

УДК 616.895.4:[616.831-073.7:519.722]+159.9.072-053.66

Критерии («маркеры») депрессии у подростков на основе оценки состояния нейродинамики методами нелинейного анализа ЭЭГ и корреляции со шкалой CDRS-R

О. Ю. Майоров^{1,2}, Е. А. Михайлова¹, О. Я. Михальчук^{1,2}, М. Л. Кочина², И. В. Редька²
А. Б. Прогнимак², Т. Н. Матковская¹, Д. А. Мителёв¹

¹ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», Харьков
²Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Резюме

Введение. Проблема профилактики, диагностики и лечения различных типов депрессий у детей и подростков является актуальной. Исследование направлено на поиск объективных информативных биологических «маркеров», отражающих изменения, характерные для депрессии, среди которых ведущая роль принадлежит оценке параметров активности центральной нервной системы.

Контингент обследованных. Методы исследования. 1. Обследовано 52 пациента (35 девочек ($12,7 \pm 1,2$) лет и 17 мальчиков ($14,0 \pm 1,3$) лет, у которых диагностирована депрессия. 2. Оценки депрессии по шкале CDRS-R. 3. Регистрация ЭЭГ. 4. Анализ ЭЭГ — система кЭЭГ *NeuroResearcher®InnovationSuite* (Институт Ми&Т, Украина). Вычислялась энтропия Колмогорова-Синяя (эКС). 5. Статистический анализ. Достоверность различий определялась непараметрическими методами (программы STATISTICA 13.3, Microsoft Excel 2019).

Результаты. Установлен диапазон значений эКС у депрессивных подростков обоего пола в симметричных областях головного мозга в состоянии спокойного бодрствования и при интеллектуальной нагрузке. Сравнение средних величин эКС в этих состояниях отличий не выявило, что может свидетельствовать о снижении способности к адаптации. Выявлены гендерные отличия параметра эКС. В исследуемых состояниях величина эКС у мальчиков была больше, чем у девочек. Более высокий уровень эКС у мальчиков-подростков указывает на более высокие адаптационные способности по сравнению с девочками-подростками этой возрастной группы. Предложен нормированный показатель «коэффициент выраженности признаков депрессии» (КВПД). Выявлена связь между отдельными признаками депрессии по шкале CDRS-R и оценкой состояния нейродинамики по эКС. Выявлены отведения ЭЭГ, связанные с определенными признаками депрессии.

Заключение. Выявление связи между уровнем эКС и признаками депрессии может способствовать более точному диагностированию, выбору таргетной терапии и оценке эффективности лечения.

Ключевые слова: депрессия; кЭЭГ; нелинейный анализ; энтропия Колмогорова–Синяя

ISSN 1812-7231 *Клінінформат. і Телемед.* 2019, т. 14, вип. 15, сс. 35–45. <https://doi.org/10.31071/kit2019.15.02>

1. Введение

В настоящее время проблема профилактики, диагностики и лечения аффективных расстройств, в частности, различных типов депрессий, является весьма актуальной. Об этом убедительно свидетельствуют данные ВОЗ об увеличении распространенности и частоты этих заболеваний в мире. Повсеместно наблюдается наступление «века меланхолии», омоложение этого психического заболевания, которое наблюдается и у детей, начиная с младшего возраста [1].

Многочисленные лабораторные и инструментальные исследования направлены на поиск объективных информативных биологических «маркеров», отражающих изменения, характерные для этих психических расстройств.

Среди этих «маркеров» ведущая роль принадлежит оценке физиологических параметров активности центральной нервной системы.

Хотя не вызывает сомнения, что в основе депрессивных расстройств важная роль принадлежит нарушениям функциональной активности медиаторных систем, однако, наибольшее значение, по-видимому, может иметь неспособность координировать и регулировать их работу [2].

В литературе имеются многочисленные результаты нейробиологических исследований аффективных и тревожных расстройств. Одним из распространенных симптомов депрессии являются нарушения сна. При исследовании ЭЭГ во время сна у больных с депрессией можно выявить укорочение фазы медленного сна, короткий латентный период быстрого сна и повышение его удельного веса [3]. Показано расширение боковых желудочков мозга человека, что интерпретируется как атрофия гиппокампа [4].

Эта симптоматика указывает на вовлечение в патогенез гиппокампа, ядер ретикулярной формации ствола, моста и среднего мозга — лимбико-ретикулярного комплекса [5]. Хотя нужно признать, что эта симптоматика может проявляться и при других психических расстройствах.

Следует отметить, что в литературе широко распространено мнение о том, что нейробиологическое происхождение депрессии не вполне понятно [6].

Выявление связи между симптомами и патофизиологией депрессии может способствовать более точному и значимому диагностированию, которое имело бы большее прогностическое значение [7].

Не вызывает сомнения тот факт, что изменения на нейроанатомическом уровне, в нейроэндокринных и медиаторных

системах находят отражение в ЭЭГ. У больных депрессией извращается присущий норме градиент изменений частотного спектра ЭЭГ в течение дня [8], что, по мнению авторов, соответствует субъективно более тяжелому состоянию больных в утренние часы. Угнетение α -ритма интерпретируется как дефицит торможения при депрессии [9]. На основании топографического картирования ЭЭГ была сделана попытка выделить 3 типа ЭЭГ паттернов, характерных для разных типов депрессий. Показано повышение индексов α ритма, у больных с большой депрессией, десинхронизация ЭЭГ при дистимических расстройствах, «необычная» ЭЭГ, отмечалась при аффективных расстройствах «органической» природы [10], описаны и другие типы ЭЭГ [11]. Есть данные об увеличении синхронизации работы определенных областей мозга в α -диапазоне [12, 13].

Было проведено исследование спектральной мощности у пациентов на ранних стадиях депрессии в состоянии спокойного бодрствования при открытых и закрытых глазах. Установлено значительное увеличение спектральной мощности в θ - (4–7,5 Гц), α - (7,5–14 Гц), и β - (14–20 Гц) частотных диапазонах. Эти изменения были обнаружены в париетальных и затылочных отведениях в обоих состояниях. Авторы интерпретируют эти результаты, как снижение корковой активности (увеличение спектральной мощности медленных волн (θ , α), и отражение беспокойства (увеличение спектральной мощности быстрых (β), волн, которое, по-видимому, играет важную роль на начальных стадиях депрессивного состояния [14].

Однако результаты этих исследований показывают незначительный прогресс в этой области для диагностики и понимания патогенеза депрессии.

Для поиска новых «маркеров» депрессии большое значение имеет появление концепции «динамического заболевания». Была выдвинута гипотеза о сопутствующей вариации между настроением и динамикой мозга. Динамическое заболевание [15] представляет собой патологическое состояние, связанное с динамическими изменениями в функционировании физиологической системы [15–17]. В частности, при большой депрессии динамика мозга восстанавливается в направлении здоровых характеристик после клинической ремиссии первого эпизода депрессии [18].

Для изучения «динамического заболевания» хорошей моделью явились биполярные расстройства. В 48-часовом цикле маниакально-депрессивного расстройства чередование фаз происходит каждый день, тогда как обычное течение болезни колеблется от нескольких месяцев до лет [19]. Эти короткие временные колебания позволяют изучать влияние изменения настроения на динамику ЭЭГ. На этой модели было показано, что улучшение депрессивного настроения во время лечения было связано с сопутствующими изменениями динамики мозга. В этих исследованиях использовался нелинейный анализ ЭЭГ для выявления изменений в динамике мозга. Было показано взаимосвязь между настроением и динамикой мозга у пациента с 48-часовым циклическим маниакально-депрессивным расстройством [20].

