)=4,233$, $p<0,01$). Для ЧСС значимых эффектов не выявлено. Для показателя вазомоторной компоненты – ОПСС – достоверен общий фактор Время $F(5,305)=3,81$, $p<0,003$, что свидетельствует о сходной динамике ОПСС с тенденцией к снижению (см. рисунок 2).

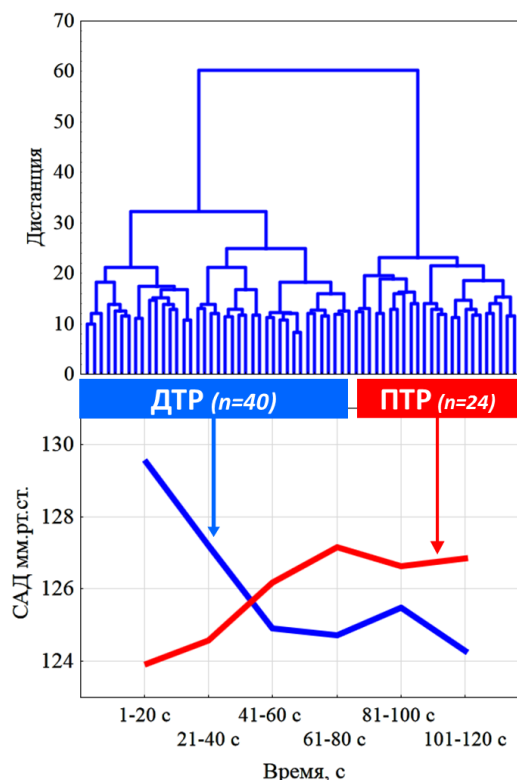


Рисунок. 1. Гетерогенность динамики систолического артериального давления (САД) в состоянии покоя по данным кластерного анализа. Вверху – «дерево» кластеризации внутрииндивидуально стандартизованных динамических профилей САД с двумя отчетливыми кластерами. Внизу – профили динамики средних абсолютных значений САД двух выявленных кластеров в состоянии покоя. Синей линией показаны индивиды с депрессорным типом динамики САД в состоянии покоя (ДТР), красной – с прессорным типом (ПТР)

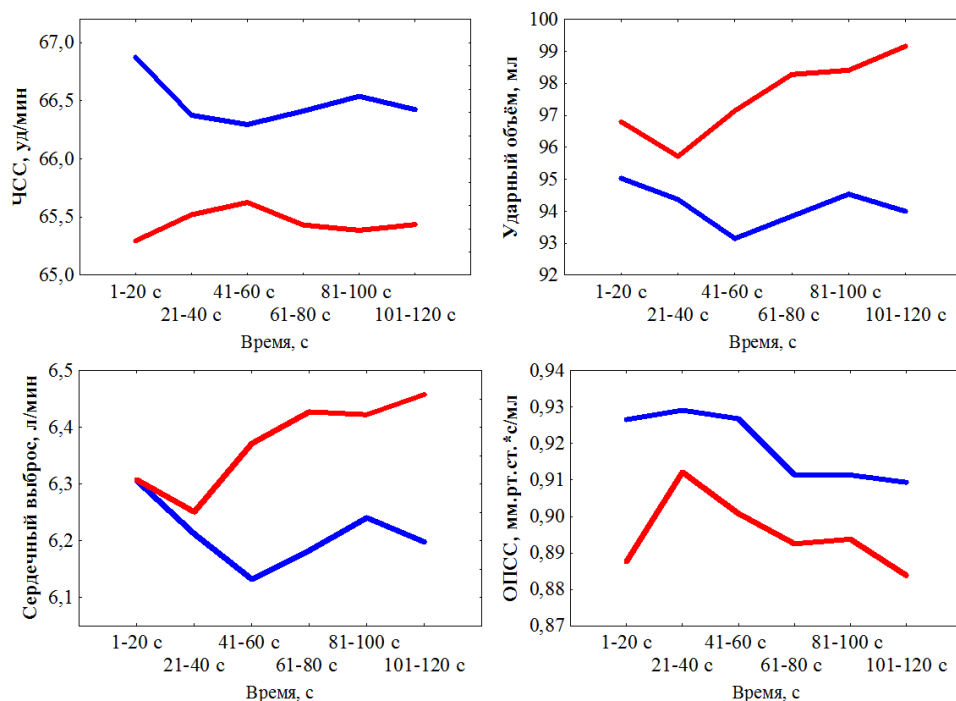


Рисунок 2. Динамика основных кардиоваскулярных показателей в состоянии покоя у выявленных кластеров. Линиями синего цвета показаны индивиды с депрессорным типом динамики САД в состоянии покоя (ДТР), красного – с прессорным типом (ПТР).

Антропометрические, личностные и эмоциональные особенности индивидов в группах ПТР и ДТР. Индивиды в выделенных кластерах не отличаются по основным антропометрическим и фоновым физиологическим показателям: возрасту, индексу массы тела, «офисному» систолическому и диастолическому АД. По ряду психометрических параметров между индивидами ПТР и ДТР были выявлены следующие отчетливые различия (см. таблицу 1). Вместе с этим, индивиды с ПТР по сравнению с индивидами ДТР в состоянии покоя отмечали у себя бóльшие уровни негативных эмоций: «злости, гнева, раздражения» ($p=0,008$), «отторжения, пренебрежения, презрения» ($p=0,043$), «тревоги, беспокойства, напряжения» (на границе уровня значимости) ($p=0,073$), но и одновременно «радости, веселья, забавы» ($p=0,042$) (непараметрическая ANOVA Крускала-Уоллиса).

