

Л.И. Афтанас<sup>1, 2</sup>, О.М. Базанова<sup>1\*</sup>, А.Н. Хабаров<sup>1</sup>, С.М. Пустовойт<sup>1</sup>, И.В. Брак<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины,  
Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
Новосибирск, Российская Федерация

# Плацебо-контролируемое исследование влияния ксенона на эмоции и частоту альфа-осцилляций у человека

**Обоснование.** Частичный блокатор NMDA-рецепторов благородный газ ксенона в субанестетических концентрациях обнаруживает свойства тимолептика. **Цель исследования** — оценка трансляционного потенциала Хе как возможного антидепрессанта. **Методы.** В исследовании 19 здоровым добровольцам проводили 15-минутные сеансы ингаляции ксеноновой газовой смеси Хе (25% Хе/30% O<sub>2</sub>/45% N<sub>2</sub>) и плацебо (70% N<sub>2</sub>/30% O<sub>2</sub>) с одновременной регистрацией 64-канальной электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Для оценки динамики эмоциональной активации в ответ на Хе и плацебо использовали показатели зрительных аналоговых шкал интенсивности переживания 10 дискретных эмоций и индивидуальную частоту альфа-ритма ЭЭГ (individual alpha peak frequency, iAPF). **Результаты.** Хе по сравнению с плацебо вызывал два типа ответов: у одной части испытуемых — усиление положительной эмоциональной активации, сопровождающейся ростом iAPF, у другой — незначимые изменения исходного эмоционального фона в сочетании со снижением iAPF. Регрессионный анализ обнаружил положительную взаимосвязь изменений iAPF с выраженностью положительной эмоциональной активации и способность сдвига iAPF предсказывать тимолептический эффект Хе. Характер эмоциональной реактивности и изменений iAPF в ответ на Хе зависит от абсолютной величины фоновой iAPF. **Заключение.** Впервые установлено, что Хе у здоровых добровольцев в субанестетических дозах усиливает положительную эмоциональную активацию. Ответ на Хе варьирует в связи с индивидуальными особенностями нейрофизиологического эндофенотипа альфа-активности ЭЭГ — iAPF. Полученные данные позволяют рассматривать iAPF в качестве потенциального нейрофизиологического предиктора индивидуального тимолептического ответа на Хе. Необходимо выполнить масштабное плацебоконтролируемое клиническое исследование на пациентах с патологиями негативного аффекта для оценки реального трансляционного потенциала Хе как клинического тимолептика и антидепрессанта.

**Ключевые слова:** ксенон, депрессия, эмоции, индивидуальная частота альфа-осцилляций ЭЭГ.

(Для цитирования: Афтанас Л.И., Базанова О.М., Хабаров А.Н., Пустовойт С.М., И.В. Брак. Плацебоконтролируемое исследование влияния ксенона на эмоции и частоту альфа-осцилляций у человека. *Вестник РАМН.* 2019;74(5):342–350. doi: 10.15690/vramn1158)

## Обоснование

Трансляционная медицина трансформирует фундаментальные исследовательские достижения медицинской биологии в практические технологии и методы. Направление настоящего трансляционного исследования — оценка возможности применения благородного газа Хе для оптимизации нарушенных механизмов регуляции эмоций у человека в клинике аффективных психопатологических состояний. Медицинский газ Хе, принадлежащий к семейству благородных (инертных) газов, оказался эффективным не только для анестезии, но и в решении клинических задач нейропротекции. Согласно данным недавних исследований, субанестетические дозы Хе (в концентрации 25–50%) оказывают надежные нейропротективные эффекты при гипоксии новорожденных, инфаркте миокарда, невровоспалении, мозговой дисфункции в результате инсульта, превенции последствий окклюзии средней мозговой артерии [1]. Механизмы нейропротективных свойств Хе основаны на ограничениях выброса нейромедиаторов, а также блокаде глутаматных NMDA-рецепторов (N-methyl-D-aspartate receptor). Важным аспектом нейропротективного действия Хе являются его более выраженные эффекты в коре по сравнению с подкорковыми образованиями ввиду различий в васкуляризации, а также плотности NMDA-рецепторов в данных образованиях в пользу коры [1].

Патологическое снижение аффекта и вызванное экс-айтотоксичностью повреждение нейронов как следствие гиперактивации NMDA-рецепторов являются одними из патогенетических механизмов развития депрессии, особенно ее резистентных форм, и сопутствующих нейродегенеративных изменений [2]. Способность Хе в субанестетических дозах осуществлять частичную фармакологическую блокаду NMDA-рецепторов [1], а также усиливать положительные и уменьшать отрицательные эмоциональные переживания [3–6] дает основание рассматривать его в качестве потенциального антидепрессанта.

В качестве объективного нейрофизиологического показателя, способного адекватно предсказывать ожидаемый антидепрессантный эффект Хе, мы выбрали индивидуальную частоту альфа-ритма электроэнцефалограммы (ЭЭГ) (individual alpha peak frequency, iAPF). Концептуально предполагается, что величина iAPF отражает уровень готовности нейрональных сетей к когнитивной деятельности [7, 8]. Некоторые авторы рассматривают iAPF даже в качестве маркера, отражающего общие когнитивные способности или фактор «g» интеллекта [7, 9]. По данным повторных исследований одних и тех же индивидов в возрасте 18–38 лет, iAPF является относительно устойчивым во времени показателем [10]. В более широком контексте iAPF в настоящее время рассматривается в качестве нейрофизиологического эндофенотипа [11], индицирующего способность к эффективной когнитивной

и креативной деятельности [12], а также регуляции эмоций [8, 9, 11]. В литературе существуют единичные сообщения о достоверной ассоциации величины iAPF ЭЭГ с балансом активности мотивационных систем: низких значений iAPF — с преобладанием активности системы избегания/обороны и отрицательных эмоций, высоких — с преобладанием активности системы приближения/положительного подкрепления и положительных эмоций [13–15].

Таким образом, с учетом изложенного выше, частичный блокатор NMDA-рецепторов Xe, изменяя реактивность глутаматергических нейронов и ассоциированных с ними специализированных нейронных сетей мотивационных систем и регуляции аффекта, может оказывать модулирующее влияние на фоновый эмоциональный статус испытуемого. Главная рабочая гипотеза состояла в том, что способность Xe к усилению положительных эмоций будет варьировать в связи с индивидуальными особенностями нейрофизиологического эндофенотипа альфа-активности ЭЭГ — iAPF.