Развитие методов количественной ЭЭГ (qEEG) стимулировало поиск новых вторичных показателей ЭЭГ — объективных «маркеров» депрессивного состояния.

В последние годы возможности вычислительной техники позволили реализовать мощные математические методы для анализа ЭЭГ и создать на их основе новые диагностические технологии. Это применение методов нелинейной динамики (детерминистского хаоса) для анализа ЭЭГ. В литературе можно встретить единичные работы по исследованию нелинейных характеристик ЭЭГ у детей и подростков [21–27].

Нами модифицированы и разработаны некоторые методики анализа ЭЭГ методами детерминистского хаоса и проведены исследования различных контингентов детей, подростков,

взрослых здоровых и больных [28–37]. Эти методы позволяют выявить тонкие функциональные нарушения нейродинамики систем мозга, обеспечивающих интегративную деятельность здорового и больного мозга.

2. Контингент обследованных. Методы исследования

2.1. Контингент обследованных

Проведено ЭЭГ обследование 52 пациентов (35 девочек и 17 мальчиков в период полового созревания), у которых была диагностирована депрессия. Средний возраст девочек составил ($12,7 \pm 1,2$) лет в диапазоне от 11 до 15 лет. Средний возраст мальчиков составил ($14,0 \pm 1,3$) лет в диапазоне от 12 до 16 лет.

Обследование проводилось в отделении детской психиатрии и в лаборатории функциональной диагностики ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» (клиническая база кафедры Клинической информатики и ИТ в управлении здравоохранением ХМАПО МЗ Украины).

2.2. Методы исследования

Был разработан унифицированный протокол обследования, который включал в себя следующие методики:

2.2.1. Психологическое исследование

Использовался тест оценки депрессии по шкале CDRS-R (Children's Depressive Rating Scale Revised) больных подростков обоего пола [38]. Шкала оценки депрессии у детей, пересмотренная версия (CDRS-R), представляет собой надежную для клиницистов шкалу оценки, которая выявляет депрессивного ребенка. Суммарный балл CDRS-R, по-видимому, обеспечивает лучшую оценку депрессивной симптоматики, чем клиническое впечатление. Связь суммы CDRS-R с глобальными клиническими оценками депрессии указывает на то, что шкала измеряет тяжесть депрессии, что и является ее основным предназначением. Шкала не зависит от возраста ребенка, и содержание элементов, сгруппированных как настроение, соматическое, субъективное и поведение, все показывает хорошую корреляцию с депрессией. Было показано, что CDRS-R полезен в различных условиях, что позволяет предположить, что он полезен как при первичной, так и при вторичной депрессии [38].

2.2.2. Инструментальные методы исследования

2.2.2.1. Запись клинической ЭЭГ

Регистрировалась ЭЭГ. Запись проводилась с закрытыми глазами. Энцефалографическая сессия состояла из нескольких событий: 1. Фоновые записи в состоянии спокойного бодрствования при отсутствии света и других посторонних раздражителей. Каждая запись продолжалась в течение 150 с. Пробы на открывание и закрывание глаз в течение 150 секунд (30 с до открывания глаз, 40–60 с открытыми глазами, остальное время с закрытыми глазами). 2. Функциональная нагрузка, предназначенная для выполнения последовательных ментальных операций и вызывающая легкое интеллектуальное напряжение (обратный счет в уме). Запись продолжалась в течение 150 с.

ЭЭГ регистрировалась монополярно с референтным «усредненным» электродом с симметричных областей

полушарий. Электроды накладывались по системе 10–20. Для регистрации ЭЭГ использовался 24-х канальный электроэнцефалограф фирмы «DX-системы» (Украина).

Для нелинейного анализа ЭЭГ выбирались безартефактные стационарные участки ЭЭГ длительностью 35–40 с. В состоянии «спокойного бодрствования» (как правило, Фон 2). Исследование детей в состоянии относительно спокойного бодрствования позволяет оценить состояние нейродинамики в различных областях полушарий в то время, когда они не вовлечены в решение какой-либо конкретной задачи. Это даёт возможность объективно оценить их состояние у здоровых испытуемых и у субъектов с симптомами депрессии.

Для анализа обратного счета в уме выбирался участок, лежащий максимально близко к концу записи. Эта ментальная нагрузка позволяла оценить особенности нейродинамики в условиях напряженной интегративной деятельности.

2.2.2.2. Анализ ЭЭГ

Анализ ЭЭГ осуществлялся с помощью системы компьютерной ЭЭГ *NeuroResearcher®InnovationSuite* (Институт Ми&Т, Украина). Проводился нелинейный анализ (детерминистский хаос) ЭЭГ (модуль *NeuroResearcher-Chaos® (Multi-Dimensional Non-Linear Analysis)*). Вычислялась энтропия Колмогорова–Синяя (эКС).

2.2.2.3. Статистический анализ

Для статистического анализа использовались программы STATISTICA 13.3, Microsoft Excel 2019. Для оценки достоверности различий применялись непараметрические методы: для независимых выборок – критерий «U» Mann–Whitney–Wilcoxon, для сравнения парных выборок – критерий Wilcoxon [42].

3. Результаты

Энтропия Колмогорова–Синяя – один из ключевых параметров, характеризующих детерминированный хаос в ЭЭГ. Положительная, конечная энтропия Колмогорова–Синяя (ее еще называют динамическая энтропия [15]), позволяет оценить количество информации, которое необходимо для прогноза поведения динамической системы.

Для оценки энтропии Колмогорова–Синяя (эКС) на подготовительном этапе было проведено вычисление параметров «Delay» на основе восстановленных странных аттракторов [43], проведена оценка корреляционной размерности («Correlation Dimension») и размерностей вложения («Embedding Dimension»).

Энтропия Колмогорова–Синяя (эКС) вычислялась на основании спектра показателей Ляпунова и определялась как усредненная по фазовому пространству сумма положительных показателей Ляпунова S_m . Для хаотических аттракторов эКС положительна, это критерий хаоса [44, 45].

3.1. Значения энтропии Колмогорова–Синяя у больных депрессией подростков обоего пола в состоянии спокойного бодрствования и во время ментальной нагрузки (обратный счет в уме)

Были проведены сравнения средних значений эКС между группами мальчиков-подростков и девочек-подростков в двух режимах исследования.

Табл. 1. Средние значения энтропии Колмогорова–Синяя в симметричных отведениях правого и левого полушарий у больных депрессией подростков обоего пола в состоянии спокойного бодрствования.

Отведение ЭЭГ	Мальчики (n=17)				Девочки (n=35)			
	Фон				Фон			
	M	min	Max	σ	M	min	max	σ
Fp1	2,9	1,33	4,44	0,6	2,5	1,17	3,87	0,7
Fp2	2,6	1,43	4,49	0,8	2,5	1,12	4,93	0,8
F3	2,5	1,68	3,82	0,7	2,1	1,52	2,92	0,4
F4	2,6	1,81	3,47	0,5	2,2	1,05	4,08	0,6
F7	2,5	1,58	3,71	0,5	2,3	1,52	3,95	0,5
F8	2,4	1,70	3,37	0,5	2,2	0,63	4,22	0,6
T3	2,4	1,59	3,12	0,5	2,1	1,49	4,16	0,5
T4	2,4	1,42	4,82	0,8	2,1	1,06	4,31	0,6
T5	2,5	1,74	3,97	0,7	2,2	1,52	3,08	0,4
T6	2,5	1,30	3,34	0,5	2,3	0,57	5,22	0,7
C3	2,2	1,69	2,83	0,3	2,2	1,50	4,16	0,6
C4	2,7	1,79	5,00	0,7	2,3	1,50	3,82	0,6
P3	2,7	1,72	4,03	0,6	2,3	0,85	6,00	0,8
P4	2,6	1,88	3,88	0,5	2,3	1,57	4,70	0,6
O1	2,4	1,16	5,39	1,0	2,2	0,84	4,03	0,7
O2	2,6	1,64	3,63	0,7	2,3	1,18	8,05	1,2

Сравнение показателей энтропии Колмогорова-Синяя в симметричных отведениях правого и левого полушарий в состоянии спокойного бодрствования приведено в табл. 1.