Таблица 1. Антропометрические, фоновые физиологические и психометрические характеристики индивидов выявленных групп

Показатель	ПТР М (SD) (n=24)	ДТР М(SD) (n=40)	t	p
Возраст, лет	27,37 (6,33)	25,775 (5,47)	1,07	0,412
Индекс массы тела	23,02 (3,69)	22,68 (2,29)	0,45	0,650
САД (офисное)	116,71 (12,94)	118,00 (9,65)	-0,45	0,653
ДАД (офисное)	75,47 (11,06)	79,16 (8,18)	-1,52	0,134
Негативная экспрессивность	3,22 (0,64)	2,92 (0,49)	2,15	0,035

(Эмоциональный интеллект)				
Алекситимия (TAS-26)	61,33 (10,56)	55,27 (8,58)	2,50	0,015
Гневная реактивность (STAXI)	14,41 (4,33)	11,90 (3,44)	2,57	0,013
Гнев вовне (STAXI)	16,26 (4,26)	14,15 (3,63)	2,07	0,043
Личностная гневливость (STAXI)	22,70 (6,62)	19,35 (5,58)	2,14	0,036
Уровень стресса (DASS)	16,08 (10,64)	10,35 (7,97)	2,45	0,017
Уровень тревоги (DASS)	8,42 (6,72)	3,90 (4,48)	3,23	0,002
САП поиск удовольствий (BAS)	6,00 (1,38)	5,00 (1,40)	2,78	0,007
САП зависимость от подкрепления (BAS)	10,96 (1,23)	10,03 (1,69)	2,36	0,022
САП (BAS)	26,75 (3,77)	24,05 (3,82)	2,75	0,008
Конфронтативный копинг (WCQ)	10,00 (2,34)	8,50 (2,66)	2,28	0,026

Примечания: САП – система активации поведения.

Индивидуальный и семейный анамнез в отношении артериальной гипертензии у индивидов в группах ПТР и ДТР. Среди ПТР достоверно выше, чем среди ДТР, частота встречаемости лиц, у которых были зарегистрированы повышения АД выше 140/90 мм.рт.ст.: 37,5% и 12,5%, соответственно, χ^2 Пирсона=5,49, $p=0,019$ (см. рисунок 3). По данным семейного анамнеза, различий между индивидами выделенных кластеров не обнаружено.

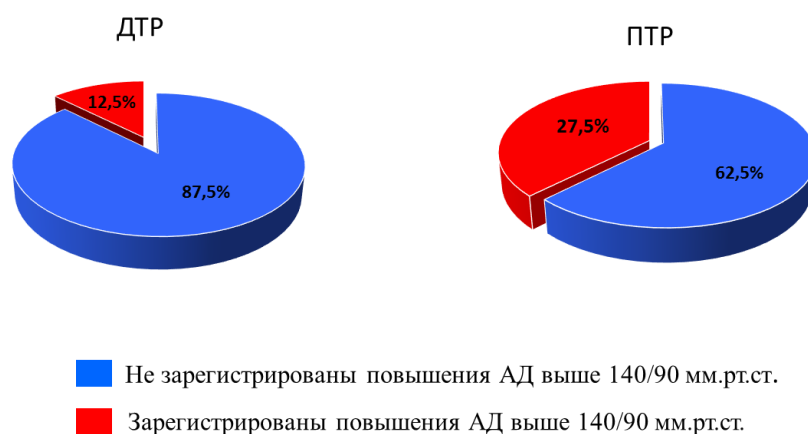


Рисунок 3. Частоты встречаемости (в процентах) лиц в группах индивидов с депрессорным (ДТР) и прессорным типом (ПТР) типом динамики, у которых зарегистрировано в индивидуальном анамнезе повышение АД выше границы нормы ($\geq 140/90$ мм.рт.ст). Красным цветом показаны индивиды, отмечавшие в индивидуальном анамнезе повышение АД выше границы нормы, синим – не отмечавшие.

Топографическое распределение спектральной мощности ЭЭГ в группах с ПТР и ДТР. Индивиды с ПТР по сравнению с ДТР характеризуются большей продукцией спектральной мощности в низкочастотных (тета-1 – $F(1,61)=7,71$, $p=0,007$; тета-2 –

$F(1,61)=4,31$, $p<0,05$, а также в высокочастотном альфа-3 диапазоне – $F(1,61)=5,81$, $p=0,018$). Кроме того, в группе с ПТР наблюдается тенденция к преобладанию мощности дельта-активности избирательно в левом полушарии (взаимодействие КЛ × ПШ $F(1,61)=4,04$, $p<0,05$; плановые сравнения – $F(1,61)=3,43$, $p=0,06$). Анализ источников осцилляторной активности в коре головного мозга (по данным SPM8). Для сравнения интенсивности источников осцилляторной активности проводились межгрупповые сравнения (t-критерий) для каждого из исследуемых диапазонов. Были локализованы участки коры, где наблюдались достоверные различия в мощности осцилляторной активности между выделенными группами индивидов при $p<0,02$ (см. рисунок 4).