**Цель исследования** — психофизиологический анализ эмоциональной структуры и возможной нейрофизиологической основы тимолептического (т.е. потенциально антидепрессантного) действия блокатора NMDA-рецепторов инертного газа ксенон в субанестетических дозах у здоровых добровольцев.

## Методы

### Дизайн исследования

Настоящее слепое перекрестное (crossover design) плацебоконтролируемое одноцентровое исследование носило пилотный характер, и было предназначено для получения предварительных данных, важных для планирования дальнейших этапов определения трансляционного потенциала Xe, используемого в терапии больных с расстройствами аффективного спектра. В данном перекрестном исследовании каждый испытуемый получил ингаляцию обеих газовых смесей — содержащей и не содержащей Xe — в случайной последовательности, т.е. испытуемые распределялись рандомизированно (согласно таблице случайных чисел, сгенерированной в программе SPSS) для получения в первую очередь газовой смеси с Xe или плацебо. Интервал между визитами составлял 2 нед.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе ГБУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины» г. Новосибирска.

### Продолжительность исследования

Регистрация психометрических и ЭЭГ данных проводилась в течение 5 мес 2015 г.

L.I. Aftanas<sup>1,2</sup>, O.M. Bazanova<sup>1</sup>, A.N. Khabarov<sup>1</sup>, S.M. Pustovoi<sup>1</sup>, I.V. Brack<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

## Placebo-Controlled Study of Xenon Effect on the Emotions and Frequency of the Eeg Alpha-Oscillations

**Background:** A partial blocker of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, the noble gas Xe in sub-anesthetic (25–50%) doses performs its neuroprotective effects on the brain structures functions through binding to glycine site. According to the single studies, Xe reveals the thymoleptic properties, which are reflected in the strengthening of positive emotional activation and a decreasing — negative. The purpose of this placebo-controlled pilot study in healthy volunteers was to evaluate the translational potential of Xe as a possible antidepressant. **Methods:** In placebo-controlled, double-blind study 14 right-handed healthy volunteers (males, right handed) were randomly assigned to 15 min inhalation session either of an admixture of up to a maximum of 25% Xe (25% Xe/30% O<sub>2</sub>/45% N<sub>2</sub>) or placebo (70% N<sub>2</sub>/30% O<sub>2</sub>) for 15 min. The inspiratory Xe concentration was titrated during the first 5 min until 25% was achieved and maintained for 5 min. Across the study, we had recorded, ECG, SGR, and 64-channel EEG. As a neurophysiological index of the experienced emotion intensity changes individual alpha peak frequency (iAPF) shift was studied. Changes in intensity of experiencing ten discrete emotions (surprise, joy, happiness, bliss, awe, fear, sadness, anxiety, anger, disgust) as indexed by visual analog scales (VAS) were recorded in pre- and post Xe and placebo inhalation conditions. The research received approval of the institutional ethics committee. **Results:** Repeated measures ANOVAs of the emotional reactivity [(GAZ 2: Xe, placebo) × CONDITION (2: pre, post) × EMOTION (10)] and of the iAPF [(GAZ 2: Xe, placebo) × CONDITION: 2 (pre, post)] established high significant specific effects of the Xe compared with placebo. The impact of Xe in a sample of examined subjects revealed two types of responses: in one part, an increase in the experiencing positive emotions intensity, accompanied by the rise in iAPF, in the other, insignificant changes in the initial emotional profile with a tendency to decrease in combination with a decrease in iAPF. Thus, in agreement with ad hoc hypothesis, Xe in sub-anesthetic doses induced the enhancement of the positive emotion intensity experience only in those participants who demonstrated the increasing of the iAPF. Correlation and regression analyses revealed a positive correlation of iAPF changes with an intensity of positive emotional activation (increased power of experiencing emotions of joy, happiness, and bliss), as well as the iAPF shift ability to predict the thymoleptic effect of Xe with 74% probability. Additionally, we were able to deduce that individual nature of changes in iAPF and the nature of emotional-reactivity in response to Xe depend on the absolute value of the baseline iAPF. **Conclusions:** We had first established that Xe as a blocker of NMDA receptors in sub-anesthetic doses enhances positive emotional activation (increased intensity of experiencing discrete emotions of joy, happiness, and bliss) in healthy volunteers. The presence or absence of the thymoleptic response to Xe varies due to the individual characteristics of the neurophysiological endophenotype of the EEG alpha activity — iAPF. The obtained data allow us to consider iAPF as a potential neurophysiological endophenotypic predictor of an individual thymoleptic response to Xe in sub-anesthetic doses in the clinic of the affective disorders. To assess the real Xe translational potential, as a clinical thymoleptic and antidepressant agent, it is necessary to perform large-scale placebo-controlled clinical studies in patients with various clinical forms of negative affect pathology.

**Keywords:** xenon; depression; emotions; EEG; individual alpha peak frequency.

**(For citation:** Aftanas LI, Bazanova OM, Khabarov AN, Pustovoi SM, Brack IV. Placebo-controlled study of xenon effect on the emotions and frequency of the EEG alpha-oscillations. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(5):342–350. doi: 10.15690/vramn1158)

**Описание процедуры**

Для активного воздействия использовалась смесь газов, содержащая Хе (25% Хе/30% O<sub>2</sub>/45% N<sub>2</sub>), а для условия плацебо газовая смесь состояла только из азота и кислорода (70% N<sub>2</sub>/30% O<sub>2</sub>). Как видно из представленных составов газовых смесей, часть объема вдыхаемой смеси была заменена на Хе в активном условии и на азот в условии плацебо. С целью исключения влияния кислорода на получаемые эффекты при воздействии активной газовой смеси с Хе и плацебо в обеих смесях концентрация кислорода была одинаковой и составляла 30%. Выбор субанестетической концентрации Хе 25% в нашей работе был основан на результатах модельных исследований насыщения этим газом тканей головного мозга [16], собственных данных предварительных наблюдений, а также единичных публикаций [1] о возможной индукции эффектов положительной эмоциональной активации при этой концентрации.

Во время сеанса в активном условии у каждого испытуемого концентрация Хе увеличивалась в течение 4–5 мин до 25% и удерживалась на данном уровне в течение 5 мин. По окончании этого периода в течение 6 мин выполнялась десатурация Хе. В соответствии с этой же схемой выполнялась ингаляция газовой смеси без Хе (плацебо). Газовая смесь подавалась через стандартную лицевую маску, соединенную трубкой с аппаратом для анестезии. Оборудование было оснащено специальным датчиком, позволяющим измерять концентрации вдыхаемого и выдыхаемого газов. Общее потребление газа составляло 4–8 л/мин. Одновременно у каждого испытуемого выполнялась регистрация многоканальной ЭЭГ до, во время и через 10 мин после прекращения ингаляции газовой смеси. До и после процедуры ингаляции испытуемые заполняли шкалы оценки субъективного эмоционального состояния (рис. 1).

