

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ) ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.842.2

ПУПИЛЛОМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА

© 2023 г. М. А. Кутлубаев^{1, *}, Д. Р. Шагиева¹,
Г. И. Каримова¹, А. И. Измалкова², А. В. Мячиков^{2, 3}

¹Кафедра неврологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия

²Институт когнитивных нейронаук, Национальный исследовательский университет
Высшая школа экономики, Москва, Россия

³Нортумбрийский университет, Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания

*e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Поступила в редакцию 24.04.2023 г.

После доработки 15.05.2023 г.

Принята к публикации 03.07.2023 г.

Пупиллометрия — метод, позволяющий провести количественную оценку диаметра зрачка. Регуляция величины зрачка осуществляется структурами вегетативной нервной системы (ядра глазодвигательного нерва, цилиоспинальный центр) и связана со степенью освещенности. Однако вышележащие структуры головного мозга, в частности кора, через голубое пятно, претектальные оливарные ядра, верхние холмики четверохолмия оказывают модулирующее влияние на зрачковые реакции, не связанное с освещением. В связи с этим исходный диаметр зрачка и его изменения, связанные с выполнением определенных заданий, могут быть использованы для объективной оценки психоэмоционального состояния и когнитивных функций человека. Имеются данные об изменениях зрачковых реакций при расстройствах аутистического спектра, депрессии, а также при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и других органических заболеваниях головного мозга. Необходимы дальнейшие исследования методики пупиллометрии для определения новых областей ее применения.

Ключевые слова: зрачок, пупиллометрия, видеоокулография, фотореакция, психоэмоциональные расстройства, когнитивные функции

DOI: 10.31857/S0044467723050064, **EDN:** LKIMBA

В данной обзорной статье будут рассмотрены физиологические основы регуляции диаметра зрачка, роль стволовых и корковых структур в данном процессе, а также возможности пупиллометрии в объективной оценке психоэмоционального состояния и когнитивных функций человека, и особенности изменений зрачковых реакций при некоторых заболеваниях головного мозга. В работе представлена попытка всестороннего рассмотрения проблемы регуляции зрачковых реакций, от биологических механизмов до использования в клинической практике. Приведенная информация будет полезна как физиологам, так и специалистам клинического профиля.

Зрачок — это круглое отверстие в центре радужки, через которое в глаз проникают све-

товые лучи. Диаметр зрачка изменяется в зависимости от степени освещенности, при аккомодации, в рамках ориентировочного рефлекса, а также при возбуждении и умственном напряжении. В связи с этим оценка диаметра зрачка может использоваться для исследования функционального состояния головного мозга (Joshi, Gold, 2020; Ferencová et al., 2021).

Пупиллометрия — метод, который позволяет провести количественную оценку диаметра зрачка. Первым методом оценки диаметра зрачка был визуальный. Использовались различные пупиллоскопы, которые представляли собой шаблоны или шкалы, которые подносили к глазу и сопоставляли диаметр зрачка с метками на устройстве. По мере развития научно-технического прогресса для пупилло-

метрии стали использоваться видеокамеры, что позволило оценивать диаметр зрачка в динамике. В настоящее время широко используется технология ближнего инфракрасного диапазона вместе с камерой высокого разрешения (Барабанщиков, 2011). Пупиллометрия позволяет провести объективную оценку состояния центральной нервной системы (ЦНС) человека неинвазивным путем (Mathôt, 2018; Ошоров и др., 2021) и широко используется в психологии, социологии, педагогике и медицине (Пучкова и др. 2017; Десятко и др., 2021; Горюшко, Самочадин 2021; Саховская и др. 2022; Походай и др. 2022).

Основные механизмы зрачковых реакций

Регуляция зрачковых реакций осуществляется рефлекторно вегетативной нервной системой (ВНС). Изменение диаметра зрачка обеспечивается сокращением мышц, расширяющих (дилататор) и суживающих (сфинктер) зрачок. Сфинктер зрачка иннервируется парасимпатическими, а дилататор — симпатическими нервами. Сбалансированная деятельность симпатического и парасимпатического отделов ВНС обеспечивает реакцию зрачка на свет — фотореакцию (Mathôt, 2018).

Фотореакция зрачка включает в себя не только сужение зрачка вследствие активации парасимпатического отдела ВНС (прямой путь), но и его расширение. Свет повышает уровень бодрствования и активирует супрахиазмальное и дорсолатеральное ядра гипоталамуса, которые в свою очередь оказывают активирующее влияние на голубое пятно и, как следствие, симпатическую нервную систему (непрямой путь) (Mathôt, 2018).

Динамическая оценка реакции зрачка на свет исследуется с помощью пупиллографии (динамической пупиллометрии). Оцениваются исходный диаметр зрачка, латентный период сужения, амплитуда сужения, время сужения, скорость сужения, латентный период расширения, время расширения, скорость расширения и общее время реакции. Результаты пупиллографии отражаются графически, в виде кривой зависимости диаметра зрачка от времени с момента подачи светового импульса (Куцал и др., 2018).

Дополнительный механизм регуляции диаметра зрачка в зависимости от освещенности включает в себя снижение активности симпатической нервной системы при повышении степени освещенности, приводящее к

расслаблению мышцы, расширяющей зрачок, и сужению последнего. Понижение степени освещенности приводит к снижению активности парасимпатической нервной системы и релаксации сфинктера зрачка и, соответственно, его расширению (Joshi, Gold, 2020).

Изменение диаметра зрачка происходит не только под влиянием света (Gusso et al., 2021). Расширение зрачка наблюдается в рамках ориентировочного рефлекса, при различных видах стимуляции (тактильной, зрительной, звуковой), а также в ответ на эмоциональные стимулы или когнитивные нагрузки. Последние варианты иногда обозначают как психосенсорная реакция (Gusso et al., 2021; Ferencová et al., 2021).

Модулирующее влияние на активность ядра Эдингера—Вестфаля оказывают также нейроны промежуточного слоя верхних холмиков четверохолмия, к которым стекаются различные виды информации (моторная, соматосенсорная, когнитивная, но не зрительная) от коры головного мозга (Wang, Munoz, 2015). Верхние холмики четверохолмия тесно связаны с лобной и лобно-теменной областями коры (Peinkhofer et al., 2019). Связь между верхними холмиками четверохолмия и структурами ВНС, вероятно, осуществляется посредством нескольких путей. Было показано, что единичные спайки в области верхних холмиков четверохолмия коррелируют с расширением зрачка, в то время как более продолжительная биоэлектрическая активность в данной области связана с сужением зрачка (Joshi, Li, 2016). В различных условиях активация верхних холмиков четверохолмия приводит либо к расширению (как, например, при ориентировочном рефлексе), либо к сужению зрачка (Wang et al., 2014).

Изменения диаметра зрачка при эмоциональном возбуждении и когнитивной нагрузке связаны с влиянием вышележащих структур головного мозга на вегетативные ядра (Mäki-Marttunen, 2021). Этот механизм реализуется через изменение активности голубого пятна и лежит в основе психосенсорной реакции (Szabadi, 2013). Основные структуры головного мозга, участвующие в процессе регуляции диаметра зрачка, представлены на рисунке.