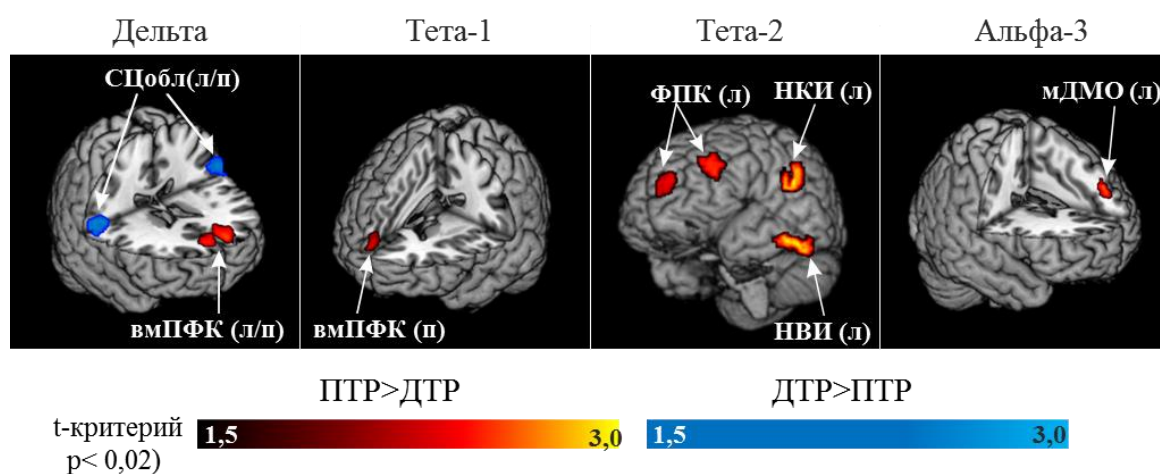


Рисунок 4. Различия в мощности корковых источников ЭЭГ-активности между индивидами с ПТР и ДТР. Цветом показаны те области коры, где уровень значимости различий в осцилляторной активности между группами ниже 0,02 ($p<0,02$). Сокращения в названии областей локализации: вМПФК – вентромедиальная префронтальная кора, НКИ – надкраевая извилина, НВИ – нижняя височная извилина, ФПК – фронтополярная кора, мДМО – медиальная добавочная моторная область, СЦобл – субцентральная область, л-левое полушарие, п-правое полушарие.

Таким образом, установлено, что:

1) В состоянии покоя здоровые индивиды обнаруживают два разнонаправленных профиля динамики САД – прессорный и депрессорный. Индивиды выявленных групп значимо не различаются между собой по ключевым антропометрическим показателям (возраст, ИМТ) и данным офисного АД. По данным индивидуального анамнеза, индивиды с ПТР характеризуются достоверно большей вероятностью возникновения эпизодов превышения нормативных значений АД; 2) По данным психометрических оценок, индивиды с ПТР по сравнению с испытуемыми с ДТР характеризуются сдвигом в индивидуальном эмоциональном пространстве в сторону негативного аффекта. Это отражается в достоверно большей интенсивности переживания фоновых эмоций

негативного спектра (гнев, презрение и тревога), повышенных показателях реактивности на эмоцию гнева, личностной гневливости и гнева, направленного вовне, негативной экспрессивности и склонности использовать конфронтационные стратегии совладания с социальными вызовами, повышенных уровнях стресса и алекситимии. 3) Увеличение показателей УО в группе ПТР и их снижение в группе ДТР свидетельствует о ведущем вкладе кардиального инотропного фактора в разнонаправленную динамику САД, обеспечивающую динамические дифференциальные различия между группами. 4) Результаты сравнительного анализа осцилляторной активности фоновой ЭЭГ свидетельствуют о том, что индивиды с ПТР характеризуются повышенной продукцией в дельта-диапазоне (2-4 Гц) в левом полушарии, в тета-1-диапазоне (4-6 Гц), тета-2-диапазоне (6-8 Гц) и высокочастотном альфа-диапазоне (12-14 Гц) билатерально. По данным анализа корковых источников осцилляций, повышенная мощность у индивидов с ПТР установлена в дельта-диапазоне (вмПФК билатерально), в тета-1-диапазоне (вмПФК левого полушария), в тета-2-диапазоне (ФПК, НВИ и НКИ левого полушария), в альфа-3-диапазоне (мДМО левого полушария).

2) Вызванная активность ЭЭГ и кардиоваскулярная реактивность при восприятии зрительных эмоциогенных сигналов у индивидов в группах ПТР и ДТР.

Индивиды с ПТР и ДТР демонстрируют достоверные различия между амплитудами компонент ВП P300 и LPP при восприятии эмоциогенных стимулов разного знака (взаимодействия КЛ × ЗЭ): $F(2,124)=7,81$, $p<0,001$ для P300 и $F(2,124)=7,303$, $p<0,001$, для LPP. Индивиды с ПТР демонстрируют большие амплитуды P300 и LPP избирательно на нейтральные стимулы по сравнению с ДТР ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно). Кроме того, при восприятии нейтральных, позитивных и негативных изображений у лиц с ПТР амплитуды P300 и LPP не различаются, тогда как у группы ДТР они отчетливо различаются для P300 и LPP: $F(2,78)=15,41$, $p<0,001$ и $F(2,78)=43,142$, $p<0,001$ соответственно. Так, у индивидов с ДТР амплитуда P300 больше на негативные стимулы, чем на нейтральные и позитивные стимулы (тест Тьюки, все $p<0,001$), а амплитуда LPP различается между всеми эмоциональными категориями стимулов (тест Тьюки, все $p<0,001$): наибольшая на негативные, средняя на позитивные и наименьшая на нейтральные стимулы соответственно (рисунок 5).

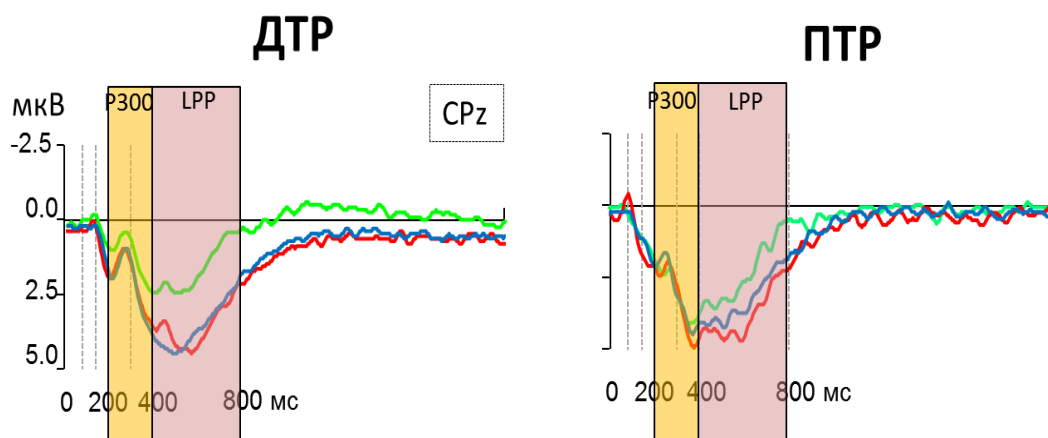


Рисунок 5. Зрительные вызванные потенциалы головного мозга у индивидов с ПТР и ДТР на эмоциогенные стимулы в отведении СРz. P300 – компонента вызванного потенциала (200-400 мс от начала предъявления стимула); LPP – период поздней позитивности (400-800 мс). Зеленым цветом обозначены вызванные потенциалы на нейтральные изображения, красным – на позитивные изображения, синим – на негативные изображения.