В состоянии спокойного бодрствования выявлены гендерные отличия – у мальчиков средние значения показателя ЭКС во всех отведениях выше ($p < 0,004$), чем у девочек (табл. 1).

Сравнение показателей энтропии Колмогорова-Синяя в симметричных отведениях правого и левого полушарий во время ментальной нагрузки приведено в табл. 2.

Во время ментальной нагрузки также выявлены гендерные отличия. У мальчиков средние значения показателя ЭКС во всех отведениях выше ($p < 0,05$), чем у девочек (табл. 2).

В тоже время уровень энтропии Колмогорова-Синяя у подростков обоего пола не изменялся при переходе от состояния спокойного бодрствования к ментальной нагрузке ($p > 0,05$).

3.2. Количественная оценка больных депрессией подростков обоего пола на основе шкалы оценки депрессии CDRS-R (Children's Depressive Rating Scale Revised)

Пересмотренная шкала оценки депрессии у детей (CDRS-R) [39] стала наиболее широко используемой для оценки тяжести депрессии и изменения симптомов депрессии в клинических исследованиях у детей и подростков. Шкала

CDRS-R, которая базируется на шкале депрессии Hamilton для взрослых, изначально разрабатывалась как шкала оценки для детей в возрасте 6–12 лет. Шкала CDRS-R, оцениваемая врачом посредством интервью с ребенком и родителем, содержит 17 пунктов, по 14 из которых максимальный балл – 7 и по трем – 5. Максимальная сумма баллов, которая может быть выставлена испытуемому, составляет 113 баллов. Оценка ≥ 40 указывает на депрессию, в то время как оценка ≤ 28 часто используется для определения ремиссии (минимальная или отсутствие симптомов).

Для выявления степени выраженности признаков депрессии для каждого из испытуемых был создан показатель, определяемый как отношение суммы баллов, присвоенных данному испытуемому, к максимальной сумме баллов за весь тест. В результате был получен нормированный показатель, который может быть выражен в виде долей числа или в процентах. Этот показатель предложено назвать «**коэффициент выраженности признаков депрессии**» (КВПД). Использование КВПД позволяет сравнивать между собой испытуемых по выраженности признаков депрессии.

В группе девочек КВПД варьировал от 0,3 до 0,9, в группе мальчиков – от 0,4 до 0,9. Средние значения бальной оценки депрессии и коэффициента выраженности ее признаков представлены в табл. 3.

Следует отметить, что частота встречаемости КВПД менее 0,5 (т. е. меньше 50% от максимально возможного уровня) в группе девочек составила 23%, а в группе мальчиков – 14% от объема группы. Можно было бы предположить, что у девочек-подростков больше индивидов с менее выраженной де-

Табл. 2. Средние значения энтропии Колмогорова-Синяя в симметричных отведениях правого и левого полушарий у больных депрессией подростков обоего пола во время ментальной нагрузки (обратный счет в уме).

Отведение ЭЭГ	Мальчики (n = 17)				Девочки (n = 35)			
	Счет в уме				Счет в уме			
	M	min	Max	σ	M	min	max	σ
Fp1	2,8	2,09	4,56	0,7	2,6	0,75	6,70	1,1
Fp2	2,8	1,78	6,29	1,0	2,6	1,11	6,77	1,1
F3	2,4	1,73	3,52	0,7	2,2	1,12	4,34	0,7
F4	2,5	1,37	3,72	0,6	2,3	1,34	4,38	0,6
F7	2,5	1,57	3,66	0,6	2,2	0,80	4,71	0,7
F8	2,6	1,59	3,83	0,7	2,1	0,85	3,55	0,5
T3	2,3	1,80	3,51	0,5	2,1	0,45	3,23	0,6
T4	2,7	1,62	4,86	1,0	2,0	0,87	2,78	0,4
T5	2,7	1,65	5,48	0,9	2,1	0,67	3,29	0,6
T6	2,5	1,54	3,66	0,6	2,3	0,58	8,64	1,2
C3	2,5	1,67	3,84	0,6	2,1	0,67	3,56	0,6
C4	2,7	1,72	5,49	1,0	2,2	1,02	3,19	0,4
P3	2,5	1,69	3,51	0,5	2,1	0,82	3,80	0,6
P4	2,5	1,23	4,27	0,7	2,2	0,88	4,67	0,6
O1	2,2	1,34	3,61	0,6	2,2	0,84	3,79	0,7
O2	2,4	2,09	3,84	0,7	2,1	1,17	4,65	0,7

прессией, однако, полученные результаты достоверно не различаются, что позволяет говорить об отсутствии гендерных различий по КВПД в исследованных группах подростков.

После оценки уровня депрессии у исследуемых подростков обоего пола по шкале CDRS-R и определения показателей ЭКС во всех отведениях, был проведен расчет парных коэффициентов корреляции между исследованными показателями.

В табл. 4 и на рис. 1 (А, Б) представлены значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции между показателями энтропии Колмогорова-Синая и баллами шкалы оценки депрессии CDRS-R депрессивных девочек-подростков в состоянии спокойного бодрствования и в условиях ментальной нагрузки, в табл. 5 и на рис. 2 (А, Б) – депрессивных мальчиков-подростков.

В соответствии с данными табл. 4 в состоянии спокойного бодрствования у девочек было выявлено 10 значимых корреляций. Наибольшее количество значимых корреляций с балами шкалы депрессии образуют показатели ЭКС в отведениях F3

(3 корреляции) и P4 (3 корреляции). В режиме ментальной нагрузки выявлено только 4 значимых корреляции. Наибольшее количество связей образовал показатель ЭКС в отведении P3 (3 корреляции). Можно также отметить, что в спокойном состоянии и при ментальной нагрузке у девочек значимые связи между баллами за соответствующие признаки депрессии и показателями ЭКС выявлены в разных отведениях.

У мальчиков в состоянии спокойного бодрствования выявлено всего 4 значимых корреляции. Наибольшее количество связей образовано показателем ЭКС в отведении T6 (3 связи). При ментальной нагрузке, в отличие от девочек, у мальчиков количество значимых связей увеличилось до 5, причем наибольшее количество связей, по-прежнему, образовал показатель в отведении T6 (2 связи).

Можно отметить, что большинство (80%) значимых коэффициентов корреляции между исследуемыми показателями девочек – отрицательные (табл. 4), то есть увеличение значения энтропии в соответствующем отведении приводит

Табл. 3. Средние значения баллов по шкале оценки депрессии CDRS-R и коэффициент выраженности признаков депрессии у подростков обоего пола.

Группа	Баллы по шкале CDRS-R	КВПД
Девочки	68,1 ± 17,0	0,6 ± 0,15
Мальчики	74,5 ± 15,8	0,7 ± 0,14

Табл. 4. Значимые корреляции между показателями энтропии Колмогорова Синая и баллами шкалы оценки депрессии CDRS-R депрессивных девочек-подростков в состоянии спокойного бодрствования и в условиях ментальной нагрузки.