Таким образом, диаметр зрачка регулируется ВНС и меняется в зависимости от освещенности. Он также может изменяться под влиянием эмоциональных стимулов и когни-

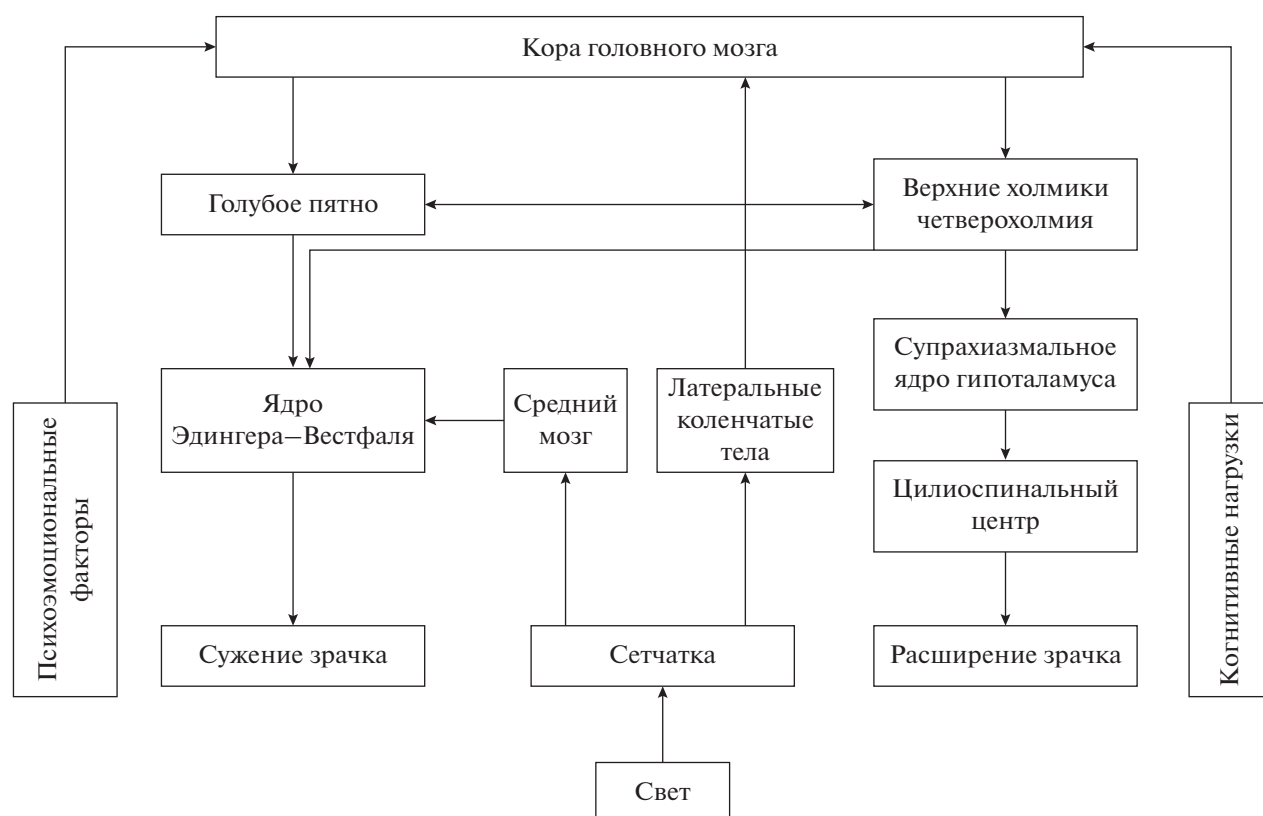


Рис. 1. Нервная регуляция диаметра зрачка.
Fig. 1. Neural regulation of the pupil diameter.

тивных нагрузок. В последнем случае важная роль принадлежит верхним холмикам четверохолмия и голубому пятну, которые модулируют активность ядер ВНС.

Роль голубого пятна и корковых структур в регуляции диаметра зрачка

Голубое пятно представляет собой скопление норадренергических нейронов в области моста, тесно связанных с другими участками мозга и отвечающих за регуляцию поведения человека в зависимости от конкретной ситуации (Benarroch, 2023). Функции голубого пятна в регуляции поведения объясняет теория адаптивного усиления (adaptive gain theory). Согласно этой теории, поведение человека и животных можно условно подразделить на эксплуатацию и эксплорацию. В первом случае человек сосредоточен на одном занятии, от которого получает определенное подкрепление (например, ест и насыщается), при этом голубое пятно функционирует в фазическом режиме, норадреналин при этом выбрасывается всплесками и диаметр зрачка

остается относительно небольшим. Во втором случае человек изучает окружающую среду в поисках источника лучшего подкрепления, при этом легко отвлекается, переключаясь на другие виды деятельности. Голубое пятно в данном случае функционирует в тоническом режиме, постоянно выделяя норадреналин и поддерживая зрачок в расширенном состоянии (Aston-Jones, Cohen, 2005). Эти два вида поведения чередуются, по мере удовлетворения одной потребности человек отвлекается на поиски другого вида активности с более привлекательным результатом (подкреплением). Данная теория убедительно объясняет различия в диаметре зрачка в различных состояниях человека с точки зрения активности голубого пятна (Joshi et al., 2015).

Наряду со стволовыми структурами, в регуляции диаметра зрачка важная роль принадлежит коре головного мозга. В частности, голубое пятно имеет тесные связи с корой островка, передней и задней поясной извилиной, а также префронтальной корой (Peinkhofer et al., 2019). Все эти структуры,

вместе с центральными ядрами амигдалы, паравентрикулярными ядрами гипоталамуса, околосолитарным серым веществом, а также вентромедиальными и вентролатеральными ядрами продолговатого мозга, составляют центральную автономную (вегетативную) сеть, которая играет ключевую роль в регуляции деятельности ВНС (Quadt et al., 2022). Если некоторые структуры участвуют в регуляции исключительно симпатического (префронтальная кора, левая задняя область островковой коры, передняя и средняя часть поясной извилины и др.) или парасимпатического (определенные области поясной извилины, гиппокамп, дорсальная часть островка и др.) отделов ВНС, то некоторые структуры влияют на оба отдела (левая амигдала, правая нижняя теменная доля) (Beissner et al., 2013). Центральная автономная сеть тесно связана с церебральными структурами, отвечающими за такие явления, как бдительность, поддержание внимания, формирование эмоционального возбуждения (Sklerov et al., 2019). При их активации происходит стимуляция голубого пятна и, как следствие, повышается активность симпатической и снижается активность парасимпатической нервной системы, происходит расширение зрачка. Иными словами, расширение зрачка происходит за счет активации симпатической нервной системы при эмоциональном возбуждении и когнитивной нагрузке и является отражением уровня активности вышележащих отделов головного мозга (DiNuzzo et al., 2019). Исследование с использованием функционального МРТ покоя показало, что расширение зрачка связано с повышением активности в области таламуса и лобно-теменной коры, которые входят в нейрональную сеть определения значимости событий (Schneider et al., 2016).

Экспериментальные работы показали, что лобное глазодвигательное поле и латеральная интрапариетальная область, связанные с пространственным вниманием и саккадическими движениями глаз в ответ на визуальные стимулы, могут модулировать фотореакцию зрачка, влияя на структуры ВНС, в частности ядро Эдингера–Вестфала, через претектальные оливарные ядра (Henderson, 2014). Например, взгляд на картинку, изображающую солнце, вызывает сужение зрачка относительно исходного диаметра, чего не наблюдается при взгляде на картинку без четкого изображения солнца при аналогичном освещении. Более того,

сужение зрачка наблюдается при воображении чего-то яркого (солнечного неба) или даже при чтении слова “лампа” (Sperandio et al., 2018). Микростимуляция префронтальной коры (глазодвигательного поля) приводит к изменению параметров фотореакции зрачков (Ebitz, Moore, 2017).

Таким образом, имеющиеся данные указывают на важную роль различных отделов коры головного мозга и ее связей в регуляции зрачковых реакций. Они реализуют свои эффекты на величину зрачка через центральную автономную сеть и голубое пятно. По изменению диаметра зрачка можно судить не только о тоне ВНС, но и о состоянии вышележащих отделов головного мозга.

Пупиллометрическая оценка психоэмоционального состояния человека

Для изучения психоэмоционального состояния человека оценивают исходный диаметр зрачка, выраженность его спонтанных колебаний, а также зрачковые реакции, вызванные заданием. Исходный диаметр зрачка — это показатель величины зрачка, когда пациент смотрит на чистый экран, не выполняя каких-либо заданий. Показатели исходного диаметра зрачка связаны с функциональной активностью норадренергической системы мозга и функциональной организацией деятельности мозга в состоянии покоя. Большой исходный диаметр зрачка указывает на более эффективные функциональные связи в головном мозге и оптимальный режим функционирования голубого пятна (Ferencová et al., 2021).

На практике диаметр зрачка в покое отражает состояние регуляторных функций: подвижного интеллекта, рабочей памяти и избирательного внимания (Aminihajbashi et al., 2019). Однако некоторые крупные исследования не подтвердили этих данных (Robinson et al., 2022). Это может быть связано с дизайном экспериментов. В частности, цвет экрана, на который смотрит испытуемый во время эксперимента, а также освещенность помещения и целый ряд других факторов оказывают влияние на диаметр зрачка. В связи с этим рекомендуется при проведении пупиллометрии включать в исследование людей разного возраста и использовать несколько тестов для оценки когнитивных функций. Объем выборки должен быть достаточным для достижения межсубъектной вариационно-

сти по диаметру зрачков и другим показателям, также необходимо подробно описывать условия освещенности помещения в целом и монитора в частности, метод оценки освещенности. При планировании пупиллометрических исследований надо учитывать потребление испытуемым кофе, психоактивных средств, степени эмоционального возбуждения на момент проведения эксперимента, длительность сна накануне ночью, возраст и другие факторы, которые могут повлиять на тонус ВНС (Tsukahara, Engle, 2021).