**Исходы исследования**

**Основной исход исследования:** интенсивность переживания дискретных эмоций — удивление, радость, счастье, блаженство, восторг, страх, тревога, отвращение, грусть, гнев до и после ингаляции Хе и плацебо.

**Дополнительные исходы исследования:** реактивность аффективного профиля на вдыхание газовой смеси (Δэмоция, баллы), индивидуальная частота альфа-пика (iAPF) ЭЭГ до и после ингаляции газов, реактивность iAPF на вдыхание газовой смеси (ΔiAPF, Гц), характеризующие дополнительные ожидаемые результаты исследования, позволяющие оценить нейрофизиологические эффекты Хе.

**Методы регистрации исходов**

**Оценка аффективного профиля.** Для оценки интенсивности переживания эмоций использовалась принятая в современной психофизиологии технология зри-

тельных аналоговых шкал [17] с полюсами от «совсем нет» до «очень сильно». Оценивались эмоции удивление, радость, счастье, блаженство, восторг, страх, тревога, отвращение, грусть, гнев. Реактивность аффективного профиля на вдыхание газовой смеси (Δэмоций, баллы) рассчитывалась по формуле:

$$\Delta \text{Э} = \text{Интенсивность переживания дискретной эмоции после ингаляции} - \text{Интенсивность переживания дискретной эмоции до ингаляции.}$$

**Регистрация и анализ ЭЭГ.** Регистрация ЭЭГ (62 канала, 0,08–40 Гц, частота дискретизации 1000 Гц) производилась монополярно с использованием программы BrainProduct Acquisition 1.1 и усилителя QuickAmp (BrainProducts GmbH, Munich, Германия) через модифицированный 64-канальный шлем со встроенными Ag/AgCl электродами (QuickCap, NeuroSoft, Inc., Charlotte, NC, США). Сопротивление электродов во время записи не превышало 5 кΩ, был использован усредненный референт. Анализ данных производился в среде Matlab, EEGLAB Toolbox. К данным ЭЭГ применялся FIR-фильтр с 1–30 Гц. В каждом из периодов до и после ингаляций ЭЭГ регистрировался по 30 сек дважды в условиях закрытых и открытых глаз (ЗГ и ОГ). Коррекция артефактов производилась с использованием анализа независимых компонент (ICA) методом Infomax. Затем в каждом условии для закрытых глаз выделялись по две эпохи по 8 сек с перекрытием 50%, в условиях открытых глаз выделялись эпохи только первых 8 сек после закрытия глаз.

**Определение индивидуальной частоты альфа-пика (iAPF).** Для расчета индивидуальной частоты максимального альфа пика (iAPF) использовались данные, полученные в РОз. В случаях двух спектральных пиков приблизительно с одной амплитудой использовалась процедура сглаживания, основанная на стратегии «shift and multiply» с коэффициентом 5. Реактивность iAPF на вдыхание газовой смеси (ΔiAPF, Гц) рассчитывалась по формуле:

$$\Delta iAPF = iAPF \text{ после ингаляции} - iAPF \text{ до ингаляции.}$$

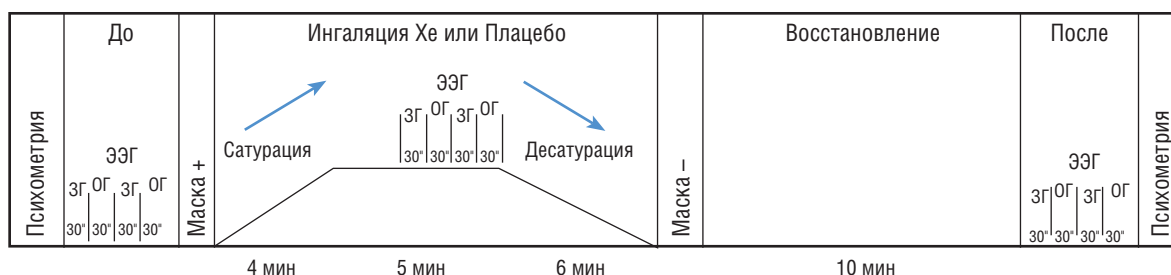
**Этическая экспертиза**

Протокол исследования и информированное согласие участников одобрены Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (Протокол № 5 от 26 мая 2015).

**Статистический анализ**

Статистический анализ проводился с помощью лицензионной программы SPSS, v. 24 (IBM, США). Для

344



**Рис. 1.** Процедура исследования

*Примечание.* Хе — ксенон, «маска+/маска-» — наложение/снятие анестезиологической маски; ЭЭГ — электроэнцефалограмма, ЗГ/ОГ — условия закрытых и открытых глаз.

индивидуальных значений зрительно-аналоговых шкал аффективного профиля проводился 3-факторный дисперсионный анализ (ANOVA) с факторами ГАЗ/2/ (Хе, плацебо) × ВРЕМЯ/2/ (до, после ингаляции) × ЭМОЦИЯ/10/ (Удивление, Радость, Счастье, Блаженство, Восторг, Страх, Тревога, Отвращение, Грусть, Гнев). Индивидуальные показатели iAPF подвергали 2-факторному ANOVA с факторами ГАЗ/2/ (Хе, N) × ВРЕМЯ/2/ (до, после ингаляции). Показатели реактивности ЭЭГ (ΔiAPF) и эмоциональной активации (ΔЭ) анализировали с помощью однофакторного ANOVA по фактору ГАЗ (2: Хе и плацебо). Для контроля нарушений сферичности модели ANOVA применялась поправка Гринхауза–Гейсера, анализ частных различий в получаемых эффектах факторов и их взаимодействий в общих ANOVA проводили с помощью раздельных ANOVA, плановых и множественных сравнений. Эффект размера выборки рассчитывался при помощи “partial eta square” ( $\eta^2$ ). С целью обнаружения значимых сопряжений (при  $p < 0,05$ ) между изменением эмоционального профиля и показателей ЭЭГ в ответ на ингаляцию Хе выполнялся корреляционный анализ Пирсона ( $r$ ). Для оценки предиктивных свойств фоновых значений iAPF, а также показателей ее сдвига (ΔiAPF) на индикаторы эмоциональной активации (ΔЭ) был выполнен множественный пошаговый регрессионный анализ (табл. 1).