Отведения ЭЭГ, для которых выявлена корреляция ЭКС с признаками депрессии	Признаки депрессии	Условия регистрации	
		Спокойное бодрствование	Ментальная нагрузка
		Значения коэффициентов корреляции	Значения коэффициентов корреляции
F3	Ухудшение успеваемости в школе	0,37	–
	Болезненные идеи	–0,38	–
	Подавление аффекта в выражении лица	–0,39	–
	Нарушения сна	–	–0,39
F4	Болезненные идеи	–0,38	–
P3	Подавленное настроение	–	–0,43
	Вялость речи	–	0,41
	Гипоактивность	–	0,39
P4	Ухудшение успеваемости в школе	0,36	–
	Нарушения аппетита	–0,44	–
	Чрезмерная утомляемость	–0,38	–
O1	Чрезмерная утомляемость	–0,37	–
	Подавление аффекта в выражении лица	–0,60	–
O2	Низкая самооценка	–0,44	–

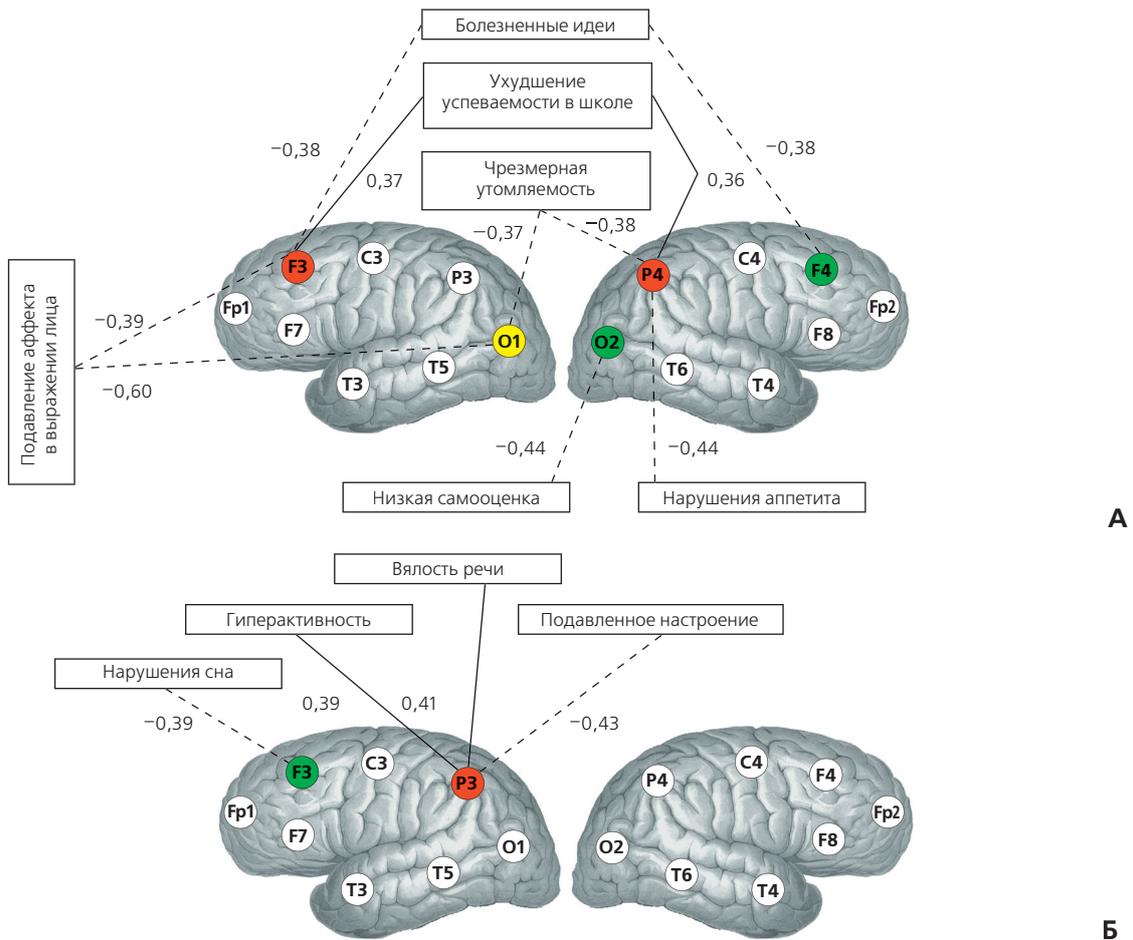


Рис. 1. Значимые корреляции между показателями энтропии Колмогорова Синия и баллами шкалы оценки депрессии CDRS-R депрессивных девочек-подростков в состоянии спокойного бодрствования (А) и в условиях ментальной нагрузки (Б).

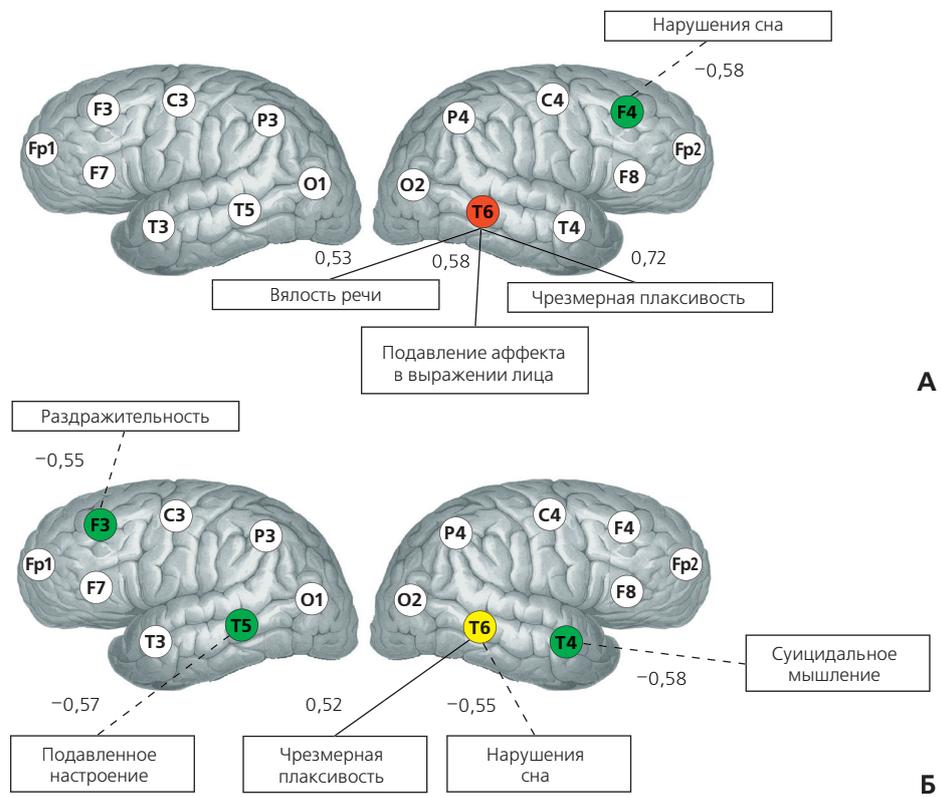


Рис. 2. Значимые корреляции между показателями энтропии Колмогорова Синия и баллами шкалы оценки депрессии CDRS-R депрессивных мальчиков-подростков в состоянии спокойного бодрствования (А) и в условиях ментальной нагрузки (Б).

Табл. 5. Значимые корреляции между показателями энтропии Колмогорова-Синяя и баллами шкалы оценки депрессии CDRS-R депрессивных мальчиков-подростков в состоянии спокойного бодрствования и в условиях ментальной нагрузки.