В покое диаметр зрачка претерпевает спонтанные изменения, которые называют беспокойством зрачка или гиппусом (зрачковым атетозом). Они связаны с колебаниями активности голубого пятна и отражают уровень бодрствования человека. Спонтанные колебания диаметра зрачка наиболее выражены в состоянии утомления, при отсутствии какого-либо занятия (Mathôt, 2018; Marzouki et al., 2017). Гиппус связан с активностью парасимпатического отдела ВНС, так как, по экспериментальным данным, введение в конъюнктивальный мешок холинолитика (блокатора активности парасимпатического отдела) тропикамида снижало частоту гиппуса, а введение фенилэфрина, повышающего активность симпатического отдела ВНС, на частоту гиппуса не влияло (Turnbull et al., 2017).

Сравнительный анализ пупиллометрических показателей в покое у взрослых и детей показал, что у последних была достоверно выше медиана диаметра зрачка, а также частота колебаний его диаметра (гиппуса). Эти данные, наряду с показателями электродермальной активности кожи и вариабельности ритма сердца, указывали на более высокий тонус ВНС у детей, связанный с активным процессом развития организма (Bufo et al., 2022).

Выраженность спонтанных колебаний диаметра зрачка повышается по мере появления чувства усталости у человека и, вероятно, связано с колебаниями уровня активности головного мозга. Наиболее выражен гиппус при отсутствии какого-либо занятия, а выполнение задания (например, счет в уме) приводит к исчезновению колебаний (Boutma, Baghuis, 1971).

В целом, узкий зрачок соответствует низкой активности головного мозга и коррелирует с низкой глазодвигательной активностью. В таких ситуациях человек обычно непроизвольно смотрит на объекты, привлекающие

его внимание (яркий свет, например). Расширение зрачка напротив, связано с повышенной церебральной активностью, при этом человек проявляет произвольную зрительную активность, смотрит на предметы, которые связаны с каким-либо заданием, например, поиском чего-то конкретного (Marzouki et al., 2017).

Зрачковые реакции, вызванные заданием, оценивают по изменению диаметра зрачка при выполнении какого-либо задания относительно его исходного диаметра. Эмоциональные стимулы, как правило, вызывают расширение зрачка вследствие активации симпатического или торможения парасимпатического отделов ВНС (De Zorzi et al., 2021). Степень расширения зрачка коррелирует с другими показателями активности симпатической нервной системы, например, с выраженностью электродермальной активности (Bradley et al., 2017). С другой стороны, расширение зрачка при когнитивных нагрузках может быть связано со снижением активности парасимпатического ядра Эдингера—Вестфалия в результате тормозного влияния коры (Steinhauser et al., 2016). Это подтверждается тем, что более значимое расширение зрачка в ответ на когнитивную нагрузку происходит при свете, чем в темноте, а предварительное введение атропиноподобных соединений предотвращает развитие такой реакции (Steinhauser et al., 2016). Эмоциональные факторы могут изменять выраженность фотореакции зрачков. Например, было показано, что взгляд на экран с эмоционально возбуждающими картинками вызывал менее выраженное сужение зрачка, чем взгляд на эмоционально нейтральные картинки, при том, что степень освещенности экрана не отличалась (Henderson et al., 2014). Изучая зрачковые реакции в ответ на эмоциональные стимулы, можно судить о степени активации нервной системы в ответ на стимул, а также о его валентности (субъективной привлекательности или непривлекательности) (Strauch et al., 2022).

Пупиллометрия, наряду с другими показателями деятельности ВНС, может быть использована для детекции лжи. Психоэмоциональный стресс, сопровождающий произнесение ложной информации, приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы и увеличению диаметра зрачка, а также уменьшению амплитуды колебаний его диаметра (Романова и др., 2008).

Таким образом, о психоэмоциональном состоянии пациента можно судить по исходному диаметру зрачка, его колебаниям в покое, а также по его изменению в ответ на различные стимулы. Эмоциональные факторы приводят к расширению зрачка. По его степени можно судить об особенностях реакции головного мозга на конкретный стимул.

Пупиллометрия в когнитивных исследованиях

В когнитивных исследованиях видеоокулография используется в комплексе с традиционными методиками для получения данных о природе когнитивных процессов при решении различных задач. Исследование зрачковых реакций проводится при выполнении задач на рабочую память (Miller et al., 2019), различные виды внимания (Strauch et al., 2022), при выполнении ментальной арифметики (Sulutvedt et al., 2018), в анализе затруднений при распознавании речи (Engen, McLaughlin, 2018).

Пупиллометрия используется в исследованиях в области когнитивного контроля — одной из систем внимания, ответственной за селекцию информации, координацию и исполнение актуальных процессов и подавление неактуальных (Posner et al., 2004). Для оценки функций когнитивного контроля используются, в частности, методики Струпа, фланговая задача (подавление), n-back (обновление), а также задачи на переключение (Величковский, 2009). Для задачи Струпа, в которой испытуемым предлагается назвать цвет стимула, который может быть конгруэнтным или неконгруэнтным написанному слову, было продемонстрировано увеличение диаметра зрачка для неконгруэнтных проб, что может свидетельствовать о большем задействовании ресурсов когнитивного контроля, по сравнению с пробами, где слово и цвет совпадают (Rondeel et al., 2015; Laeng et al., 2011). Сходные данные были получены в тесте “n-назад” (задача непрерывного выполнения, которая заключается в том, что испытуемому непрерывно демонстрируются различные образы и он должен определить, видел ли он их n позиций назад): при увеличении объема ресурсов когнитивного контроля, задействованных в выполнении задачи, объем зрачка увеличивался (Yeung et al., 2021). Пупиллометрическое исследование когнитивных процессов при выполнении поведенческих задач представляется особенно ценным в том случае, если стандартные методики оценки

когнитивных функций не могут быть применены из-за отсутствия вербальных реакций испытуемых (например, в детском возрасте и у частично или полностью обездвиженных пациентов) (Richardson et al., 2007).

Динамическая оценка показателя диаметра зрачка также используется в исследованиях когнитивной нагрузки, понимаемой как меры усилия, которую человек прикладывает для решения одной или нескольких задач, требующих умственного напряжения (McKendrick, Harwood, 2019). В настоящее время выделяют 3 вида когнитивных нагрузок: внутреннюю нагрузку (intrinsic load); внешнюю нагрузку (extraneous load) и соответствующую нагрузку (germane load) (Sweller, 2010). Внутренняя нагрузка отражает сложность самого задания и связана с когнитивными способностями человека. Внешняя нагрузка связана с формой подачи материала, его аудиовизуальными характеристиками, а соответствующая нагрузка — со способностью человека понять материал (Sweller, 1988).