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Настоящее двойное слепое плацебоконтролируемое исследование выполнено на 19 здоровых добровольцах (студенты и сотрудники института) в возрасте от 20 до 40 лет ( $26,8 \pm 7,2$  года), отвечающих по результатам диспансеризации следующим критериям: верифициро-

ванный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования.

### Нежелательные явления

Поскольку из 19 обследованных двое участников плохо перенесли дыхание в закрытом контуре после наложения маски и дыхания в анестезиологической маске, а у троих был неполный набор данных, в анализ включены данные только 14 испытуемых.

### Основные результаты исследования

#### Динамика аффективного профиля в ответ на ингаляцию ксенона

ANOVA показателей интенсивности переживания эмоции с факторами ГАЗ/2/ × Время/2/ × Эмоция /10/ установил основной эффект фактора ЭМОЦИЯ [ $F(9, 117) = 21,099$ ;  $p_{G-G} = 0,001$ ], а также взаимодействий факторов ГАЗ × ВРЕМЯ [ $F(1,13) = 5,787$ ;  $p_{G-G} = 0,035$ ] и ГАЗ × ВРЕМЯ × ЭМОЦИЯ [ $F(9,117) = 7,58$ ;  $p_{G-G} = 0,003$ ]. Анализ средних взаимодействий 3-го порядка и данные множественных сравнений свидетельствуют, что ингаляция Хе по сравнению с плацебо приводит к избирательному усилению интенсивности положительных дискретных эмоций радости, счастья и блаженства ( $p \leq 0,021$ ) с тенденцией к снижению отрицательных эмоций, страха, тревоги и грусти ( $p \leq 0,982$ ) (рис. 2).

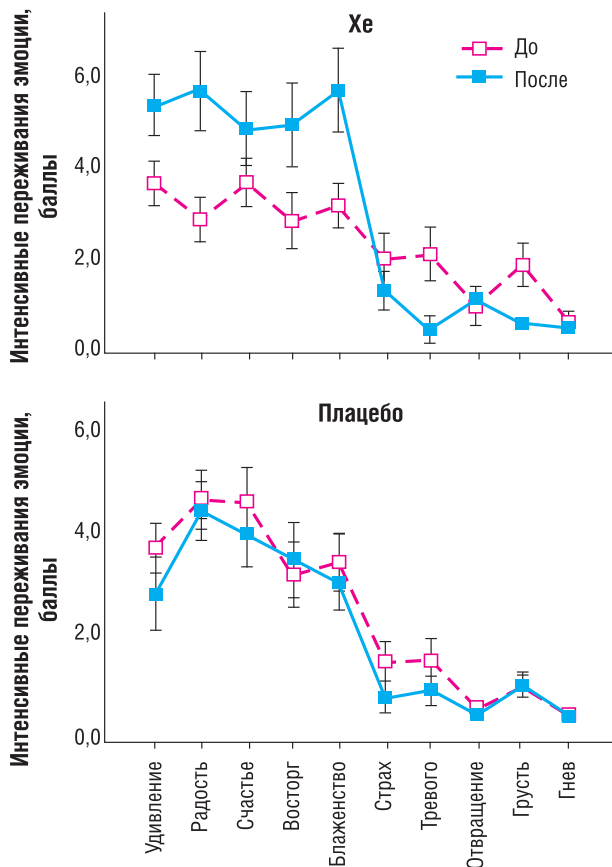
#### Влияние ингаляции ксенона на iAPF

Анализ динамики индивидуальных значений iAPF выявил разнонаправленные эффекты Хе на данный показатель: у одной части испытуемых iAPF увеличились, а у другой — снизились. Для дальнейшего анализа были сформированы подгруппы согласно медиане изменения частоты альфа-пика после ингаляции ксеноном (ΔiAPF), равной 0, 250 Гц: первая группа (iAPF-,  $n = 7$ ) со средним

Таблица 1. Результаты анализа корреляционных взаимоотношений между iAPF\_до, и сдвигом ΔiAPF с изменениями интенсивности переживания позитивных и негативных эмоций

Параметры	Стат. значимость	iAPF до ингаляции Хе	ΔiAPF	Δ радость	Δ счастье	Δ блаженство	Δ страх	Δ тревога	Δ грусть
ΔiAPF	$r$	<b>-0,652*</b>	1						
	$p$	<b>0,021</b>							
Δ радость	$r$	<b>-0,604**</b>	<b>0,813*</b>	1					
	$p$	<b>0,022</b>	<b>0,000</b>						
Δ счастье	$r$	<b>-0,526</b>	<b>0,734*</b>	<b>0,841*</b>	1				
	$p$	<b>0,031</b>	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>					
Δ блаженство	$r$	<b>-0,539**</b>	<b>0,860*</b>	<b>0,901*</b>	<b>0,877*</b>	1			
	$p$	<b>0,048</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>				
Δ страх	$r$	0,232	-0,483	-0,576	-0,440	-0,456	1		
	$p$	0,425	0,055	0,066	0,116	0,102			
Δ тревога	$r$	0,060	<b>-0,663**</b>	-0,328	-0,360	-0,172	<b>0,665*</b>	1	
	$p$	0,839	<b>0,022</b>	0,252	0,206	0,557	<b>0,010</b>		
Δ грусть	$r$	0,497	<b>-0,555**</b>	-0,477	-0,495	-0,488	0,176	0,009	1
	$p$	0,071	<b>0,039</b>	0,084	0,072	0,076	0,546	0,976	

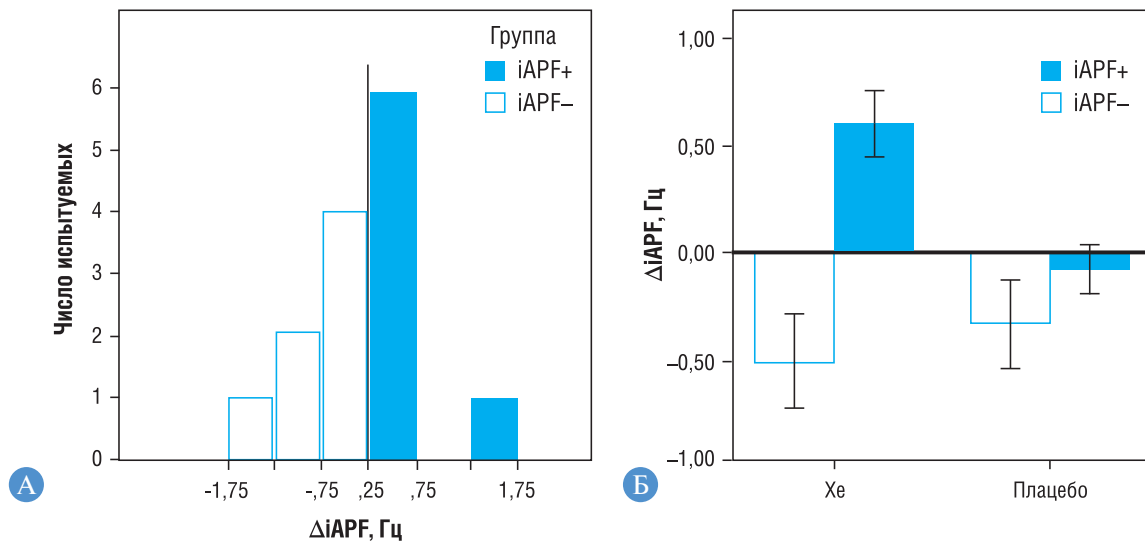
Примечание. \* —  $p < 0,001$ ; \*\* —  $p < 0,050$ . iAPF — частота альфа-пика ЭЭГ; знак «Δ» означает изменение iAPF и дискретных эмоций после ингаляции ксенона. Жирным шрифтом выделены достоверно значимые корреляции