Отведения ЭЭГ, для которых выявлена корреляция ЭКС с признаками депрессии	Признаки депрессии	Спокойное бодрствование	Ментальная нагрузка
		Коэффициент корреляции	Коэффициент корреляции
F3	Раздражительность	–	–0,55
F4	Нарушения сна	–0,58	–
T4	Суицидальное мышление	–	–0,58
T5	Подавленное настроение	–	–0,57
T6	Чрезмерная плаксивость	0,72	0,52
	Подавление аффекта в выражении лица	0,58	–
	Вялость речи	0,53	–
	Нарушения сна	–	–0,55

к снижению выраженности соответствующего признака депрессии. У девочек из 10 связей в состоянии спокойного бодрствования 8 (80%) – отрицательные, у мальчиков только 1 (25%). При ментальной нагрузке у девочек равное количество положительных и отрицательных корреляций, у мальчиков – 80% отрицательных, т. е. повышение значения показателя ЭКС отражает снижение выраженности признака депрессии.

4. Заключение и выводы

В результате проведенного исследования нами был установлен диапазон значений энтропии Колмогорова-Синяя ЭЭГ у депрессивных подростков обоего пола в симметричных областях головного мозга в состоянии спокойного бодрствования и при интеллектуальной нагрузке (обратный счет в уме).

У больных депрессией подростков обоего пола сравнение средних величин ЭКС в состоянии спокойного бодрствования и во время ментальной нагрузки достоверных отличий не выявило.

Были выявлены гендерные отличия параметра ЭКС, позволяющего количественно оценить характер нейродинамики исследуемых областей полушарий. В состоянии спокойного бодрствования и во время ментальной нагрузки величина ЭКС во всех отведениях у мальчиков была больше, чем у девочек.

В тоже время уровень энтропии Колмогорова-Синяя у депрессивных подростков обоего пола не изменялся при переходе от состояния спокойного бодрствования к ментальной нагрузке. Можно предположить, что отсутствие изменений ЭКС во время ментальной нагрузки у депрессивных подростков по сравнению с состоянием покоя, может свидетельствовать об ухудшении процесса самоорганизации и, следовательно, снижении способности к адаптации, при этом возникают поломки регуляторных процессов. Выявленные гендерные отличия по более высокому уровню ЭКС у мальчиков-подростков указывают, что у них более высокие адаптационные способности по сравнению с девочками-подростками этой возрастной группы. Так как более высокий уровень ЭКС, по-видимому, отражает большее количество активных параллельных функциональных процессов в мозге.

Предложен количественный нормированный показатель уровня депрессии «коэффициент выраженности признаков депрессии» (КВПД), который позволяет сравнивать между собой испытуемых по выраженности признаков депрессии.

На основе информативного показателя нелинейного анализа ЭЭГ, энтропии Колмогорова-Синяя (ЭКС) выявлена связь между отдельными признаками депрессии по шкале CDRS-R и количественной оценкой состояния нейродинамики. Такой подход позволил выявить и отведения ЭЭГ, связанные с определенными признаками депрессии.

Выявление связи между уровнем энтропии Колмогорова и признаками депрессии может способствовать более точному диагностированию, выбору таргетной терапии и оценке эффективности лечения.

Этические положения. Это исследование одобрила Комиссия по этике ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков» НАМН Украины. Было получено информированное согласие родителей перед тем, как любые исследовательские процедуры были сделаны. Все исследование проводилось согласно принципам, отраженным в Хельсинской Декларации.

Литература

1. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. WHO. 2017, 24 p.
2. Siever L. J., Davis K. L. Towards a dysregulation hypothesis of depression. *Am. J. Psychiatry*, 1985, vol. 142, pp. 1017–1031.
3. Mendlewicz J., Kerkhofs M. Sleep EEG in depressive illness: A WHO collaborative study. *Br. Psychiat.* 1991, vol. 159, pp. 505–509.
4. Stolla A. L., Renshawa P. F., Yurgelun-Todda D. A., Cohena B. M. Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned? *J. Biol. Psychiatry*, 2000, vol. 48, iss. 6, pp. 505–517. doi: 10.1016/S0006-3223(00)00982-3
5. Vyas A., Pillai A. G., Chattarji S. Recovery after chronic stress fails to reverse amygdaloid neuronal system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, vol. 101, no. 12, pp. 4280–4285. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.07.013
6. Regier D. A., Narrow W. E., Kuhl E. A., Kupfer D. J. The conceptual development of DSM V. *Am. J. Psychiatry*, 2009, vol. 66, pp. 645–650. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09020279