Когнитивная нагрузка является субъективной характеристикой усилия, которое затрачивает человек для решения каких-либо когнитивных задач, однако для ее объективизации могут использоваться такие параметры, как *производительность*, которая отражает способность человека решать поставленные задачи, *субъективные показатели*, которые отражают впечатление человека от той нагрузки, которую пациент испытывал при выполнении задания, и *физиологические*, которые связаны с оценкой реакции человека, регистрируемой в процессе выполнения задания (Wierwille, Eggemeier, 1993). При этом динамика физиологических и поведенческих показателей при когнитивной нагрузке может отличаться: так, в исследовании влияния нагрузки на вербальную рабочую память в задаче зрительного поиска диаметр зрачка увеличивался, при этом точность воспроизведения в условиях нагрузки возрастала (Величковский, Измакова, 2015). Когнитивные нагрузки, как и эмоциональные факторы, вызывают расширение зрачка, за счет либо активации симпатического, либо торможения парасимпатического отдела ВНС. Степень расширения зрачка отражает степень вовлечения церебральных ресурсов для обработки информации. Предполагается, что степень расширения зрачка увеличивается до момента истощения ресурсов и затем начинает снижаться (Mahtot, 2018). Степень расширения зрачка

является недостаточно надежным маркером когнитивной нагрузки, так как она зависит от освещенности помещения, где проводится эксперимент, и развивается относительно медленно. Последнее особенно актуально при выполнении быстро меняющихся или наслаивающихся друг на друга заданий. В связи с этим был предложен более чувствительный пупиллометрический маркер — *индекс когнитивной активности* (ИКА). Он вычисляется по числу быстрых расширений зрачка за определенный период времени относительно среднего диаметра зрачка и позволяет отделить расширение зрачка в результате влияния света от расширения зрачка в результате когнитивной нагрузки. Вычисляется ИКА с использованием вейвлета Добеши (Vogel et al., 2018). Метаанализ результатов 14 исследований ($n = 751$ участник) показал, что показатель ИКА достоверно отражает степень когнитивной нагрузки, однако он также подвержен влиянию света, в связи с чем диагностическая ценность данного параметра требует дополнительного изучения (Czerniak et al., 2021). Пупиллометрия также может использоваться для оценки состояния человека во время обучения двигательным навыкам, а также для количественной оценки данного процесса (White, French, 2021; Yokoi, Weiler, 2022).

Точность оценки когнитивной нагрузки по величине диаметра зрачка колебалась от 57% до 98% в различных работах. В тех исследованиях, которые подразделяли людей на основе пупиллометрических данных на две группы — испытывающих высокие и низкие когнитивные нагрузки при выполнении заданий, — были получены высокие показатели точности метода. В работах, которые пытались выделить три группы людей — испытывающих высокие, средние и низкие когнитивные нагрузки, — точность метода снизилась до 43,8% (Skaramagkas et al., 2021). Однако включение в анализ данных электрокардиографии позволило увеличить точность до 92% (Wanyan et al., 2014).

Одной из проблем когнитивной пупиллометрии является то, что реакция зрачка может также изменяться в зависимости от неэкспериментальных факторов. Например, в течение 30-минутного эксперимента амплитуда ответов зрачков будет постепенно уменьшаться, даже если требования задания остаются постоянными (Brown et al., 2020). Предполагается, что этот эффект связан с привыканием к задаче или стимулам, однако в некоторых работах его связывают с утомле-

нием (Morad et al., 2000). Также стоит отметить, что данные пупиллометрии у пожилых людей и людей среднего возраста свидетельствуют о существенно меньших различиях в диаметре зрачка при большей и меньшей когнитивной нагрузке в старшем возрасте, по сравнению с молодыми людьми (Van Gerven et al., 2004).

Таким образом, анализ зрачковых реакций позволяет получить информацию о когнитивных процессах при решении различных задач. Степень расширения зрачка соответствует степени усилия, которое пациент прикладывает для решения задачи. Одним из наиболее точных пупиллометрических маркеров когнитивных процессов является индекс когнитивной активности. Точность пупиллометрии в оценке когнитивных функций можно увеличить за счет использования дополнительных методов оценки активности ВНС.

Пупиллометрия в клинических исследованиях

Оценка диаметра зрачка в покое и зрачковых реакций при демонстрации различных стимулов позволяет объективизировать состояние нервной системы пациента в целом, а также выраженность эмоциональной реакции и степень когнитивной нагрузки, испытываемой при выполнении различных заданий. В связи с этим пупиллометрия находит свое применение в клинической неврологии и психиатрии (Ferencová et al., 2021).

Метод пупиллометрии широко используется при изучении расстройств аутистического спектра (РАС) (de Vries et al., 2021; Shic et al., 2022; Kumano et al., 2022). Исследования зрачка в покое при данном заболевании дали неоднозначные результаты: если по одним данным у пациентов с РАС наблюдался более широкий диаметр зрачка, чем у здоровых людей (Andersen et al., 2009), то по другим данным у них отмечался более узкий зрачок (Martineau et al., 2011) или диаметр зрачка достоверно не отличался от показателей контрольной группы (Lawson et al., 2017). У пациентов с РАС наблюдались изменения фотореакции зрачка, она характеризовалась более длительным латентным периодом, меньшей амплитудой сокращения и меньшей скоростью сокращения сфинктера зрачка (Fan et al., 2009).

Исследование зрачковых реакций, вызванных заданиями, позволяет объективизировать состояние социальных когнитивных функций и оценить сенсорно-перцептивные функции

при РАС (Shic et al., 2022). В частности, у пациентов наблюдалась атипичная зрачковая реакция (менее выраженная дилатация) на социальные стимулы (эмоциональные лица, боль) (Aguillon-Hernandez et al., 2020). Изменения сенсорно-перцептивных функций были продемонстрированы в экспериментах с визуальным поиском, во время которых у пациентов с РАС отмечалось повышенное расширение зрачка по сравнению со здоровыми людьми (DiCriscio, Troiani, 2017).

Пупиллометрия при аффективных расстройствах выявила целый ряд патологических изменений (De Zorzi L. et al., 2021). У подростков с большим депрессивным эпизодом отмечалось менее выраженное сужение зрачка в ответ на прослушивание слов с негативным смыслом, по сравнению со здоровыми людьми без депрессии в анамнезе (Siegle et al., 2003). С другой стороны, у подростков с депрессией отмечалось более выраженное расширение зрачка в ответ на предъявление лиц с эмоциональным выражением лица (грустным или счастливым) (Burkhouse et al., 2014). Индивидуальная вариабельность в ширине зрачка, а именно его большая ширина, была предиктором развития первого депрессивного эпизода у пациентов с субклиническими депрессивными симптомами (Cohen et al., 2019). Параметры фотореакции зрачка у подростков с депрессивным эпизодом также были изменены, они характеризовались более низкой степенью сужения зрачка (Mestanikova, 2019). У взрослых пациентов с депрессией был выявлен больший исходный диаметр зрачка, большая степень расширения зрачка в ответ на негативные эмоциональные стимулы, а также менее выраженная фотореакция (Magzouki et al., 2017). Оценка зрачковых реакций при выполнении заданий с подкреплением является перспективным методом выявления пациентов с нарушением процесса оценки подкрепления, как биомаркера повышенного риска развития рецидива большого депрессивного эпизода у пациентов в фазе ремиссии (Gauth et al., 2022).

При тревожных расстройствах у взрослых отмечалась более вялая фотореакция, более выраженное расширение зрачка. У детей с тревожным расстройством характер изменений зрачка зависел от валентности эмоционального стимула: в одной работе при демонстрации лиц с нейтральным выражением лица у детей отмечалась менее выраженная дилатация (Keil et al., 2018), в другой при демон-

страции лиц со злобным выражением отмечалось повышенное расширение зрачка, а при демонстрации лиц с нейтральным выражением — менее выраженное уменьшение диаметра, чем у здоровых людей (Price et al., 2018). Особенности реакции зрачка также использовали в качестве биомаркера потенциальной эффективности проводимого лечения аффективных расстройств (Kleberg et al., 2019).

Исходный диаметр зрачка, а также особенности его фотореакции в младенческом возрасте являются генетически детерминированными признаками и могут быть предикторами развития шизофрении в более старшем возрасте (Portugal et al., 2022). У людей, страдающих шизофренией, наблюдалось снижение показателей фотореакции зрачка. Параметры фотореакции коррелировали со степенью снижения когнитивных функций, а также выраженностью негативных симптомов (Fattal et al., 2022).

При многих дегенеративных заболеваниях ЦНС структуры ВНС претерпевают дегенеративные изменения уже на ранних стадиях болезни и могут использоваться как биомаркеры для преклинической диагностики и контроля динамики патологического процесса (Chougule et al., 2019; Douglas et al., 2021). В частности, изучение фотореакции зрачка при болезни Альцгеймера (БА) продемонстрировало целый ряд изменений: увеличение латентности сужения зрачка на свет, снижение амплитуды сужения зрачка, более быстрое повторное расширение после удаления источника света, снижение максимальной скорости сужения и ускорения максимального сужения зрачка. Все эти изменения соответствовали дисфункции парасимпатической нервной системы (Chougule et al., 2019).