**Рис. 2.** Интенсивность переживания положительных (удивление, счастье, радость, блаженство и восторг) и негативных (страх, тревога, отвращение, грусть и гнев) эмоций до и после вдыхания газовых смесей Хе и плацебо,  $M \pm m$

*Примечание.* Белый цвет и пунктирная линия / черный цвет и сплошная линия — до/после ингаляции газов.

значением  $M\Delta iAPF = -0,458$  Гц и вторая ( $iAPF+$ ,  $n = 7$ ) со средним значением  $M\Delta iAPF = 0,678$  Гц. На рис. 3А представлена гистограмма распределения изменений частоты альфа-пика после ингаляции Хе.



**Рис. 3.** Разделение на группы в соответствии с медианой распределения сдвига частоты альфа-пика ( $\Delta iAPF$ ) в ответ на ингаляцию Хе в исследуемой выборке (А).  $\Delta iAPF$  после ингаляции Хе и плацебо в образованных группах (Б),  $M \pm m$

*Примечание.* Здесь и на рис. 4, 5: белые столбики и квадраты — группа со снижением ( $iAPF-$ ), черные — с повышением ( $iAPF+$ ) частоты альфа-пика после ингаляции Хе.

**Сравнение частоты альфа пика в образованных группах**

ANOVA индивидуальных значений  $iAPF$  с факторами ГРУППА/2/  $\times$  ГАЗ/2/  $\times$  ВРЕМЯ/2/ обнаружил значимое взаимодействие факторов 3-го порядка ГРУППА  $\times$  ВРЕМЯ  $\times$  ГАЗ [ $F(1,26) = 5,64$ ;  $p_{G-G} = 0,034$ ,  $\eta^2 = 0,215$ ]. Анализ общих средних данного взаимодействия свидетельствует о достоверных изменениях  $iAPF$  только в ответ на Хе и только в группе  $iAPF+$  (рис. 3, Б). Об этом свидетельствует значимое взаимодействие факторов ГАЗ/2/  $\times$  ВРЕМЯ/2/ в раздельном ANOVA для данной группы [ $F(1,6) = 8,400$ ;  $p = 0,027$ ,  $\eta^2 = 0,523$ ], множественные сравнения при  $p < 0,001$ .

**Эмоциональная реакция на ингаляцию Хе в группах  $iAPF-$  и  $iAPF+$**

ANOVA интенсивности переживания дискретных эмоций в ответ на Хе с факторами ГРУППА/2/  $\times$  ВРЕМЯ/2/  $\times$  ЭМОЦИЯ/6/ обнаружил значимые эффекты фактора ГРУППА [ $F(1,12) = 13,689$ ;  $p_{G-G} = 0,003$ ,  $\eta^2 = 0,545$ ] и взаимодействие факторов ГРУППА  $\times$  ЭМОЦИЯ [ $F(5,60) = 5,79$ ;  $p_{G-G} = 0,029$ ,  $\eta^2 = 0,326$ ] и ГРУППА  $\times$  ВРЕМЯ  $\times$  ЭМОЦИЯ [ $F(5,60) = 15,67$ ;  $p_{G-G} = 0,002$ ,  $\eta^2 = 0,566$ ]. Анализ множественных сравнений средних последнего взаимодействия свидетельствует об отсутствии различий в эмоциональном профиле групп до ингаляции (при  $p = 0,679$ ), значимом увеличении интенсивности переживания положительных эмоций (радость, счастье, и блаженство) (при  $p \leq 0,016$ ) наряду с тенденцией к снижению интенсивности переживания негативных эмоций в группе  $iAPF+$  (при  $p \leq 0,067$ ) и отсутствии значимых изменений в аффективном профиле в группе  $iAPF-$  (все  $p \geq 0,095$ ) (рис. 4).

**Корреляционный и регрессионный анализ**

Результаты анализа корреляционных взаимоотношений между исследуемыми зависимыми переменными представлены в табл. 1 и на рис. 5. Прежде всего установлена негативная корреляция между фоновыми показателями  $iAPF$  и ее сдвигом ( $\Delta iAPF$ ) в ответ на Хе, а также показателями положительной эмоциональной активации (дискретные эмоции радости, счастья и блаженства) (см.

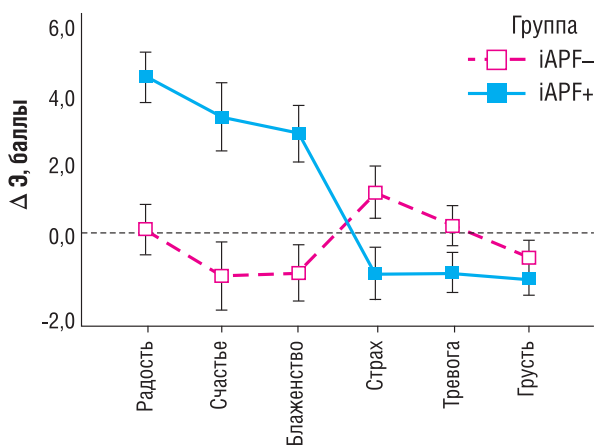


Рис. 4. Изменение интенсивности переживания дискретной эмоции (ΔЭ) после ингаляции Хе в образованных группах, M±m

табл. 2, столбец 1). В то же время сдвиг частоты (ΔiAPF) на Хе достоверно коррелировал с изменением эмоциональной активации: положительно — с интенсивностью переживания позитивных эмоций (радость, счастье и блаженство), отрицательно — с интенсивностью переживания негативных эмоций (страх и грусть) (см. табл. 1, рис. 5).