Различий в реактивности кардиоваскулярных параметров при восприятии эмоциогенных изображений не обнаружено.

Таким образом, установлено, что при восприятии зрительных эмоциогенных стимулов межгрупповые различия установлены только для вызванной активности головного мозга. 1) В группе с ДТР амплитуды P300 и LPP достоверно больше на эмоциогенные стимулы по сравнению с нейтральными. 2) Группа с ПТР характеризуется сходными амплитудами компонентов P300 и LPP на эмоциогенные стимулы и достоверным их увеличением на нейтральные.

3) Особенности трекинга глаз при восприятии нейтральных и эмоциональных (положительных и отрицательных) выражений лиц в группах ПТР и ДТР. Первичное (непроизвольное) внимание. Выявлено, что непроизвольное внимание (показатели процента первых фиксаций взгляда) индивидов с ПТР и ДТР направлено к различным эмоциональным выражениям лиц ($KJ \times KAT - F(3,159)=3,363, p<0,05$). При этом у индивидов с ПТР существует выраженный сдвиг первичного внимания к стимулам определенных категорий ($F(3,54)=5,438, p<0,01$), у индивидов с ДТР подобных сдвигов нет. А именно, индивиды с ПТР чаще фиксируют первый взгляд на лицах с нейтральным выражением, нежели на лицах с экспрессией негативных эмоций гнева и страха (все $p<0,01$) (рисунок 6А).

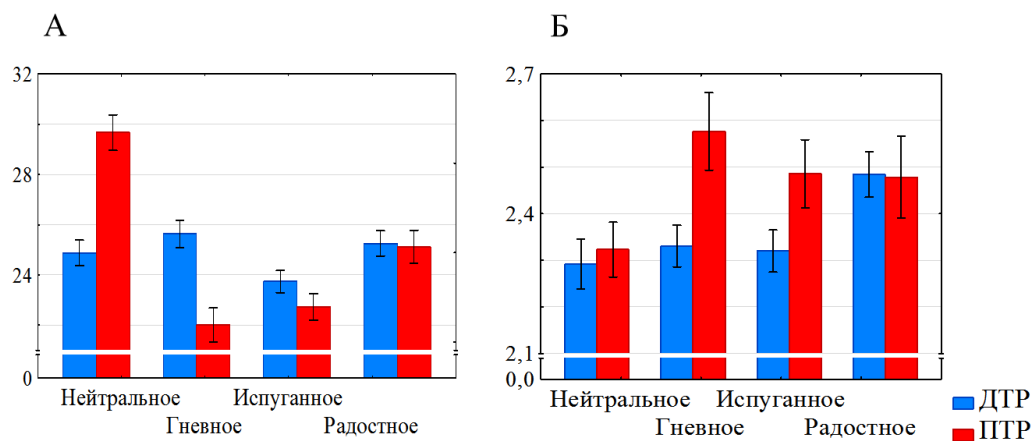


Рисунок 6. А. Различия между ПТР и ДТП в показателе произвольного внимания (процент первых фиксации) на мотивационно значимые стимулы – эмоциональные выражения лиц. Б. Различия между ПТР и ДТП в показателе удержания внимания (количестве возвратов взгляда в зону лица) на мотивационно значимые стимулы – эмоциональные выражения лиц.

Произвольное внимание. В группах с ПТР и ДТП показатели удержания внимания (количество возвратов взгляда) зависят от эмоции и ее знака (КЛ × КАТ – $F(3,162)=3,465$, $p=0,024$; фактор Категории для ПТР – $F(3,159)=3,223$, $p<0,05$, для ДТП – $F(3,159)=6,6$, $p<0,001$). Однако у лиц, относящихся к разным кластерам, различаются зоны привлечения взгляда: индивиды с ПТР чаще возвращают взгляд на гневное лицо по сравнению с нейтральными лицами ($p<0,05$), а с ДТП - на радостные лица, чем на все остальные (все $p<0,01$) (рисунок 6Б).

Таким образом, установлено, что: 1) при восприятии эмоциональных выражений лиц, по данным трекинга глаз, группа ПТР по сравнению с ДТП отличается произвольным сдвигом внимания к лицам с нейтральными (амбивалентными) выражениями по сравнению с эмоцигенными, а испытуемые в группе ДТП не обнаруживают значимых различий между категориями стимулов. 2) Группа ПТР характеризуется достоверно большим удержанием в фокусе внимания лиц с выражениями гнева, а группа ДТП – лиц с выражением радости.

4) Сравнительный анализ динамики АД в состоянии покоя у здоровых с высокой и низкой стресс-реактивностью АД в моделях оборонительного рефлекса сердца (1) и длительной медитативной практики (2), а также у пациентов с впервые выявленной некорригированной эссенциальной гипертонии (3).

(1) Здоровые с высокой и низкой стресс-реактивностью артериального давления в оборонительном рефлексе сердца. У индивидов с высокой и низкой стресс-реактивностью обнаружена разнонаправленная динамика САД в состоянии покоя (ГР × ВР $F(5,18)=2,84$, $p<0,02$). При этом в группе высоко-реактивных индивидов отмечался непрерывный рост

САД ($F(5,11)= 3,91, p<0,005$), в группе низко-реактивных значимых изменений САД не было ($F(5,25)= 0,22, p=0,96$) (см. рисунок 7).