Более современный метод хроматической пупиллометрии позволяет отдельно оценить роль палочек, колбочек, а также меланопсин-содержащих ганглиозных клеток сетчатки (мГКС) в реализации фотореакции зрачка, за счет предъявления световых стимулов с различной длиной волны (Romagnoli et al., 2020). Уже на ранних стадиях БА наблюдается гибель мГКС, в связи с чем метод хроматической пупиллометрии является перспективным методом ранней (доклинической) диагностики БА (Lustig-Barzelay et al., 2022), однако необходимы дальнейшие исследования для определения ценности данной методики (Romagnoli et al., 2020; Oh et al., 2019). Оценка диаметра зрачка в покое и при когнитивной

нагрузке может служить биомаркером степени когнитивных нарушений при БА и эффективности проводимого лечения (El Haj et al., 2022).

Пупиллометрия используется для оценки состояния когнитивных функций при рассеянном склерозе (de Rodez Benavent et al., 2022), состояния ВНС при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Daniel et al., 2022). В последнем случае меньший исходный диаметр зрачка был неблагоприятным прогностическим признаком (Daniel et al., 2022).

Вегетативные нарушения также развиваются на ранних стадиях болезни Паркинсона (БП). Исследования фотореакции зрачка при БП выявили достоверное снижение амплитуды его сужения, увеличение длительности латентного периода и целого ряда других показателей (Alhassan et al., 2022). Пупиллометрия может использоваться для раннего выявления БП, было показано, что в покое зрачок пациентов с БП уже, чем у здоровых людей (Tsitsi et al., 2021). По данным пупиллометрии можно судить о состоянии холинергической системы мозга при БП. В частности, было показано, что у пациентов с БП с застываниями при ходьбе, развитие которых связывают с недостаточностью холинергической системы, диаметр зрачка был больше на свету и в большей степени была удлинена латенция сужения зрачка (Alhassan et al., 2022). Скорость сокращения зрачка в рамках фотореакции снижается по мере прогрессирования БП (You et al., 2021). Выраженные изменения зрачковых реакций наблюдаются при мультисистемной атрофии (Park et al., 2019).

Портативные устройства для пупиллометрии могут использоваться для оценки функционального состояния головного мозга по состоянию глазодвигательной системы пациентов реанимационного профиля. Было показано, что пупиллометрические характеристики позволяют прогнозировать исход аноксического повреждения мозга, выявить на ранних стадиях признаки повышения внутричерепного давления и транстенториального вклинения (Bower et al., 2021). Учитывая важную роль норадреналина, который в основном синтезируется в области голубого пятна, в качестве медиатора нейростабильности, пупиллометрия может потенциально использоваться для оценки пластичности зрительной коры (Viglione et al., 2023).

Таким образом, пупиллометрия может использоваться в клинической неврологии и

психиатрии. Анализ зрачковых реакций может применяться в ранней диагностике РАС, в частности для оценки особенностей восприятия, социально-когнитивных функций детей. Показатели пупиллометрии могут служить маркерами для диагностики шизофрении, для прогнозирования течения и оценки эффективности лечения аффективных расстройств. Зрачковые реакции изменяются при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и могут использоваться для ранней диагностики последних.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, регуляция диаметра зрачка представляет собой сложный физиологический процесс, отражающий состояние не только ВНС, но и вышележащих структур. Изменение диаметра зрачка связано с активностью ВНС в ответ на изменение освещения. Однако эмоциональные стимулы и когнитивные нагрузки могут оказывать влияние на величину зрачка, меняя тонус ВНС вне зависимости от освещения. Этот механизм регуляции зрачковых реакций реализуется через голубое пятно, верхние холмики четверохолмия и другие структуры головного мозга.

Динамическая оценка диаметра зрачка в покое и при выполнении различных заданий позволяет оценить функциональное состояние головного мозга. Пупиллометрия является перспективным методом объективной оценки психоэмоциональных и когнитивных нарушений при аффективных расстройствах, шизофрении, депрессии, а также дегенеративных заболеваниях головного мозга.

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение механизмов регуляции зрачковых реакций, в частности особый интерес представляет изучение пупиллометрических параметров в сочетании с регистрацией движения глаз и использованием других электрофизиологических методик, а также параллельное использование пупиллометрии и методов функциональной визуализации. С точки зрения клинической практики необходима разработка стандартизированных заданий для оценки конкретных аспектов деятельности головного мозга методом пупиллометрии, которые смогут быть использованы для ранней диагностики и мониторинга течения нервных и психических болезней.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Барабанищikov В.А.* (отв. ред.) Современная экспериментальная психология: В 2-х т., т. 1. 2011. 555 с.
- Barabanshchikov V.A.* (ed.) Modern experimental psychology: In 2 vol., vol. 1. 2011. 555 p.
- Величковский Б.Б.* Возможности когнитивной тренировки как метода коррекции возрастных нарушений когнитивного контроля. Экспериментальная психология. 2009. 3 (2): 78–91.
- Velichkovsky B.B.* Performance capabilities of cognitive training as a method of correcting age-related decline in cognitive control. Experimental psychology. 2009. 3 (2): 78–91.
- Величковский Б.Б., Измалкова А.И.* Влияние нагрузки на вербальную рабочую память при глазодвигательной активности в условиях выполнения задания зрительного поиска. Экспериментальная психология. 2015. 2 (8): 21–35.
- Velichkovsky B.B., Izmailkova A.I.* Effect of verbal working memory load on eye movements in visual search. Experimental Psychology. 2015. 2 (8): 21–35.
- Горюшко С.М., Самочадин А.В.* Средства оценки уровня когнитивной нагрузки в процессе обучения. Компьютерные инструменты в образовании. 2018. 4: 35–44. doi: <https://doi.org/10.32603/2071-2340-4-35-44>
- Goryushko S.M., Samochadin A.V.* Tools for Cognitive Load Evaluation in the Education Process. Computer tools in education, no. 4, pp. 35–44, 2018 (in Russian).
- Девятко И.Ф., Богданов М.Б., Лебедев Д.В.* Динамика диаметра зрачка как индикатор когнитивной нагрузки респондента: методический эксперимент по сравнению CASI и P&PSI вопросников. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Социология. 2021. 21 (1): 36–49. <https://doi.org/10.22363/2313-2272-2021-21-1-36-49>
- Deviatko I.F., Bogdanov M.B., Lebedev D.V.* Pupil diameter dynamics as an indicator of the respondent's cognitive load: Methodological experiment comparing CASI and P&PSI // RUDN J. Sociology. 2021. 21 (1): 36–49. <https://doi.org/10.22363/2313-2272-2021-21-1-36-49>
- Куцало А.Л., Цимбал М.В., Штейнберг Н.В., Хомич Д.С., Вареников М.Г., Волков В.В.* Особенности бинокулярной динамической пупиллометрии у больных сахарным диабетом II типа. Практическая медицина. 2018. 16 (5): 162–167. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-5-162-167>
- Kutsalo A.L., Tsimbal M.V., Shtejnberg N.V., Khomich D.S., Varenikov M.G., Volkov V.V.* Features of binocular dynamic pupillometry in patients with type 2 diabetes mellitus. Practical Medicine. 2018. 16 (5): 162–167. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-5-162-167>
- Ошоров А.В., Александрова Е.В., Мурадян К.Р., Сосновская О.Ю., Соколова Е.Ю., Савин И.А.* Пупиллометрия как метод мониторинга фотореакции в нейрореанимации. Журн. “Вопросы нейрохирургии” имени Н.Н. Бурденко. 2021. 85 (3): 117–123. <https://doi.org/10.17116/neiro202185031117>
- Oshorov A.V., Aleksandrova E.V., Muradyan K.R., Sosnovskaya O.Yu., Sokolova E.Yu., Savin I.A.* Pupilometry as a method for monitoring of pupillary light reflex in ICU patients. Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko. 2021. 85 (3): 117–123. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/neiro202185031117>
- Походай М.Ю., Бермудес-Маргаретто Б., Штыров Ю.Ю., Мячиков А.В.* Методика айтрекинга в психолингвистике и параллельная регистрация с ЭЭГ. Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2022. 72 (5): 609–622. <https://doi.org/10.31857/S0044467722050124>
- Pokhoday M., Bermudez-Margaretto B., Shtyrov Y., Myachikov A.* Eye tracking application in psycholinguistic and parallel registration with EEG. Zhurnal Vyshei Nervnoi Deyatel'nosti Imeni I.P. Pavlova. 2022. 72 (5): 609–622. <https://doi.org/10.31857/S0044467722050124>
- Пучкова А.Н., Ткаченко О.Н., Дорохов В.Б.* Специфика динамики размера зрачка в процессе работы с арифметическими задачами. Социально-экологические технологии. 2017. 3: 80–91.
- Puchkova A.N., Tkachenko O.N., Dorohov V.B.* Specifics of pupil size dynamics in the process of working with arithmetic tasks. Environment and Human: Ecological Studies. 2017. 3: 80–91.
- Романова Н.М., Рытик А.П., Самохина М.А., Скрипаль А.В., Усанов Д.А.* Особенности глазодвигательных реакций человека при произнесении истинной и ложной информации. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Философия. Психология. Педагогика. 2008. 8 (1): 65–73.
- Romanova N.M., Rytik A.P., Samokhina M.A., Skripal A.V., Usanov D.A.* The Peculiarities of Oculomotor Reactions of a Person Telling False or True Information. Izvestiya of Saratov University. Philosophy. Psychology. Pedagogy. 2008. 8 (1): 65–73.