Для оценки предиктивных свойств фоновых значений iAPF, а также показателей ее сдвига (ΔiAPF) на индикаторы эмоциональной активации был выполнен множественный пошаговый регрессионный анализ (см. табл. 1). В табл. 2 представлены результаты множественного пошагового регрессионного анализа вклада в прогнозирование динамики эмоциональной активации следую-

щих переменных: iAPF в исходном состоянии (iAPF\_до) и после ингаляции Хе (iAPF\_после), а также индикатор сдвига частоты (ΔiAPF) на Хе. Коэффициенты множественной корреляции (r<sup>2</sup>) свидетельствуют о том, что процент дисперсии в величине изменения положительной эмоции после ингаляции Хе объясняется отдельно ΔiAPF с вероятностью 74%, а совместно с величинами iAPF\_до и iAPF\_после — на 85%. Дисперсия изменения негативного аффекта предсказывается снижением iAPF с вероятностью 64% (см. табл. 1).

Таким образом, установлена зависимость направленности и характера индивидуальной эмоциональной реакции испытуемых на Хе от абсолютной величины фоновой iAPF ЭЭГ: низкие фоновые значения iAPF ассоциировались со способностью к ее увеличению в сочетании с одновременным усилением положительной эмоциональной активации, в то время как высокие — со снижением iAPF и отсутствием значимых изменений фонового эмоционального статуса.

### Обсуждение

#### Резюме основного результата исследования

Данные динамики изменений фонового эмоционального состояния и iAPF в ответ на ингаляцию субанестетических доз Хе свидетельствуют о неоднородности индивидуальных реакций в исследуемой группе добровольцев. У одной части испытуемых Хе вызывал выраженное и достоверное увеличение интенсивности переживания положительных эмоций, сопровождающееся ростом iAPF, у другой — незначимые изменения исходного эмоционального фона в сочетании со снижением iAPF.

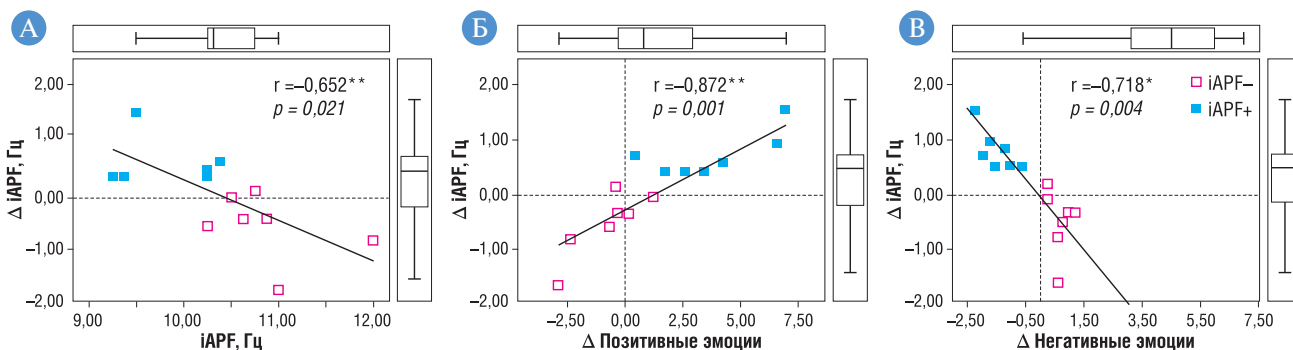


Рис. 5. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между сдвигом частоты альфа-пика (ΔiAPF) и значениями iAPF до ингаляции Хе (А), усредненной реактивностью переживания (Δ) положительных (Б) и Δ-негативных (В) эмоций после ингаляции Хе

Таблица 2. Множественный линейный пошаговый регрессионный анализ частоты альфа-пика (iAPF) до и после изменений ΔiAPF в ответ на ингаляцию ксенона как независимых предикторов изменений интенсивности переживания положительных и отрицательных эмоций после ингаляции ксенона

Зависимые переменные	Шаг	Независимые переменные	b	r <sub>partial</sub>	adjustedR <sup>2</sup>	F	p
Δ положительных эмоций	1	ΔiAPF	0,872	0,760	0,740	36,016	0,001
		ΔiAPF	0,875	0,634			
	2	iAPF_до	-22,86	-0,627	0,853	27,996	0,001
		iAPF_после	23,32	-0,389			
Δ отрицательных эмоций	1	ΔiAPF	0,818	0,669	0,642	24,290	0,001

Примечание: iAPF — частота альфа-пика; знак «Δ» означает изменение iAPF и дискретных эмоций после ингаляции ксенона; b коэффициенты регрессии соответствующих независимых членов; r<sub>partial</sub> — частные коэффициенты корреляции; adjusted R<sup>2</sup> — доля дисперсии зависимой переменной (скорректированные прогнозируемые значения); F — инкрементальный F-тест изменения R<sup>2</sup> регрессионной модели.

**Обсуждение основного результата исследования**

В соответствии с основной рабочей гипотезой полученные нами данные свидетельствуют о способности Хе сдвигать спектр эмоционального реагирования в сторону положительных эмоций, что хорошо согласуется с многочисленными пока исследованиями анксиолитических и антидепрессантных свойств данного газа. Так, на анимальной модели посттравматического стрессового расстройства установлено, что ингаляция газовой смеси, содержащей 20–25% ксенона, уже через 10 мин снижала на 1 ч уровень страха, оцениваемого по реакции замирания [4]. В исследованиях на человеке 5-минутная ингаляция смеси Хе/О<sub>2</sub> с 33% концентрацией Хе вызывала у подавляющего большинства испытуемых положительное эмоциональное состояние: 14 из 18 человек испытывали эйфорию и 4 — дисфорию (умеренную — 3, выраженную — 1), причем последняя была обусловлена низкой толерантностью к увеличенному дыхательному сопротивлению в контуре наркозного аппарата, а не составом газовой смеси [3]. В клинической работе на 120 пациентах наркологического профиля продемонстрирована способность Хе уменьшать клинические проявления негативного аффекта [6]. Наконец, в недавнем пилотном исследовании мы продемонстрировали способность Хе оказывать антидепрессантный эффект у пациентов с большим депрессивным расстройством [5].