7. Insel T., Cuthbert B., Garvey M., Heinssen R., Pine D. S., et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am. J. Psychiatry*, 2010, iss. 167, pp. 748–751. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09091379
8. Михайлова Е. С., Чахава В. О. Изменения циркадной ритмики некоторых физиологических функций при депрессии. *Ж. Невропатол. и психиатр.*, 1992, №1, сс. 95–99.
9. Симонов П. В. Эмоциональный мозг. М., Наука, 1981, 215 с.
10. Itil T.M., Arikani M.K., Itil K., Le Bars P., Eralp E. Clinical CEEG/DBM Findings with a New Antidepressant: Dothiepin. *Integrative Psychiatry*, 1992, vol. 8, no. 3, pp. 241–251.
11. Iznak A. F., Monosova A. Zh., Chayanov N. V. Topographical mapping of EEG responses to emotionally-loaded olfactory stimulation in normal subjects and in depressive patients. 19th CINP Congr., *Satellite Symp. on Quantitative EEG & Brain Mapping in Psychopharmacol.* Washington: DC, 1994, p.16.
12. Pizzagalli D. A., Sherwood R. J., Henriques J. B., Davidson R. J. Frontal brain asymmetry and reward responsiveness: a source-localization study. *J. Psychol. Sci.*, 2005, vol. 16, pp. 805–813. doi:10.1111/j.1467-9280.2005.01618.x
13. Segrave R. A., Thomson R. H., Cooper N. R., et al. Upper alpha activity during working memory processing reflects abnormal inhibition in major depression. *J. Affect. Disord.*, 2010, vol. 127, pp. 191–198. doi: 10.1016/j.jad.2010.05.022
14. Grin-Yatsenko V. A., Baas I., Ponomarev V. A., Kropotov J. D. EEG power spectra at early stages of depressive disorders. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2009, vol. 26 (6). pp. 401–406. doi: 10.1097/WNP.0b013e3181c298fe
15. Mackey, M. C. and Glass, L. Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science*, 1977, vol. 197, pp. 287–289.
16. Glass L. and Mackey M. C. Pathological physiological conditions resulting from instabilities in physiological control systems. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1979, iss. 316, pp. 214–235.
17. Bélair J., Glass L., van der Heiden U. & Milton J. Dynamical disease: Mathematical analysis of human illness. *American Institute of Physics*, Woodbury, NY, 1995, 215 p.
18. Nandrino J.-L., Pezard L., Martinerie J., et. al. Decrease of complexity in EEG as a symptom of depression. *NeuroReport*, 1994, vol. 5, pp. 528–530. doi:10.1097/00001756-199401120-00042
19. Senon J. L., Sechter D., Richard D. (eds). *Thé rapeutique psychiatrique*. Paris, Hermann, 1995, 985 p.
20. Thomasson N., Laurent P., Boyer P., Renault B., and Martinerie J. Nonlinear EEG Changes in a 48-Hour Cyclic Manic-Depressive Patient Nonlinear Dynamics. *Psychology and Life Sciences*, 2002, vol. 6, no. 3, pp. 259–267. doi: 10.1023/A:1015082611626
21. Fern R., Pettinalo S., Alicata F., Gracco S. D., Elia M. & Musumeci S. A. Correlation dimension of EEG slow wave activity during sleep in children and young adults. *EEG & Clin. Neurophysiol.*, 1998, vol. 106, pp. 124–128.
22. Меклер А. А., Болотова Е. В. Особенности вычисления величины корреляционной размерности восстановленного аттрактора ЭЭГ детей 4–6 лет. В кн.: Медленные колебательные процессы в организме человека. Теор. и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиол. и медицине. /Под ред. А. Н. Флейшмана. Новокузнецк. 2005, сс. 152–153.
23. Mykhailova E. Cognitive and neurophysiological markers of depression in children Focusing on Access, Quality and Humane Care. Madrid, 2014, p. 1074.
24. Редька І. В., Майоров О. Ю. Нелінійні електроенцефалографічні кореляти слухово-моторної інтеграції у хлопчиків з набутими зоровими дизфункціями. *Фізіол. журнал*, 2015, т. 61, №3, сс. 90–98.
25. Редька І. В., Майоров О. Ю. Зміни нелінійної динаміки електричної активності головного мозку дівчаток при зорових дисфункціях. *Вісник Черкаського університету*, 2015, №2 (335), сс. 86–91.
26. Майоров О. Ю., Михайлова Э. А. Нейрофизиологические особенности депрессии у детей 7–11 лет. В кн. Депрессия у детей и подростков (монография). Стиль-Издат, 2016, сс. 217–238.
27. Майоров О. Ю., Степанченко К. А. Оптимізація діагностики головного болю напруження у підлітків на основі аналізу нелінійно-динамічних показників ЕЕГ. Нововведення. — МОЗ України, НАМНУ, Укрмедпатентінформ. Перелік наукової (науково-технічної) продукції ..., №249/1/14, Вип. 1. Київ, 2015. сс. 227–228
28. Fritzsche M., Mayorov O. Yu., Glukhov A. and oth. Anandamide included model-psychosis assessed by nonlinear EEG analysis. *J. BMC Psychiatry (e-Journal)*, 2003, 14 p.
29. Mayorov O. Yu., Fritzsche M., Kosidubova S. M., Glukhov A. B., Prognimak A. B., Timschenko L. N. New neurodiagnostics technology for brain research on the basis of multivariate and nonlinear (deterministic chaos) analysis of EEG. Proceedings of 2nd Eur. Congr. «Achievements in space medicine into health care practice and industry». Pabst Science Publ., Berlin, 2003, pp. 157–166.
30. Майоров О. Ю. Компьютерная ЭЭГ — прошлое, настоящее, будущее. Часть 1. История развития кЭЭГ, обзор специальных методов исследования. *Ж. Клин. информ. и телемед.*, 2004, т.1, № 2, сс. 165–173.
31. Mayorov O. Yu., Fritzsche M., Glukhov A. and oth. Disfunctional information processing during acute psychosis. *12th AEP Congr. Assoc. of Europ. Psychiatrists*. Geneva, Switzerland. 2004, p. 78.
32. Майоров О. Ю., Фенченко В. Н. Повышение надежности исследований биоэлектрической активности (ЭЭГ, ЭКГ и вариабельности сердечного ритма) методами нелинейного анализа. *Ж. Клин. информ. телемед.* 2009, т. 5, вып. 6., сс. 10–17.
33. Майоров О. Ю., Фенченко В. Н. О выявлении нейродинамических систем мозга методами многомерного спектрального анализа и детерминистского хаоса по ЭЭГ-сигналам. *Труды Ин-та кибернетики НАН Украины*, вып. 155, 2009, сс. 3–9.
34. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N., Prognimak A. B., Fritzsche M., Fritzsche L. Application of EEG multidimensional spectral analysis and deterministic chaos to brain neurodynamic systems. Scharite, Berlin, 2010. *Biosignal 2010: Intern. Biosignal Processing Conf.* 2010, p. 75.
35. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N. Reliability of bioelectric activity (EEG, ECG and HRV) researches of the deterministic chaos by the nonlinear analysis methods. *Book of Abstracts. 3rd Chaotic Modeling and Simulation. Intern.Conf.*, Chania Crete, Greece, 2010, p. 61.
36. Майоров О. Ю., Фенченко В. Н. Метод выявления на ранних стадиях больных с расстройствами шизофренического ряда из групп больных с «функциональными» психозами на основе скейлинговых показателей ЭЭГ. *Ж. Клин. информ. и телемед.*, 2018, т.13, №14, сс. 37–46. doi: 10.31071/kit2018.14.05
37. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N. Searching for «neuromarkers» characteristic for pathologic changes in schizophrenia by using the scaling indices of the cerebral bioelectrical activity. *Eur. J. Biomedical Informatics (EJBI)*, 2018, vol. 14,iss. 1, pp. 67–74. doi: 10.24105/ejbi.2018.14.1.11
38. Poznanski E. O., Grossman J. A., Buchsbaum Y., Vanegas M., Freeman L., Gibbons R. Preliminary studies of the reliability and validity of the children's depression rating scale. *J. Am. Acad. Child Psychiatry*, 1984, vol. 23, pp. 191–197.
39. Poznanski E. Mokros H. Children's Depression Rating Scale—Revised (CDRS-R) Los Angeles. WPS; 1996.
40. Myers K, Winters NC: Ten-year review of rating scales. II: Scales for internalizing disorders. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2002, vol. 41, iss. 6, pp. 634-659. doi:10.1097/00004583-200206000-00004.
41. Mayes T. L., Bernstein I. H., Haley C. L., Kennard B. D. and Emslie G. J. Psychometric Properties of the Children's Depression Rating Scale—Revised in Adolescents. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2010, vol.20, no. 6, pp. 513–516. doi: 10.1089/cap.2010.0063
42. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. ВМЕД, 2002, 266 с.
43. Майоров О. Ю., Глухов А. Б., Фенченко В. Н., Прогнимак А. Б. Реализация метода смещения с помощью оценки размеров осей аттрактора по одномерной реализации динамической системы мозга. *Труды И-та кибернетики НАН Украины*. 2007, вып. 153, сс. 3–11.
44. Grassberger P., Procaccia I. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D* 9, 1983, pp.189–208.
45. Kantz H. and Schreiber T., *Nonlinear Time Series Analysis*. NY. Cambridge University Press, 2000, 304 p.

Критерії («маркери») депресії у підлітків на основі оцінки стану нейродинаміки методами нелінійного аналізу ЕЕГ і кореляції зі шкалою CDRS-R

О. Ю. Майоров^{1,2}, Е. А. Михайлова¹, О. Я. Міхальчук^{1,2}, М. Л. Кочіна², І. В. Редька²
А. Б. Прогнімак², Т. Н. Матковська¹, Д. А. Мітельов¹

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

²Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Резюме

Вступ. Проблема профілактики, діагностики та лікування різних типів депресій у дітей і підлітків є актуальною. Дослідження спрямовано на пошук об'єктивних інформативних біологічних «маркерів», що відображають зміни, характерні для депресії, серед яких провідна роль належить оцінці параметрів активності центральної нервової системи.

Контингент обстежених. Методи дослідження. 1. Обстежено 52 пацієнта (35 дівчаток ($12,7 \pm 1,2$) років і 17 хлопчиків ($14,0 \pm 1,3$) років, у яких діагностована депресія. 2. Оцінки депресії за шкалою CDRS-R. 3. Реєстрація ЕЕГ. 4. Аналіз ЕЕГ — система «ЕЕГ *NeuroResearcher*® *InnovationSuite* (Інститут Mi&T, Україна). Обчислюють ентропію Колмогорова–Сіная (еКС). 5. Статистичний аналіз. Достовірність відмінностей визначалася непараметричними методами (програми STATISTICA 13.3, Microsoft Excel 2019).