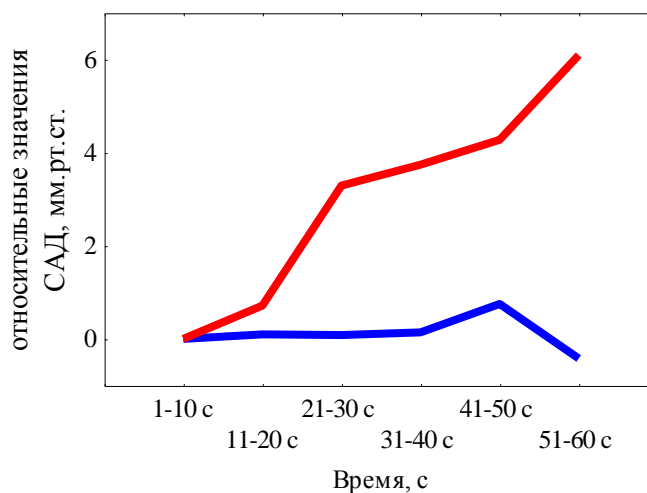


Рисунок 7. Профили динамики средних относительных значений САД (относительно значений САД средних за первые 10 с регистрации) в состоянии покоя у индивидов с высокой и низкой стресс-реактивностью в модели оборонительного рефлекса сердца. Синим цветом обозначены низко-реактивные, красным – высоко-реактивные индивиды.

(2) Здоровые с длительным опытом медитативной практики (Сахаджа-йога медитация). Аналогично, как и в группе контроля, индивидуальные профили посекундной динамики стандартизированных значений САД у лиц, длительно практикующих медитацию, были подвергнуты кластерному анализу, который показал существование двух кластеров по 11 человек в каждом, имеющих между собой дистанцию 28. Выявленные кластеры характеризуются различным направлением динамики САД (КЛ \times ВР $F(5,11)=5,73, p<,001$): в одном кластере (ДТР) отмечается непрерывное снижение САД ($F(5, 60)=5,57, p<0,001$), в другом: условно – «индивидов с нулевой динамикой САД» фактор Время незначим: $F(5, 55)=1,86, p=0,12$). Различия в фоновых значениях САД между индивидами разных кластеров отсутствуют (фактор КЛ: $F(1,62)=0,90, p=0,35$).

(3) Пациенты с первичной впервые выявленной некорригированной артериальной гипертонией. У 11 (79%) из 14 пациентов с впервые выявленной некорригированной эссенциальной гипертонией был установлен ПТР, что достоверно больше, чем в группе возрастного контроля, где к группе ПТР было отнесено 10 (42%) из 24 человек (χ^2 Пирсона = 4,87, $p=0,027$) (см. рисунок 8).

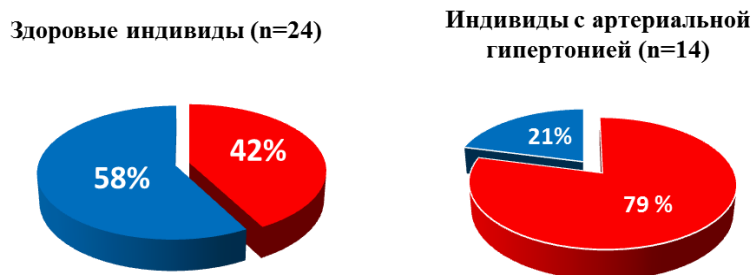


Рисунок 8. Соотношение индивидов с ПТП и ДТП у пациентов с первичной артериальной гипертонией (вверху) и здорового контроля (внизу). Красным цветом обозначены индивиды с ПТП, синим – ДТП. У пациентов с первичной артериальной гипертонией представленность ПТП индивидов достоверно выше, чем у возрастного контроля.

Таким образом, установлено, что: (1) в модели ОРС здоровые индивиды с высокой длинно-латентной стресс-реактивностью АД обнаруживают динамические профили, характерные для группы ПТП; (2). У исследованных лиц с опытом длительной медитативной практикой динамика АД прессорного типа не обнаруживаются; (3) У пациентов с первичной артериальной гипертонией представленность прессорных реакций достоверно выше, чем у возрастного контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Центральные и кардиоваскулярные механизмы прессорного и депрессорного типов динамики АД в состоянии контролируемого покоя. В соответствии со сформулированной рабочей гипотезой, в состоянии контролируемого покоя у здоровых выявлены группы индивидов с прессорным (ПТП) и депрессорным (ДТП) типами реагирования. Так, в состоянии покоя после команды на «выключение» перцептивно обусловленной КЭА практически 2/3 испытуемых (62,5%) ожидаемо снижали САД (ДТП). Однако, наряду с этим, 1/3 индивидов (37,5%) обнаружили увеличение САД (ПТП). Важно подчеркнуть, что в обеих группах основные изменения в динамике АД происходили в течение первой минуты от окончания инструкции. Группы ДТП и ПТП не различались между собой по уровню «офисного» АД.

Сравнительный анализ личностных и эмоциональных профилей выделенных групп также показал, что у лиц с ПТП существуют предрасположенности к повышенной вероятности актуализации негативной эндогенной КЭА. Так, в отсутствие различий по возрасту и индексу массы тела, у лиц с ПТП повышены личностная гневливость, гнев, направленный вовне («anger-out»), у них выше реактивность на гнев, негативная экспрессивность. Наряду с этим, у группы ПТП обнаружена повышена активности системы активации

поведения и ее компонентов – зависимости от вознаграждения и поиска удовольствий, которые часто ассоциируются с повышенной агрессивностью (Carver, White, 1994). Кроме того, у лиц с ПТР выявлены повышенные уровни стресса, тревоги и алекситимии, т.е. черты, присущие типу личности «D», характеризующемуся повышенным риском развития АГ (Sher, 2005; Grabe et al., 2010). Индивиды в группе ПТР также предпочитали выбирать конфронтативные копинг-стратегии совладания со стрессом. Гипотеза об активации негативной эндогенной КЭА у индивидов с ПТР также подтверждается данными индивидуальных эмоциональных профилей, обнаруживающих достоверно большую интенсивность переживания эмоций негативного спектра (гнева, презрения и тревоги). Такое эмоциональное самочувствие может быть следствием возможной актуализации МРС на осознаваемом и/или неосознаваемом уровнях у этих лиц.