- Саховская Н.А., Фролов М.А., Казакова К.А., Колодкина М.Г. История развития пупиллографии и возможности ее применения в современной офтальмологии. *Офтальмология*. 2022. 19 (3): 475–481. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-475-481>
- Sakhovskaya N.A., Frolov M.A., Kazakova K.A., Kolodkina M.G. The History of Pupillography and Possibility of Its Using in Modern Ophthalmology. *Ophthalmology in Russia*. 2022. 19 (3): 475–481. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-475-481>
- Aguillon-Hernandez N., Mofid Y, Latinus M., Roché L., Bufo M.R., Lemaire M., Malvy J., Martineau J., Wardak C., Bonnet-Brilhault F. The pupil: a window on social automatic processing in autism spectrum disorder children. *J. Child Psychol Psychiatry*. 2020. 61 (7): 768–778. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13170>
- Alhassan M., Hovis J.K., Almeida Q.J. Pupil light reflex in Parkinson's disease patients with and without freezing of gait symptoms. *Saudi J. Ophthalmol*. 2022. 35 (4): 332–340. <https://doi.org/10.4103/1319-4534.347306>
- Aminihajibashi S., Hagen T., Foldal M.D., Laeng B., Espeseth T. Individual differences in resting-state pupil size: Evidence for association between working memory capacity and pupil size variability. *Int. J. Psychophysiol*. 2019. 140: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.03.007>
- Anderson C.J., Colombo J. Larger tonic pupil size in young children with autism spectrum disorder. *Dev. Psychobiol*. 2009. 51 (2): 207–11. <https://doi.org/10.1002/dev.20352>
- Aston-Jones G., Cohen J.D. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci*. 2005. 28: 403–50. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709>
- Beissner F., Meissner K., Bär K.J., Napadow V. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J. Neurosci*. 2013. 33 (25): 10503–11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013>
- Benarroch E. What Are Current Concepts on the Functional Organization of the Locus Coeruleus and Its Role in Cognition and Neurodegeneration? *Neurology*. 2023. 100 (3): 132–137. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206736>
- Bouma H., Baghuis L.C.J. Hippus of the pupil: periods of slow oscillations of unknown origin. *Vision Research*. 1971. 11 (11): 1345–1351. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(71\)90016-2](https://doi.org/10.1016/0042-6989(71)90016-2)
- Bower M.M., Sweidan A.J., Xu J.C., Stern-Neze S, Yu W., Groysman L.I. Quantitative Pupillometry in the Intensive Care Unit. *J. Intensive Care Med*. 2021. 36 (4): 383–391. doi: 10.1177/0885066619881124. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31601157.
- Bradley M.M., Sapigao R.G., Lang P.J. Sympathetic ANS modulation of pupil diameter in emotional scene perception: Effects of hedonic content, brightness, and contrast. *Psychophysiology*. 2017. 54 (10): 1419–1435. <https://doi.org/10.1111/psyp.12890>
- Brown V.A., McLaughlin D.J., Strand J.F., Van Engen K.J. Rapid adaptation to fully intelligible nonnative-accented speech reduces listening effort. *Quarterly J. Experimental Psychology*. 2020. 73 (9): 1431–1443. <https://doi.org/10.1177/1747021820916726>
- Bufo M.R., Guidotti M., De Faria C., Mofid Y., Bonnet-Brilhault F., Wardak C., Aguillon-Hernandez N. Autonomic tone in children and adults: Pupillary, electrodermal and cardiac activity at rest. *Int. J. Psychophysiol*. 2022. 180: 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2022.07.009>
- Burkhouse K.L., Siegle G.J., Gibb B.E. Pupillary reactivity to emotional stimuli in children of depressed and anxious mothers. *J. Child Psychol Psychiatry*. 2014. 55 (9): 1009–16. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12225>
- Chougule P.S., Najjar R.P., Finkelstein M.T., Kandiah N., Milea D. Light-Induced Pupillary Responses in Alzheimer's Disease. *Front Neurol*. 2019. 10: 360. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00360>
- Cohen J.R., Thakur H., Burkhouse K.L., Gibb B.E. A multimethod screening approach for pediatric depression onset: An incremental validity study. *J. Consult Clin Psychol*. 2019. 87 (2): 184–197. <https://doi.org/10.1037/ccp0000364>
- Czerniak J.N., Schierhorst N., Brandl C., Mertens A., Schwalm M., Nitsch V. A meta-analytic review of the reliability of the Index of Cognitive Activity concerning task-evoked cognitive workload and light influences. *Acta Psychol (Amst)*. 2021. 220: 103402. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2021.103402>
- de Vries L., Fouquaet I., Boets B., Naeyaert G., Steyaert J. Autism spectrum disorder and pupillometry: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021. 120: 479–508. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.09.032>
- Daniel M., Charier D., Pereira B., Pachcinski M., Sharshar T., Molliex S. Prognosis value of pupillometry in COVID-19 patients admitted in intensive care unit. *Auton Neurosci*. 2022. 245: 103057. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.103057>
- de Rodez Benavent S.A, Nygaard G.O., Harbo H.F., Tønnesen S., Sowa P., Landrø N.I., Wendel-Haga M., Etholm L., Nilsen K.B., Drolsum L., Kerty E., Cellius E.G., Laeng B. Fatigue and cognition: Pupillary responses to problem-solving in early multiple sclerosis patients. *Brain Behav*. 2017. 7 (7): e00717. <https://doi.org/10.1002/brb3.717>