Результати. Встановлено діапазон значень еКС у депресивних підлітків обох статей в симетричних областях головного мозку в стані спокійного неспання і при інтелектуальному навантаженні. Порівняння середніх величин еКС в цих станах відмінностей не виявило, що може свідчити про зниження здатності до адаптації. Виявлено гендерні відмінності параметра еКС. У досліджуваних станах величина еКС у хлопчиків була більше, ніж у дівчаток. Більш високий рівень еКС у хлопчиків-підлітків вказує на більш високі адаптаційні можливості в порівнянні з дівчатками-підлітками цієї вікової групи. Запропоновано нормований показник «коефіцієнт вираженості ознак депресії» (КВОД). Виявлено зв'язок між окремими ознаками депресії за шкалою CDRS-R і оцінкою стану нейродинаміки за еКС. Виявлено відведення ЕЕГ, пов'язані з певними ознаками депресії.

Висновок. Виявлення зв'язку між рівнем еКС і ознаками депресії може сприяти більш точному діагностуванню, вибору таргетної терапії та оцінці ефективності лікування.

Ключові слова: депресія; «ЕЕГ»; нелінійний аналіз; ентропія Колмогорова–Сіная

Criteria («markers») of depression in teenagers based on the estimation of the state of neurodynamics by methods of nonlinear analysis of EEG and correlation with the CDRS-R scale

O. Yu. Mayorov^{1,2}, E. A. Mikhailova¹, O. Ya. Mikhalechuk^{1,2}, M. L. Kochina², I. V. Redka²
A. B. Prognimak², T. N. Matkovskaya¹, D. A. Mitelev¹

¹State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Protection of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine

e-mail: institute-medinform@ukr.net

Abstract

Introduction. The issue of prevention, diagnosis, and treatment of various types of depression in children and adolescents is relevant. The study is aimed at finding objective informative biological «markers» that reflect changes characteristic of depression, among which the leading role belongs to the assessment of the indicators of central nervous system activity.

Community sample. Research Methods. 1. We examined 52 depressed patients (35 girls ($12,7 \pm 1,2$) years and 17 boys ($14,0 \pm 1,3$) years. 2. CDRS-R scale estimates of depression. 3. EEG record. 4. EEG analysis — *NeuroResearcher*[®] *InnovationSuite* qEEG system (Mi&T Institute, Ukraine). Kolmogorov–Sinai entropy (eKS) was calculated. 5. Statistical analysis. The statistical difference between the two averages was determined by non-parametric methods (STATISTICA 13.3, Microsoft Excel 2019 software).

Results. A range of eKS values was established in the symmetrical brain regions of depressed adolescents in both sexes during a resting state and intellectual stress. There is no statistically significant difference in average eKS values between resting state and intellectual stress, which may indicate a decrease in patient's adaptability. The statistically significant gender differences in the eKS values were determined: boys had a higher eKS values than girls. A higher eKS values in adolescent boys might indicate their higher adaptive ability in comparison with girls of the same age. A standardized indicator 'the severity of signs of depression' (SSD) is proposed. The relationship between some depression symptoms from the CDRS-R scale and the neurodynamics state assessment based on eKS were revealed. EEG leads associated with certain depression symptoms were identified.

Conclusion. The identification of relationship between eKS values and depression symptoms can contribute to a more accurate diagnosis, targeted therapy choice, and treatment effectiveness evaluation.

Key words: Depression; qEEG; Nonlinear analysis; Kolmogorov–Sinai entropy.

©2019 Institute Medical Informatics and Telemedicine Ltd, ©2019 Ukrainian Association for Computer Medicine, ©2019 Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education. Published by Institute of Medical Informatics and Telemedicine Ltd. All rights reserved.

ISSN 1812-7231 *Klin. inform. teled., 2019, vol. 14, iss. 15, pp. 35–45.* <https://doi.org/10.31071/kit2019.15.02>
http://kit-journal.com.ua/en/index_en.html

References (45)

Reference

1. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. WHO. 2017, 24 p.
2. Siever L.J., Davis K.L. Towards a dysregulation hypothesis of depression. *Am. J. Psychiatry*, 1985, vol. 142, pp. 1017–1031.
3. Mendlewicz J., Kerkhofs M. Sleep EEG in depressive illness: A WHO collaborative study. *Br. Psychiat.* 1991, vol. 159, pp. 505–509.
4. Stolla A. L., Renshaw P. F., Yurgelun-Todda D. A., Cohena B. M. Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned? *J. Biol. Psychiatry*, 2000, vol. 48, iss. 6, pp. 505–517. doi: 10.1016/S0006-3223(00)00982-3
5. Vyas A., Pillai A.G., Chattarji S. Recovery after chronic stress fails to reverse amygdaloid neuronal system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, vol. 101, no. 12, pp. 4280–4285. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.07.013
6. Regier D. A., Narrow W. E., Kuhl E. A., Kupfer D. J. The conceptual development of DSM V. *Am. J. Psychiatry*, 2009, vol. 66, pp. 645–650. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09020279
7. Insel T., Cuthbert B., Garvey M., Heissen R., Pine D.S., et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am. J. Psychiatry*, 2010, iss. 167, pp. 748–751. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09091379
8. Mikhaylova Ye. S., Chakhava V. O. Changes in the circadian rhythm of some physiological functions in depression. *Zh. Nevropatol. i psikhiatr.* [J. Neuropathol. and psychiatry], 1992, no. 1, pp. 95–99. (In Russ.).
9. Simonov P. V. *Emotsional'nyy mozg* [The emotional brain]. M., Nauka Publ., 1981, 215 p. (In Russ.).
10. Itil T. M., Arikian M. K., Itil K., Le Bars P., Eralp E. Clinical CEEG/DBM Findings with A New Antidepressant: Dothiepin. *Integrative Psychiatry*, 1992, vol. 8, no. 3, pp. 241–251.
11. Iznak A. F., Monosova A. Zh., Chayanov N. V. Topographical mapping of EEG responses to emotionally-loaded olfactory stimulation in normal subjects and in depressive patients. *19th CINP Congr., Satellite Symp. on Quantitative EEG&Brain Mapping in Psychopharmacol.* Washington: DC, 1994, p. 16.
12. Pizzagalli D. A., Sherwood R. J., Henriques J. B., Davidson R. J. Frontal brain asymmetry and reward responsiveness: a source-localization study. *J. Psychol. Sci.*, 2005, vol. 16, pp. 805–813. doi:10.1111/j.1467-9280.2005.01618.x
13. Segrave R. A., Thomson R. H., Cooper N. R., et al. Upper alpha activity during working memory processing reflects abnormal inhibition in major depression. *J. Affect. Disord.*, 2010, vol. 127, pp. 191–198. doi: 10.1016/j.jad.2010.05.022