По данным индивидуального анамнеза в группе с ПТР частота встречаемости лиц, у которых зарегистрированы повышения АД выше границы нормы ($\geq 140/90$ мм.рт.ст.), достоверно больше, чем у лиц с ДТР – 37,5% и 12,5% соответственно (см. рисунок 3). Тем самым, личностный и эмоциональный профили с преобладанием факторов импульсивности и негативной аффективности (агрессивность, враждебность) и неблагоприятный в отношении АГ индивидуальный анамнез могут ассоциироваться с риском развития и клинической манифестацией АГ (Jennings, Heim, 2012).

Анализ динамики кардиоваскулярной реактивности показал, что подъём АД у индивидов с ПТР наблюдался, главным образом, за счет кардиальной компоненты: увеличение АД сопровождалось ростом УО и СВ при отсутствии изменений ОПСС. При этом увеличение УО обусловлено усилением сократительной функции миокарда в ответ на возрастание симпатических влияний на миокард (Gomez, Danuser, 2010). Из данных литературы известно, что положительный инотропный эффект в виде изолированного увеличения сократительной функции миокарда отражает повышенную тревожную активацию (Dalton et al., 2005), которая была зарегистрирована у ПТР. Таким образом, мобилизация кардиальной компоненты у лиц с ПТР также может свидетельствовать об активации негативной эндогенной КЭА в состоянии контролируемого покоя. Между тем кардиальная активация, с точки зрения биопсихосоциальной модели Д. Бласковича (Blascovich, 2008), отражает поведенческое и психологическое состояние «вызова» («challenge»). Такое состояние вполне соответствует личностному и эмоциональному профилю данной группы испытуемых как результат вероятной наполненности эндогенной КЭА индивидуально значимыми внутренними «вызовами».

Активированная негативная КЭА манифестировались у лиц с ПТР не только в кардиоваскулярной системе, но и в особенностях мозговой активности. Данные

спектрального анализа ЭЭГ и результаты локализации её корковых источников свидетельствуют, что у индивидов с ПТР повышена активность в вентромедиальной префронтальной коре (вмПФК) билатерально, в нижней височной извилине (НВИ), фронтополярной коре (ФПК), медиальной добавочной моторной области (мДМО) и надкраевой извилине (НКИ) левого полушария. Установленный профиль повышено активированных структур можно интерпретировать следующим образом: поскольку вмПФК и НКИ являются отделами функциональной «сети по умолчанию», специфически связанной с процессами самореферирования (Gusnard et al., 2001; Disner et al., 2011), повышение активности данной сети отражает мобилизацию процессов самореферирования негативного типа – ретроспективных навязчивых негативных мыслей (феномены «worry» и «ruminations»), – характерную для патологических когнитивно-аффективных состояний – например, депрессий (Nejad et al., 2013; van der Heiden et al., 2013). Это согласуется с представлениями о том, что вмПФК рассматривается как часть так называемого «негативного мозга» («negative brain»), активирующаяся преимущественно при восприятии/переживании негативной эмоциональной информации (Mor, Winquist, 2002; Carretie et al., 2009). Наряду с вмПФК у индивидов с ПТР повышена осцилляторная активность в НВИ левого полушария, активация которой тесно связана с процессами детального воспроизведения произошедших событий из эпизодической памяти и вербальными семантическими процессами (Vigneau et al., 2006; Vilberg, Rugg, 2012). Другая структура – ФПК, активность которой повышена у лиц с ПТР, участвует в координации когнитивных процессов, распределении ресурсов внимания и принятии решений (Koechlin, Hyafil, 2007). Следовательно, её повышенная активность в состоянии покоя может отражать попытки совладания с актуализированными в воображении сценариями с негативной эмоциональной окраской (Smallwood et al., 2013). Наконец, у группы с ПТР повышена активность в областях коры, связанных с когнитивно обусловленными нисходящими симпатическими активирующими влияниями: мДМО, НКИ и вмПФК (Beissner et al., 2013). Это хорошо согласуется с преобладанием у лиц с ПТР симпатической активации, отражающейся в сочетанном повышении АД и УО (Gomez, Danuser, 2010). Таким образом, результаты томографического анализа фоновой осцилляторной активности свидетельствуют в пользу предположения об актуализации в субъективном пространстве лиц с ПТР, значимых для собственного «Я» событий преимущественно негативного содержания (вероятно, МРС), самореферирования на них, усиления негативного аффекта, нисходящих центральных симпатических влияний и, как следствие, изменения динамики АД в сторону повышения.

Особенности вызванной активности ЭЭГ и трекинга глаз при восприятии зрительных эмоциогенных стимулов различного знака в группах ПТР и ДТР. Сдвиг в

индивидуальном эмоциональном пространстве у лиц с ПТР в сторону негативного аффекта может указывать на наличие аффективных «перекосов» в восприятии и оценке мотивационно значимой информации. В связи с этим мы исследовали особенности центральных и поведенческих индикаторов восприятия эмоциогенных стимулов.

Отличительной особенностью зрительных ВП при восприятии нейтральных стимулов у группы ПТР являются более высокие амплитуды P300 и LPP в центрально-теменной области в ответ на нейтральные стимулы по сравнению с группой ДТР. При этом амплитуды P300 и LPP при восприятии эмоционально-нейтральной информации у лиц с ПТР не отличаются от амплитуд этих компонент ВП при восприятии позитивной и негативной информации. Учитывая, что амплитуды P300 и LPP являются индикаторами мотивационной значимости стимула и отражают уровень эмоциональной активации (Olofsson et al., 2008; Hajcak et al., 2010), можно предположить, что лица с ПТР воспринимают нейтральный стимул как эмоциогенный. Известно, что нейтральные стимулы являются в значительной степени амбивалентными, и в зависимости от predispositions воспринимающего их индивида, могут восприниматься им как потенциально значимые. Вероятно, нейтральная информация воспринимается индивидами с ПТР как амбивалентная (неоднозначная), несущая в себе элементы скрытой угрозы.