В настоящем исследовании необходимо также обратить внимание на характер активированных дискретных положительных эмоций (счастье, радость и блаженство) в структуре спектра эмоциональной активации в ответ на Хе. Супрессия именно этих эмоций при расстройствах депрессивного круга свидетельствует о неблагоприятной динамике аффективного психопатологического процесса в связи формированием ангедонии и искаженной представленности собственного Я в дефолт-системе головного мозга [18].

Другой важный результат работы заключается в том, что способность Хе усиливать положительную эмоциональную активацию, в соответствии с нашей ad hoc-гипотезой, связана с нейрофизиологическим эндофенотипом iAPF ЭЭГ, отражающим базовую характеристику альфа-осцилляторной активности головного мозга. Установлена зависимость индивидуального ответа испытуемых на Хе от абсолютной величины iAPF ЭЭГ. Оказалось, что низкие фоновые значения iAPF ассоциируются со способностью к ее увеличению в сочетании с одновременным усилением положительной эмоциональной активации, в то время как высокие — со снижением iAPF и отсутствием значимых изменений фонового эмоционального статуса. Это согласуется с литературными сведениями о меньшей положительной, обусловленной, по-видимому, феноменом нейронального «неответа» на действие Хе [8] реактивности iAPF у испытуемых с ее высокими фоновыми значениями в ответ на когнитивные [7], эмоциональные [11, 13] и нейротерапевтические воздействия [19, 20].

Как было отмечено выше, фоновый уровень iAPF, оцениваемый в состоянии физиологического покоя, характеризует данный показатель как устойчивый во времени (trait-dependent) нейрофизиологический эндофенотип, индицирующий predisposition нейрональных сетей к когнитивной и креативной деятельности [12, 21], а также регуляции эмоций [11, 13]. На клеточном уровне в основе iAPF ЭЭГ лежат генетически детерминированные особенности структурной организации нейрональных кальциевых каналов [22–24], активность которых

наряду с изменениями в кортикально-таламических взаимодействиях влияет на значения частоты альфа осцилляций [24, 25]. В то же время изменение iAPF или ΔiAPF представляет собой один из важных механизмов оперативного (state-dependent) контроля осцилляторными системами мозга текущей нейровегетативной активности, когнитивной деятельности, эмоций и поведения и зависит от исходного уровня iAPF [8, 19, 26]. Гипотетически, на молекулярно-клеточном уровне сценарий оперативного увеличения iAPF блоком NMDA-рецепторов Хе основан на вызываемом данным агентом снижении накопления Ca<sup>2+</sup> в теле нейрона [27], что приводит к уменьшению интервала между потенциалами действия и, соответственно, к увеличению частоты осцилляций кальциевого тока, которая прямо коррелирует с частотой альфа-осцилляций ЭЭГ [22]. В результате — происходит увеличение iAPF [21–23].

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о значимой прямой взаимосвязи вызванного Хе увеличения iAPF и ростом интенсивности переживания положительных эмоций (радости, счастья и блаженства), а по данным регрессионного анализа данное увеличение является наиболее значимым предиктором успешности индукции положительной эмоциональной активации. В более ранних работах о связи iAPF ЭЭГ с эмоциональной реактивностью было показано, что актуализация в воображении и переживание эмоций грусти и страха сопровождается снижением iAPF, а радости — ее увеличением [13]. При этом значения iAPF варьируют в связи с изменениями эмоционально-когнитивного статуса в условиях медитативной практики [14], частичной блокады активности NMDA-рецепторов кетаминном [15]. В системном исследовании на большой выборке испытуемых нами ранее обнаружена положительная ассоциация высоких значений iAPF с повышенной активностью мотивационной системы приближения/положительного подкрепления, отражающейся в преобладании проактивных стратегий справляться с угрозой над избегающими, парасимпатических влияний над симпатическими в нейровегетативном контуре регуляции, большей доступностью следов памяти на недавние положительные переживания, чем на негативные [11].

Установленная в настоящем исследовании способность iAPF к прогнозированию тимолоптического ответа на Хе в виде сдвига фонового индивидуального эмоционального профиля в сторону усиления положительной эмоциональной активации расширяют доказательную базу существующих представлений об ассоциации величины iAPF ЭЭГ с характером эмоционального реагирования [11, 13].

**Ограничения исследования**

Ограничением исследования являются его пилотный характер и ограниченная выборка только здоровых добровольцев. Необходимо выполнить масштабное плацебоконтролируемое клиническое исследование на пациентах с различными клиническими формами патологии негативного аффекта для оценки реального трансляционного потенциала Хе как клинического тимолоптика и антидепрессанта.

**Заключение**

Таким образом, в плацебоконтролируемом исследовании на здоровых испытуемых впервые установлено, что газ ксенон в субанестетических дозах способен усили-

вать положительную эмоциональную активацию, сдвигая спектр эмоционального реагирования в сторону дискретных положительных эмоций радости, счастья и блаженства; наличие или отсутствие тимолептического ответа на Хе варьирует в связи с индивидуальными особенностями нейрофизиологического эндотипа альфа-активности ЭЭГ — iAPF. Полученные данные позволяют рассматривать iAPF в качестве потенциального нейрофизиологического эндотипического предиктора индивидуального тимолептического ответа на ксенон в субанестетических дозах в клинике аффективных состояний.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке Российского научного

фонда (грант РФФИ № 6-15-00128) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 19-013-00317а).

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов:** Афтанас Л.И. — общее руководство исследованием, постановка задачи, дизайн эксперимента, анализ данных и написание статьи; Базанова О.М. — литературный обзор, анализ ЭЭГ-данных и написание статьи; Хабаров А.Н., Брак И.В. — участие в разработке дизайна эксперимента, проведение процедуры и анестезиологический контроль ингаляции газов, регистрация ЭЭГ; Пустовойт С.М. — участие в анализе ЭЭГ и оформлении статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