14. Grin-Yatsenko V. A., Baas I., Ponomarev V. A., Kropotov J. D. EEG power spectra at early stages of depressive disorders. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2009, vol. 26 (6). pp. 401–406. doi: 10.1097/WNP.0b013e3181c298fe
15. Mackey M. C. and Glass L. Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science*, 1977, vol. 197, pp. 287–289.
16. Glass L. and Mackey M. C. Pathological physiological conditions resulting from instabilities in physiological control systems. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1979, iss. 316, pp. 214–235.
17. Bélair J., Glass L., van der Heiden U. & Milton J. Dynamical disease: Mathematical analysis of human illness. *American Institute of Physics*, Woodbury, NY, 1995, 215 p.
18. Nandrino J.-L., Pezard L., Martinerie J., et al. Decrease of complexity in EEG as a symptom of depression. *NeuroReport*, 1994, vol. 5, pp. 528–530. doi:10.1097/00001756-199401120-00042
19. Senon J. L., Sechter D., Richard D. (eds). *Thérapeutique psychiatrique*. Paris, Hermann, 1995, 985 p.
20. Thomasson N., Laurent P., Boyer P., Renault B., and Martinerie J. Nonlinear EEG Changes in a 48-Hour Cyclic Manic-Depressive Patient Nonlinear Dynamics. *Psychology and Life Sciences*, 2002, vol. 6, no. 3, pp. 259–267. doi: 10.1023/A:1015082611626
21. Fern R., Pettinalo S., Alicata F., Gracco S. D., Elia M. & Musumeci S. A. Correlation dimension of EEG slow wave activity during sleep in children and young adults. *EEG & Clin. Neurophysiol.*, 1998, vol. 106, pp. 124–128.
22. Mekler A. A., Bolotova Ye. V. Features of calculating the value of the correlation dimension of the restored EEG attractor for children 4–6 years old. *In the book: Slow oscillatory processes in the human body. Theoretical and applied aspects of nonlinear dynamics in fiziol. and medicine.* / Ed. A. N. Fleischman. Novokuznetsk. 2005, pp. 152–153. (In Russ.).
23. Mykhailova E. Cognitive and neurophysiological markers of depression in children Focusing on Access, Quality and Humane Care. Madrid, 2014, p. 1074.
24. Red'ka I. V., Mayorov O. Yu. Nonlinear electroencephalographic correlates of auditory-motor integration in boys with acquired visual dysfunction. *Fiziol. zhurnal [Physiol. Journal]*, 2015, vol. 61, no. 3, pp. 90–98. (In Ukr.).
25. Red'ka I. V., Mayorov O. Yu. Changes in nonlinear dynamics of girls' brain electrical activity in visual dysfunction. *Visnyk Cherkas'koho universytetu [Bulletin of the Cherkasy Univer.]*, 2015, no. 2 (335), pp. 86–91. (In Ukr.).
26. Mayorov O. Yu., Mikhaylova E. A. Neurophysiological features of depression in children 7–11 years old. *In the book: Depressiya u detey i podrostkov [Depression in children and adolescents]*. Stil'-Izdat Publ., 2016, pp. 217–238. (In Russ.).
27. Mayorov O. Yu., Stepanchenko K. A. Optimization of diagnosis of tension headache in adolescents based on the analysis of nonlinear-dynamic indicators of EEG. *Innovation. Ministry of Health of Ukraine, NAMSU, Ukrmedpatentinform. List of scientific (scientific and technical) products...*, №249 / 1/14, Issue no. 1. Kyiv, 2015, pp. 227–228. (In Ukr.).
28. Fritzsche M., Mayorov O. Yu., Glukhov A. and oth. Anandamide included model-psychois assessed by nonlinear EEG analysis. *J. BMC Psychiatry (e-Journal)*, 2003, 14 p.
29. Mayorov O. Yu., Fritzsche M., Kosidubova S. M., Glukhov A. B., Prognimak A. B., Timschenko L. N. New neurodiagnostics technology for brain research on the basis of multivariate and nonlinear (deterministic chaos) analysis of EEG. *Proceedings of 2nd Eur. Congr. «Achievements in space medicine into health care practice and industry»*. Pabst Science Publ., Berlin, 2003, pp. 157–166.
30. Mayorov O. Yu. Computer EEG — past, present, future. Part 1. History of the development of kEEG, a review of special research methods. *Zh. Klinichesk. i teled. [Clinical informatics and telemedicine]*, 2004, vol. 1, no. 2, pp. 165–173. (In Russ.).
31. Mayorov O. Yu., Fritzsche M., Glukhov A. and oth. Disfunctional information processing during acute psychosis. *12th AEP Congress. Association of European Psychiatrists*. Geneva, Switzerland. 2004, p. 78.
32. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N. Increase reliability of bioelectric activity (EEG, ECG and HRV) deterministic chaos researches by the nonlinear analysis methods. *Zh. Klinichesk. i teled. [Clinical informatics and telemedicine]*, 2009, vol. 5, no. 6, pp. 10–17. (In Russ.).
33. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N. On the identification of neurodynamic systems of the brain by the methods of multidimensional spectral analysis and deterministic chaos by EEG signals. *Trudy Instituta kibernetiki NAN Ukrainy [Proc. of the Institute of Cybernetics of NAS of Ukraine]*, vol. 155, 2009, pp. 3–9. (In Russ.).
34. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N., Prognimak A. B., Fritzsche M., Fritzsche L. Application of EEG multidimensional spectral analysis and deterministic chaos to brain neurodynamic systems. Scharite, Berlin, 2010. *Biosignal 2010: Intern. Biosignal Processing Conf.* 2010, p. 75.
35. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N. Reliability of bioelectric activity (EEG, ECG and HRV) researches of the deterministic chaos by the nonlinear analysis methods. *Book of Abstracts. 3rd Chaotic Modeling and Simulation. Intern. Conf.*, Chania Crete, Greece, 2010, p. 61.
36. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N. Method of detection of schizophrenic row disorders at early stages in patients from groups with «functional psychoses» basing on EEG scaling indicators *Zh. Klinichesk. i teled. [Clinical informatics and telemedicine]*, 2018, vol. 13, no. 14, pp. 37–46. doi: 10.31071/kit2018.14.05 (In Russ.).
37. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N. Searching for «neuromarkers» characteristic for pathologic changes in schizophrenia by using the scaling indices of the cerebral bioelectrical activity. *Eur. J. Biomed. Informatics (EJBI)*, 2018, vol. 14, iss. 1, pp. 67–74. doi: 10.24105/ejbi.2018.14.1.11
38. Poznanski E. O., Grossman J. A., Buchsbaum Y., Banegas M., Freeman L., Gibbons R. Preliminary studies of the reliability and validity of the children's depression rating scale. *J. Am. Acad. Child Psychiatry*, 1984, vol. 23, pp. 191–197.
39. Poznanski E. Mokros H. Children's Depression Rating Scale–Revised (CDRS-R) Los Angeles. WPS; 1996.
40. Myers K, Winters NC: Ten-year review of rating scales. II: Scales for internalizing disorders. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2002, vol. 41, iss. 6, pp. 634–659. doi:10.1097/00004583-200206000-00004.
41. Mayes T. L., Bernstein I. H., Haley C. L., Kennard B. D. and Emslie G. J. Psychometric Properties of the Children's Depression Rating Scale–Revised in Adolescents. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2010, vol.20, no. 6, pp. 513–516. doi: 10.1089/cap.2010.0063
42. Yunkerov V. I., Grigor'yev S. G. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy [Mathematical and statistical processing of medical research data]*. VMedA Publ., 2002, 266 p. (In Russ.).
43. Mayorov O. Yu., Glukhov A. B., Fenchenko V. N., Prognimak A. B. Implementation of the displacement method by estimating the dimensions of the attractor axes from a one-dimensional realization of the dynamic system of the brain *Trudy Instituta kibernetiki NAN Ukrainy [Proc. of the Institute of Cybernetics of NAS of Ukraine]*. 2007, no. 153, pp. 3–11. (In Russ.).
44. Grassberger P., Procaccia I. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D 9*, 1983, pp.189–208.
45. Kantz H. and Schreiber T., *Nonlinear Time Series Analysis*. NY. Cambridge University Press, 2000, 304 p.

Переписка

д.мед.н., профессор **О. Ю. Майоров**

а.я. 7313, Харьков, 61002

Украина

тел.: +380 (57) 711 80 32

эл. почта: institute-medinform@ukr.net