В результате исследований трекинга глаз также показано, что достоверно бóльший процент первых фиксаций взгляда у лиц с ПТР приходится на нейтральные лица, по сравнению с гневными и испуганными. Следовательно, первичный произвольный сдвиг внимания у группы ПТР был направлен на нейтральную информацию. То есть у группы ПТР и на поведенческом уровне (глазодвигательная активность) подобная информация в силу своей амбивалентности обладает приоритетом в привлечении ресурсов внимания (Caseras et al., 2007). Поздние стадии когнитивной обработки стимулов предполагают произвольный контроль внимания, управляемый доминирующими индивидуальными мотивами, и связаны с процессами удержания внимания. Данную стадию может характеризовать показатель количества возвратов взгляда в зону той или иной эмоциональной категории лиц: индивиды с ПТР чаще возвращают взгляд на гневные лица по сравнению с нейтральными, что хорошо согласуется с доминирующими гневливо-проактивными чертами этой группы. Такие паттерны глазодвигательной активности с периодическими возвратами внимания на гневные лица являются индикаторами склонности к руминациям на негативной информации, на эмоциях гнева (Duque, Vázquez, 2015). Об этом же свидетельствуют данные психометрии и особенности вызванной

мозговой активности. В то же время, индивиды с ДТР достоверно чаще возвращают взгляд на лица с экспрессией радости, что соответствует более адаптивному психологическому профилю данных индивидов (Armstrong, Olatunji, 2012).

Таким образом, при восприятии эмоционально-нейтральной информации группа ПТР демонстрирует повышенную мозговую и поведенческую активацию, отражающую поиск возможных элементов скрытой угрозы. Эти данные позволяют полагать, что принципиально важной чертой лиц с ПТР является изменение обработки эмоционально-нейтральной информации и восприятие её как эмоциогенной.

Сравнительный анализ динамики АД в состоянии покоя у здоровых с высокой и низкой стресс-реактивностью АД в моделях оборонительного рефлекса сердца (1) и длительной медитативной практики (2), а также у пациентов с впервые выявленной некорригированной эссенциальной гипертонии (3). Модель ОРС является хорошо разработанной моделью, позволяющей оценивать уровень стресс-реактивности сердечно-сосудистой системы на безусловные авersive стимулы (Vila et al., 2007; Афтанас с соавт., 2014). Установлено, что в модели ОРС длинно-латентная реактивность АД является психофизиологическим эндофенотипическим индикатором повышенной активности оборонительной мотивационной системы у здорового человека (Vila et al., 2007). Анализ динамики САД в состоянии покоя у этих групп индивидов показал, что индивиды с высокой стресс-реактивностью САД в модели ОРС повышают САД в состоянии покоя. Результат вполне логичен: в контексте динамики КЭА в процессе реализации ОРС выявлена длинно-латентная компонента ОРС (рефлексивной фазы), в которой происходит расширенная оценка угрожающего сигнала и, возможно, его повторное воспроизведение уже в форме МРС и/или ожидание повторения. Другими словами, в отличие от импульсивной фазы КЭА (первые 10-20 с после воздействия стрессора) при реализации ОРС, в которой доминирует перцептивно обусловленная экзогенная КЭА, в рефлексивной фазе (отставленной от предъявления стрессора во времени) уже преобладает эндогенная КЭА. Таким образом, можно предполагать, что у высоко-реактивных индивидов в условиях, необходимых для актуализации эндогенной КЭА, в рефлексивную фазу ОРС и/или в состоянии покоя с повышенной вероятностью актуализируется негативная эндогенная КЭА и, как следствие, усиливается активность оборонительной мотивационной системы, приводящая в первом случае к длинно-латентному подъёму САД, а во втором - к подъёму САД в состоянии покоя (Афтанас с соавт., 2014).

В модели адаптивной эндогенной КЭА, представленной здоровыми, длительно практикующими медитацию по системе Сахаджа-йоги, установлено отсутствие индивидов

с ПТР. Сущностной чертой данной техники медитации является тренировка состояния остановки эндогенной КЭА, переход к состоянию «безмыслия» и его удержания при одновременном возникновении положительных эмоциональных переживаний, категоризируемых как счастье или блаженство («bliss») (Aftanas, Golosheykin, 2001, 2005). По-видимому, длительная практика медитации приводит к таким устойчивым изменениям в когнитивно-аффективной сфере этих индивидов (Lee et al., 1997; Khoury et al., 2015), что даже в отсутствие эксплицитной инструкции на «остановку» КЭА они в состоянии покоя инактивируют КЭА (Aftanas, Golosheykin, 2001, 2005). Это, в свою очередь, снижает вероятность актуализации МРС и обуславливает адаптивные сдвиги в центральных механизмах регуляции кардиоваскулярной стресс-реактивности.

Напротив, в модели неадаптивной эндогенной КЭА и нарушенной центральной регуляции АД, представленной пациентами с некорригированной эссенциальной АГ, установлен достоверно бóльший удельный вес лиц с ПТР, чем у возрастного контроля. По данным литературы известно, что у лиц с АГ неадаптивно модифицированы аффективно-когнитивные процессы транзакции индивида со стрессором (центральная обработка стрессора, выбор программ копинга и гемодинамическое обеспечение реализации этих программ), что приводит к аномально повышенной кардиоваскулярной стресс-реактивности (Brosschot, 2010; McEwen, Gianaros, 2010; Jennings, Heim, 2012). В связи с этим можно полагать, что полученные результаты свидетельствуют о достоверно бóльшей частоте актуализации негативной КЭА в состоянии контролируемого покоя у пациентов с АГ по сравнению с возрастным контролем.