- De Zorzi L., Ranfaing S., Honoré J., Sequeira H. Autonomic reactivity to emotion: A marker of sub-clinical anxiety and depression symptoms? *Psychophysiology*. 2021. 58 (4): e13774. <https://doi.org/10.1111/psyp.13774>
- DiCriscio A.S., Troiani V. Pupil adaptation corresponds to quantitative measures of autism traits in children. *Sci. Rep.* 2017. 7 (1): 6476. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06829-1>
- DiNuzzo M., Mascali D., Moraschi M., Bussu G., Maugeri L., Mangini F., Fratini M., Giove F. Brain Networks Underlying Eye's Pupil Dynamics. *Front Neurosci.* 2019. 13: 965. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00965>
- Douglas V.P., Douglas K.A.A., Cestari D.M. Ophthalmic manifestations of dementing disorders. *Curr Opin Ophthalmol.* 2021. 32 (6): 515–520. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000807>
- Ebitz R.B., Moore T. Selective Modulation of the Pupil Light Reflex by Microstimulation of Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 2017. 37 (19): 5008–5018. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2433-16.2017>
- El Haj M., Chapelet G., Moustafa A.A., Boutoleau-Bretonnière C. Pupil size as an indicator of cognitive activity in mild Alzheimer's disease. *EXCLI J.* 2022. 21: 307–316. <https://doi.org/10.17179/excli2021-4568>
- Fan X., Miles J.H., Takahashi N., Yao G. Abnormal transient pupillary light reflex in individuals with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 2009. 39 (11): 1499–508. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0767-7>
- Fattal J., Brascamp J.W., Slate R.E., Lehet M., Achtyes E.D., Thakkar K.N. Blunted pupil light reflex is associated with negative symptoms and working memory in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2022. 248: 254–262. Epub 2022 Sep 14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.09.019>
- Ferencová N., Višňovcová Z., Bona Olexová L., Tonhajzerová I. Eye pupil – a window into central autonomic regulation via emotional/cognitive processing. *Physiol Res.* 2021. 70(Suppl4): S669–S682. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934749>
- Guath M., Willfors C., Björlin Avdic H., Nordgren A., Kleberg J.L. Pupillary response in reward processing in adults with major depressive disorder in remission. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2022 May. 12: 1–10. <https://doi.org/10.1017/S1355617722000224>
- Gusso M.M., Serur G., Nohama P. Pupil Reactions to Tactile Stimulation: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 2021. 15: 610841. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.610841>
- Joshi S., Gold J.I. Pupil Size as a Window on Neural Substrates of Cognition. *Trends Cogn Sci.* 2020. 24 (6): 466–480. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.03.005>
- Joshi S., Li Y., Kalwani R.M., Gold J.I. Relationships between Pupil Diameter and Neuronal Activity in the Locus Coeruleus, Colliculi, and Cingulate Cortex. *Neuron.* 2016. 89 (1): 221–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.028>
- Henderson R.R., Bradley M.M., Lang P.J. Modulation of the initial light reflex during affective picture viewing. *Psychophysiology*. 2014. 51 (9): 815–8. <https://doi.org/10.1111/psyp.12236>
- Keil V., Hepach R., Vierrath S., Caffier D., Tuschen-Caffier B., Klein C., Schmitz J. Children with social anxiety disorder show blunted pupillary reactivity and altered eye contact processing in response to emotional faces: Insights from pupillometry and eye movements. *J. Anxiety Disord.* 2018. 58: 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.07.001>
- Kleberg J.L., Hanqvist C., Serlachius E., Höglström J. Pupil dilation to emotional expressions in adolescent social anxiety disorder is related to treatment outcome. *J Anxiety Disord.* 2019. 65: 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2019.04.006>
- Kumano H., Nobukawa S., Shirama A., Takahashi T., Takeda T., Ohta H., Kikuchi M., Iwanami A., Kato N., Toda S. Asymmetric Complexity in a Pupil Control Model With Laterally Imbalanced Neural Activity in the Locus Coeruleus: A Potential Biomarker for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neural Comput.* 2022. 34 (12): 2388–2407. PMID: 3623044.
- Laeng B., Ørbo M., Holmlund T., Miozzo M. Pupillary Stroop effects. *Cognitive Processing*. 2011. 12 (1): 13–21. <https://doi.org/10.1007/s10339-010-0370-z>
- Lawson R.P., Mathys C., Rees G. Adults with autism overestimate the volatility of the sensory environment. *Nat Neurosci.* 2017. 20 (9): 1293–1299. <https://doi.org/10.1038/nn.4615>
- Lustig-Barzelay Y., Sher I., Sharvit-Ginon I., Feldman Y., Mrejen M., Dallasheh S., Livny A., Schnaider Beeri M., Weller A., Ravona-Springer R., Rotenstreich Y. Machine learning for comprehensive prediction of high risk for Alzheimer's disease based on chromatic pupilloperimetry. *Sci. Rep.* 2022. 12 (1): 9945. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13999-0>
- Mäki-Marttunen V. Pupil-based States of Brain Integration across Cognitive States. *Neuroscience*. 2021. 471: 61–71. Epub 2021 Jul 23. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.07.016>
- Martineau J., Hernandez N., Hiebel L., Roché L., Metzger A., Bonnet-Brilhault F. Can pupil size and pupil responses during visual scanning contribute to the diagnosis of autism spectrum disorder in children? *J. Psychiatr Res.* 2011. 45 (8): 1077–82. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.01.008>
- Marzouki Y., Dusaucy V., Chanceaux M., Mathôt S. The World (of Warcraft) through the eyes of an ex-

- pert. *PeerJ*. 2017. 5: e3783.
<https://doi.org/10.7717/peerj.3783>
- Mathôt S.* Pupillometry: Psychology, Physiology, and Function. *J. Cogn.* 2018. 1 (1): 16.
<https://doi.org/10.5334/joc.18>
- McKendrick R., Harwood A.* Cognitive Workload and Workload Transitions Elicit Curvilinear Hemodynamics During Spatial Working Memory. *Front Hum Neurosci.* 2019. 13: 405.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00405>
- Mestanikova A., Ondrejka I., Mestanik M., Cesnekova D., Visnovcova Z., Bujnakova I., Oppa M., Calkovska A., Tonhajzerova I.* Pupillary light reflex is altered in adolescent depression. *Physiol Res.* 2017. 66 (Suppl 2): S277–S284.
<https://doi.org/10.33549/physiolres.933683>
- Miller A.L., Gross M.P., Unsworth N.* Individual differences in working memory capacity and long-term memory: The influence of intensity of attention to items at encoding as measured by pupil dilation. *J. Memory and Language.* 2019. 104: 25–42.
<https://doi.org/10.1016/j.jml.2018.09.005>
- Morad Y., Lemberg H., Yofe N., Dagan Y.* Pupillography as an objective indicator of fatigue. *Current Eye Research.* 2000. 21 (1): 535–542.
[https://doi.org/10.1076/0271-3683\(200007\)2111-ZFT535](https://doi.org/10.1076/0271-3683(200007)2111-ZFT535)
- Oh A.J., Amore G., Sultan W., Asanad S., Park J.C., Romagnoli M., La Morgia C., Karanjia R., Harrington M.G., Sadun A.A.* Pupillometry evaluation of melanopsin retinal ganglion cell function and sleep-wake activity in pre-symptomatic Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2019. 14 (12): e0226197. Erratum in: *PLoS One.* 2020 Feb 27. 15 (2): e0230061.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226197>
- Park K.W., Choi N., Ryu H.S., Kim M.S., Lee E.J., Chung S.J.* Pupillary dysfunction of multiple system atrophy: Dynamic pupillometric findings and clinical correlations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019. 65: 234–237.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.05.003>
- Peinkhofer C., Knudsen G.M., Moretti R., Kondziella D.* Cortical modulation of pupillary function: systematic review. *PeerJ*. 2019. 7: e6882.
<https://doi.org/10.7717/peerj.6882>
- Portugal A.M., Taylor M.J., Viktorsson C., Nyström P., Li D., Tammimies K., Ronald A., Falck-Ytter T.* Pupil size and pupillary light reflex in early infancy: heritability and link to genetic liability to schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry.* 2022. 63 (9): 1068–1077. Epub 2021 Dec 23.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.13564>
- Posner M.I., Snyder C.R., Solso R.* Attention and cognitive control. *Cognitive psychology: Key readings.* 2004. 205: 55–85.
- Price R.B., Rosen D., Siegle G.J., Ladouceur C.D., Tang K., Allen K.B., Ryan N.D., Dahl R.E., Forbes E.E., Silk J.S.* From anxious youth to depressed adolescents: Prospective prediction of 2-year depression symptoms via attentional bias measures. *J. Abnorm Psychol.* 2016 Feb. 125 (2): 267–278.
<https://doi.org/10.1037/abn0000127>
- Quadt L., Critchley H., Nagai Y.* Cognition, emotion, and the central autonomic network. *Auton Neurosci.* 2022. 238: 102948. doi: 10.1016/j.autneu.2022.102948. Epub ahead of print. PMID: 35149372.
- Richardson D.C., Dale R., Spivey M.J.* Eye movements in language and cognition. *Methods in cognitive linguistics.* 2007. 18: 323–344.
- Robison M.K., Coyne J.T., Sibley C., Brown N.L., Neilson B., Foroughi C.* An examination of relations between baseline pupil measures and cognitive abilities. *Psychophysiology.* 2022. 59 (12): e14124.
<https://doi.org/10.1111/psyp.14124>
- Romagnoli M., Stanzani Maserati M., De Matteis M., Capellari S., Carbonelli M., Amore G., Cantalupo G., Zenesini C., Liguori R., Sadun A.A., Carelli V., Park J.C., La Morgia C.* Chromatic Pupillometry Findings in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2020. 14: 780.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00780>
- Rondeel E.W., van Steenbergen H., Holland R.W., van Knippenberg A.* A closer look at cognitive control: differences in resource allocation during updating, inhibition and switching as revealed by pupillometry. *Front Hum Neurosci.* 2015. 9: 494.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00494>
- Siegle G.J., Steinhauer S.R., Carter C.S., Ramel W., Thase M.E.* Do the Seconds Turn Into Hours? Relationships between Sustained Pupil Dilation in Response to Emotional Information and Self-Reported Rumination. *Cognitive Therapy and Research.* 2003. 27: 365–382.
<https://doi.org/10.1023/A:1023974602357>
- Schneider M., Hathway P., Leuchs L., Sämann P.G., Czisch M., Spoormaker V.I.* Spontaneous pupil dilations during the resting state are associated with activation of the salience network. *Neuroimage.* 2016. 139: 189–201.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.011>
- Shic F., Naples A.J., Barney E.C., Chang S.A., Li B., McAllister T., Kim M., Dommer K.J., Hasselmo S., Atyabi A., Wang Q., Helleman G., Levin A.R., Seow H., Bernier R., Charwaska K., Dawson G., Dziura J., Faja S., Jeste S.S., Johnson S.P., Murias M., Nelson C.A., Sabatos-DeVito M., Senturk D., Sugar C.A., Webb S.J., McPartland J.C.* The autism biomarkers consortium for clinical trials: evaluation of a battery of candidate eye-tracking biomarkers for use in autism clinical trials. *Mol Autism.* 2022. 13 (1): 15.
<https://doi.org/10.1186/s13229-021-00482-2>