- Esencan E, Yuksel S, Tosun YB, et al. XENON in medical area: emphasis on neuroprotection in hypoxia and anesthesia. *Med Gas Res.* 2013;3(1):4. doi: 10.1186/2045-9912-3-4.
- Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* 2017;22(6):900–909. doi: 10.1038/mp.2016.60.
- Holl K, Samii M, Gaab MR, et al. EEG changes during five minutes of inhalation of a 33% xenon-O<sub>2</sub> mixture. *Neurosurg Rev.* 1987;10(4):309–310. doi: 10.1007/BF017819575.
- Meloni EG, Gillis TE, Manoukian J, Kaufman MJ. Xenon impairs reconsolidation of fear memories in a rat model of post-traumatic stress disorder (PTSD). *PLoS One.* 2014;9(8):e106189. doi: 10.1371/journal.pone.0106189.
- Aftanas L, Akhmetova O, Brack I, et al. Xenon in sub-anesthetic doses for treatment of major depression: a proof-of-concept placebo-controlled pilot study. *Biological Psychiatry.* 2017;81(10):319–320. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.02.854.
- Цыганков Б.Д., Шамов С.А., Рыхлецкий П.З., Давлетов Л.А. Возможности применения ксенона в комплексной терапии психопатологических расстройств у больных наркологического профиля // *Российский медицинский журнал.* — 2013. — №4. — С. 11–14. [Tzigankov BD, Shamov SA, Rykhletskiy PZ, Davletov LA. The possibilities of Xenon application in complex therapy of psycho-pathologic disorders in patients of narcologic profile. *Russian medical journal.* 2013;(4):11–14. (In Russ).]
- Angelakis E, Lubar JF, Stathopoulou S. Electroencephalographic peak alpha frequency correlates of cognitive traits. *Neurosci Lett.* 2004;371(1):60–63. doi: 10.1016/j.neulet.2004.08.041.
- Mierau A, Klimesch W, Lefebvre J. State-dependent alpha peak frequency shifts: Experimental evidence, potential mechanisms and functional implications. *Neuroscience.* 2017;360:146–154. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.037.
- Grandy TH, Werkle-Bergner M, Chicherio C, et al. Individual alpha peak frequency is related to latent factors of general cognitive abilities. *Neuroimage.* 2013;79:10–18. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.059.
- Базанова О.М. Вариабельность и воспроизводимость индивидуальной частоты альфа-ритма ЭЭГ в зависимости от экспериментальных условий // *Журнал высшей нервной деятель-*
- ности им. И.П. Павлова.* — 2011. — Т.61. — №1. — С. 102–111. [Bazanova OM. Variabel'nost' i vosproizvodimost' individual'noy chastoty al'fa-ritma EEG v zavisimosti ot eksperimental'nykh usloviy. *Zh Vyssh Nerv Deiat im I P Pavlova.* 2011;61(1):102–111. (In Russ).]
- Афтанас Л.И., Тумялис А.В. Индивидуальная частота альфа-осцилляций ЭЭГ как нейрофизиологический эндотип эмоциональных predispozitsiy // *Вестник РАМН.* — 2013. — Т.68. — №12. — С. 69–79. [Aftanas LI, Tumialis AV. Individual alpha frequency EEG as neurophysiological endophenotype of affective predispositions. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2013;68(12):69–79. (In Russ).]
- Bazanova OM, Aftanas LI. Individual measures of electroencephalogram alpha activity and non-verbal creativity. *Neurosci Behav Physiol.* 2008;38(3):227–235. doi: 10.1007/s11055-008-0034-y.
- Kostyunina MB, Kulikov MA. Frequency characteristics of EEG spectra in the emotions. *Neurosci Behav Physiol.* 1996;26(4):340–343. doi: 10.1007/bf02359037.
- Saggar M, King BG, Zanesco AP, et al. Intensive training induces longitudinal changes in meditation state-related EEG oscillatory activity. *Front Hum Neurosci.* 2012;6:256. doi: 10.3389/fnhum.2012.00256.
- Tsuda N, Hayashi K, Hagihira S, Sawa T. Ketamine, an NMDA-antagonist, increases the oscillatory frequencies of alpha-peaks on the electroencephalographic power spectrum. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(4):472–481. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01246.x.
- Peled S, Jolesz FA, Tseng CH, et al. Determinants of tissue delivery for 129Xe magnetic resonance in humans. *Magn Reson Med.* 1996;36(3):340–344. doi: 10.1002/mrm.1910360303.
- Aftanas LI, Reva NV, Savotina LN, Makhnev VP. Neurophysiological correlates of induced discrete emotions in humans: an individually oriented analysis. *Neurosci Behav Physiol.* 2006;36(2):119–130. doi: 10.1007/s11055-005-0170-6.
- Tugade MM, Shiota MN, Kirby LD. *Handbook of positive emotions.* New York, NY: Guilford Press; 2014. 527 p.
- Arns M, Gordon E, Boutros NN. EEG abnormalities are associated with poorer depressive symptom outcomes with escitalopram and venlafaxine-xr, but not sertraline: results from the multicenter randomized iSPOT-D study. *Clin EEG Neurosci.* 2017;48(1):33–40. doi: 10.1177/1550059415621435.



20. Bazanova OM, Mernaya EM, Shtark MB. Biofeedback in psychomotor training. Electrophysiological basis. *Neurosci Behav Physiol.* 2009;39(5):437–447. doi: 10.1007/s11055-009-9157-z.
21. Haegens S, Cousijn H, Wallis G, et al. Inter- and intra-individual variability in alpha peak frequency. *Neuroimage.* 2014;92:46–55. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.01.049.
22. Lopes da Silva F. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;79(2):81–93. doi: 10.1016/0013-4694(91)90044-5.
23. Berridge MJ. Neuronal calcium signaling. *Neuron.* 1998;21(1):13–26. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80510-3.
24. Cain SM, Snutch TP. T-type calcium channels in burst-firing, network synchrony, and epilepsy. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1828(7):1572–1578. doi: 10.1016/j.bbame.2012.07.028.
25. Destexhe A, Sejnowski TJ. Interactions between membrane conductance underlying thalamocortical slow-wave oscillations. *Physiol Rev.* 2003; 83(4):1401–1453. doi: 10.1152/physrev.00012.2003.
26. Bazanova OM, Vernon D. Interpreting EEG alpha activity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;44:94–110. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.05.007.
27. Hardingham G.E., Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010;11(10):682–696. doi: 10.1038/nrn2911

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**\*Базанова Ольга Михайловна**, д.б.н. [*Olga M. Bazanova*, PhD]; **адрес:** 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 4 [**address:** 4, Timakova street, 630117 Novosibirsk, Russia], **e-mail:** bazanovaom@physiol.ru, **SPIN-код:** 9237-2027, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7977-8100>

**Афтанас Любомир Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Lyubomir I. Aftanas*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** liaftanas@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

**Хабаров Александр Николаевич** [*Alexandr N. Khabarov*]; **e-mail:** alexx\_doc@mail.ru, **SPIN-код:** 9831-1368, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7699-8335>

**Пустовойт Светлана Марковна** [*Svetlana M. Pustovoi*]; **e-mail:** kvurts@gmail.com, **SPIN-код:** 5509-8588, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1239-904X>

**Брак Иван Викторович** [*Ivan V. Brack*]; **e-mail:** brack@physiol.ru, **SPIN-код:** 6791-7686, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5146-0096>