ВЫВОДЫ

1. В состоянии покоя здоровые индивиды обнаруживают два разнонаправленных профиля динамики САД – прессорный и депрессорный. Индивиды выявленных групп значимо не различаются между собой по ключевым антропометрическим показателям (возраст, ИМТ) и данным офисного АД. По данным индивидуального анамнеза индивиды с ПТР характеризуются достоверно большей вероятностью возникновения эпизодов превышения нормативных значений АД.
2. По данным психометрических оценок индивиды с ПТР по сравнению с испытуемыми с ДТР характеризуются сдвигом в индивидуальном эмоциональном пространстве в сторону негативного аффекта. Это отражается в достоверно большей интенсивности переживания фоновых эмоций негативного спектра (гнев, презрение и тревога), повышенных показателях реактивности на эмоцию гнева, личностной гневливости и

- гнева, направленного вовне, негативной экспрессивности и склонности использовать конфронтационные стратегии совладания с социальными вызовами, повышенных уровнях стресса и алекситимии.
3. По данным гемодинамики увеличение показателей УО в группе ПТР и их снижение в группе ДТР свидетельствует о ведущем вкладе кардиального инотропного фактора в разнонаправленную динамику САД, обеспечивающую динамические дифференциальные различия между группами.
 4. Результаты сравнительного анализа осцилляторной активности фоновой ЭЭГ свидетельствуют о том, что индивиды с ПТР характеризуются повышенной продукцией в дельта-диапазоне (2-4 Гц) в левом полушарии, в тета-1-диапазоне (4-6 Гц), тета-2-диапазоне (6-8 Гц) и высокочастотном альфа-диапазоне (12-14 Гц) билатерально. По данным анализа корковых источников осцилляций, повышенная мощность у индивидов с ПТР установлена в дельта-диапазоне (вмПФК билатерально), в тета-1-диапазоне (вмПФК левого полушария), в тета-2-диапазоне (ФПК, НВИ и НКИ левого полушария), в альфа-3-диапазоне (мДМО левого полушария).
 5. При восприятии зрительных эмоциогенных стимулов межгрупповые различия установлены только для вызванной активности головного мозга. В группе с ДТР амплитуды P300 и LPP достоверно больше на эмоциогенные стимулы по сравнению с нейтральными. Группа с ПТР характеризуется сходными амплитудами компонентов P300 и LPP на эмоциогенные стимулы и достоверным их увеличением на нейтральные.
 6. При восприятии эмоциональных выражений лиц, по данным трекинга глаз, группа с ПТР по сравнению с ДТР отличается произвольным сдвигом внимания к лицам с нейтральными (амбивалентными) выражениями по сравнению с эмоциогенными, а испытуемые в группе ДТР не обнаруживают значимых различий между категориями стимулов. Группа ПТР характеризуется достоверно большим удержанием в фокусе внимания лиц с выражениями гнева, а группа ДТР – лиц с выражением радости.
 7. В модели ОРС здоровые индивиды с высокой длинно-латентной стресс-реактивностью АД по сравнению с низко-реактивными обнаруживают динамические профили, характерные для группы ПТР. У исследованных лиц с опытом длительной медитативной практикой динамика АД прессорного типа не обнаруживаются. Напротив, у пациентов с первичной артериальной гипертонией представленность прессорных реакций достоверно выше, чем у возрастного контроля.

Список сокращений

вмПФК – вентромедиальная префронтальная кора

ВП – вызванный потенциал
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДТР – депрессорный тип реагирования
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
КВР – кардиоваскулярная реактивность
КЭА – когнитивно-эмоциональная активность
мДМО – медиальная добавочная моторная область
МРС – ментальная репрезентация стрессора
НВИ – нижняя височная извилина
НКИ – надкраевая извилина
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
ПТР – прессорный тип реагирования
САД – систолическое артериальное давление
САП – система активации поведения
СВ – сердечный выброс
СЦобл – субцентральный область
УО – ударный объём
ФПК – фронтальная полярная кора
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭЭГ – электроэнцефалограмма
LPP – «Late Positive Potential», волна поздней позитивности, компонент вызванных потенциалов мозга
P300 – волна вызванного потенциала с латентностью около 300 мс.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Афтанас Л.И., Локтев К.В., Мирошникова П.В., Гафаров В.В., Громова Е.А. Полиморфизм гена транспортера дофамина DAT1 и индивидуальная вариабельность оборонительного рефлекса сердца у человека // Бюлл. Эксп. Биол. Медицины. – 2013. — № 12. — С.:815-819.
2. Павлов С. В., Рева Н. В., Локтев К. В., Коренек В. В., Тумялис А. В., Брак И. В., Афтанас Л. И. Динамика сердечно-сосудистой активности в процессе регуляции положительных и отрицательных эмоций // Бюлл. СО РАМН. – 2013. – Т. 33. - №6.

3. Pavlov S.V., Reva N.V., Loktev K.V., Tummyalis A.V., Korenyok V.V., Aftanas L.I. The temporal dynamics of cognitive reappraisal: cardiovascular consequences of down-regulation of negative emotion and up-regulation of positive emotion // *Psychophysiology*. – 2014. – Vol.51. – №2. – p.:178–186.
4. Pavlov S.V., Korenyok V.V., Reva N.V., Tummyalis A.V., Loktev K.V., Aftanas L.I. Effects of long-term meditation practice on attentional biases towards emotional faces: An eye-tracking study // *Cognition & Emotion*. – 2014. – 11:1-9.
5. Reva N. V., Pavlov S.V., Loktev K. V., Korenyok V. V., Aftanas L. I. The influence of long term Sahaja Yoga meditation practice on emotional processing in the brain: an ERP study // *Neuroscience*. – 2014. – Vol. 281. – p.; 195–201.
6. Pavlov S.V., Reva N.V., Loktev K.V., Korenyok V.V., Aftanas L.I. Impact of long-term meditation practice on cardiovascular reactivity during perception and reappraisal of affective images // *Int. J. Psychophysiol.* – 2015. – Vol.95. – №3. – p.:363-371.
7. Павлов С. В., Рева Н. В., Локтев К. В., Коренек В. В., Афтанас Л. И. Влияние практики медитации на сердечно-сосудистый ответ при восприятии и когнитивной переоценке эмоциогенных стимулов. *Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова*. – 2015. – Т. 101. – № 3. – С.:112–125.