- Skaramagkas V., Giannakakis G., Ktistakis E., Manoussos D., Karatzanis I., Tachos N., Tripoliti E.E., Marias K., Fotiadis D.I., Tsiknakis M. Review of eye tracking metrics involved in emotional and cognitive processes. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2021. PP. <https://doi.org/10.1109/RBME.2021.3066072>
- Sklerov M., Dayan E., Browner N. Functional neuroimaging of the central autonomic network: recent developments and clinical implications. *Clin Auton Res.* 2019. 29 (6): 555–566. Epub 2018 Nov 23. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0577-0>
- Sperandio I., Bond N., Binda P. Pupil Size as a Gateway Into Conscious Interpretation of Brightness. *Front Neurol.* 2018. 9: 1070. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01070>
- Steinhauer S.R., Siegle G.J., Condray R., Pless M. Sympathetic and parasympathetic innervation of pupillary dilation during sustained processing. *Int. J. Psychophysiol.* 2004. 52 (1): 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2003.12.005>
- Strauch C., Wang C.A., Einhäuser W., Van der Stigchel S., Naber M. Pupillometry as an integrated readout of distinct attentional networks. *Trends Neurosci.* 2022. 45 (8): 635–647. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.05.003>
- Sulutvedt U., Mannix T.K., Laeng B. Gaze and the Eye Pupil Adjust to Imagined Size and Distance. *Cogn Sci.* 2018. 42 (8): 3159–3176. <https://doi.org/10.1111/cogs.12684>
- Sweller J. Element interactivity and intrinsic, extraneous, and germane cognitive load. *Educational psychology review.* 2010. 22 (2): 123–138. <https://doi.org/10.1007/s10648-010-9128-510>
- Sweller J. Cognitive load during problem solving: Effects on learning. *Cognitive science.* 1988. 12 (2): 257–285. [https://doi.org/10.1016/0364-0213\(88\)90023-7](https://doi.org/10.1016/0364-0213(88)90023-7)
- Szabadi E. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J Psychopharmacol.* 2013. 27 (8): 659–93. Epub 2013 Jun 12. Erratum in: *J. Psychopharmacol.* 2013 Oct. 27 (10): 964. <https://doi.org/10.1177/0269881113490326>
- Tsitsi P., Benfatto M.N., Seimyr G.Ö., Larsson O., Svenningsson P., Markaki I. Fixation Duration and Pupil Size as Diagnostic Tools in Parkinson's Disease. *J. Parkinsons Dis.* 2021. 11 (2): 865–875. <https://doi.org/10.3233/JPD-202427>
- Tsukahara J.S., Engle R.W. Is baseline pupil size related to cognitive ability? Yes (under proper lighting conditions). *Cognition.* 2021. 211: 104643. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2021.104643>
- Turnbull P.R., Irani N., Lim N., Phillips J.R. Origins of Pupillary Hippus in the Autonomic Nervous System. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017. 58 (1): 197–203. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20785>
- Van Engen K.J., McLaughlin D.J. Eyes and ears: Using eye tracking and pupillometry to understand challenges to speech recognition. *Hearing Research.* 2018. 369: 56–66.
- Van Gerven P., Paas F., Van Merriënboer J., Schmidt H. Memory load and the cognitive pupillary response in aging. *Psychophysiology.* 2014. 41 (2): 167–174. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2003.00148.x>
- Viglione A., Mazziotti R., Pizzorusso T. From pupil to the brain: New insights for studying cortical plasticity through pupillometry. *Front Neural Circuits.* 2023. 17: 1151847. PMID: 37063384; PMCID: PMC10102476. <https://doi.org/10.3389/fncir.2023.115184737063384>
- Vogels J., Demberg V., Kray J. The Index of Cognitive Activity as a Measure of Cognitive Processing Load in Dual Task Settings. *Front Psychol.* 2018. 9: 2276. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02276>
- Wang C.A., Boehnke S.E., Itti L., Munoz D.P. Transient pupil response is modulated by contrast-based saliency. *J. Neurosci.* 2014. 34 (2): 408–17. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3550-13.2014>
- Wang C.A., Munoz D.P. A circuit for pupil orienting responses: implications for cognitive modulation of pupil size. *Curr Opin Neurobiol.* 2015. 33: 134–40. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.03.018>
- Wanyan X., Zhuang D., Zhang H. Improving pilot mental workload evaluation with combined measures. *Biomed Mater Eng.* 2014. 24 (6): 2283–90. <https://doi.org/10.3233/BME-141041>
- Wierwille W.W., Eggemeier F.T. Recommendations for Mental Workload Measurement in a Test and Evaluation Environment. *Human Factors.* 1993. 35 (2): 263–281. <https://doi.org/10.1177/001872089303500205>
- White O., French R.M. Pupil Diameter May Reflect Motor Control and Learning. *J. Mot. Behav.* 2017. 49 (2): 141–149. <https://doi.org/10.1080/00222895.2016.1161593>
- Wu F., Zhao Y., Zhang H. Ocular Autonomic Nervous System: An Update from Anatomy to Physiological Functions. *Vision (Basel).* 2022. 6 (1): 6. <https://doi.org/10.3390/vision6010006>
- Yeung M.K., Lee T.L., Han Y.M.Y., Chan A.S. Prefrontal activation and pupil dilation during n-back task performance: A combined fNIRS and pupillometry study. *Neuropsychologia.* 2021. 159: 107954. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2021.107954>
- Yokoi A., Weiler J. Pupil diameter tracked during motor adaptation in humans. *J. Neurophysiol.* 2022. 128 (5): 1224–1243. <https://doi.org/10.1152/jn.00021.2022>
- You S., Hong J.H., Yoo J. Analysis of pupillometer results according to disease stage in patients with Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2021. 11 (1): 17880. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97599-4>

PUPILLOMETRY IN THE ASSESSMENT OF EMOTIONAL STATE AND COGNITIVE FUNCTIONS IN HUMAN

M. A. Kutlubaev^{a, #}, D. R. Shagieva^a, G. I. Karimova^a, A. I. Izmalkova^b, and A. V. Myachikov^{b, c}

^a*Department of Neurology Bashkir State Medical University, Ufa, Russia*

^b*Institute for Cognitive Neuroscience, National Research University Higher school of economics, Moscow, Russia*

^c*Northumbria University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom, Great Britain*

[#]*e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com*

Pupillometry is a method allowing quantitative assessment of the pupil diameter. The size of the pupil is regulated by the structures of autonomic nervous system (nuclei of the oculomotor nerve, cilio-spinal center) and related to the ambient lighting. However, overlying structures of the brain, in particular cortex, via locus coeruleus, upper colliculi of quadrigeminal bodies modulate the pupillary response regardless ambient lighting condition. Thus the baseline diameter of the pupil and its changes associated with certain tasks could be used for the objective assessment of the emotional state and cognitive functions in a human. There are data showing the changes in the pupillary response in patients with autism spectrum disorder, depression as well as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and other organic disorders of the brain. More research in pupillometry is needed to identify new areas for its use.

Keywords: pupil, pupillometry, eyetracking, pupillary light reflex, emotional disorders, cognitive functions