https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-1-12-27

CC BY 4.0

# О МЕХАНИЗМАХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫХ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ КОШЕК, РАСПОЗНАВАЕМЫХ МЕТОДОМ НОРМИРОВАНИЯ БПФ-ПРЕОБРАЗУЕМЫХ ФУНКЦИЙ ЭЛЕКТРОГРАММ ФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ГИППОКАМПА

**Н.Н. Каркищенко*, В.Н. Каркищенко, Ю.В. Фокин**

*ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»*
*143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1*

Фармакологическая модуляция и анализ психопатологических процессов у животных является оптимальным методом познания, определяющим возможности корреляции со схожими процессами у человека. Наши методы и подходы, построенные на принципах фармакологической модуляции системного поведения и нормирования БПФ-преобразуемых функций электрограмм головного мозга, позволяют выявлять количественные параметры интрацентральных отношений, когнитивных функций и фундаментальных механизмов оценки действия нейропсихоактивных препаратов в целостном мозге в условиях *in vivo*.

Работа проведена на кошках со стереотаксически имплантированными в головной мозг электродами. Для конструирования обсессивно-компульсивных расстройств и когнитивных изменений использовались субтерапевтические дозы кетамина, амфетамина и накома. Фармакологическая модуляция поведения оценивалась по влиянию на фронтальный мозг и гиппокамп, при котором, в частности, активация γ-ритмов (от 35 до 60 Гц) расценивалась как улучшение когнитивных функций. На прореальную извилину кетамин оказывает более выраженное депримирующее влияние при близких с амфетамином активирующих эффектах в частотных диапазонах 11–15 и 32–35 Гц. На переднюю супрасильвиеву извилину и гиппокамп кетамин оказывает выраженное активирующее влияние. Кетамин и наком обнаруживают схожие эффекты в области прореальной извилины, наиболее отчётливо проявляющиеся на частотах около 9–15 и 35–36 Гц. Действие накома характеризуется также эпизодами активации и в более высокочастотном диапазоне 40–55 Гц. В области передней супрасильвиевой извилины эффекты накома также схожи с кетамином, но имеют отличия в диапазоне 9–11 Гц. От эффектов амфетамина его отличает отсутствие эпизодов депримации в высокочастотном диапазоне 55–65 Гц. В области гиппокампа наком обнаруживает активирующее действие, превосходящее кетамин на 100–150%. Показано, что нейровизуализация нормированных функций электрограмм при фармакологической модуляции обсессивно-компульсивных и когнитивных расстройств отражает наиболее яркие преобразования в высокочастотных ритмах мозга, преимущественно относящихся к γ-диапазону.

Сопоставление результатов фармакомодуляции с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами лекарств при воспроизведении психопатологий позволяет нам находить оптимальные пути модификации поведения и их экстраполяции на человека.

**Ключевые слова:** фармакологическая модуляция, обсессивно-компульсивные расстройства, когнитивные функции, психоделики, нейровизуализация, электрограммы головного мозга (ЭГМ), нормированная ЭГМ (НЭМ), быстрое преобразование Фурье (БПФ), кошки, гиппокамп, фронтальная кора мозга

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В. О механизмах фармакологической модуляции обсессивно-компульсивных и когнитивных расстройств кошек, распознаваемых методом нормирования БПФ-преобразуемых функций электрограмм фронтальной коры головного мозга и гиппокампа. *Биомедицина.* 2020;16(1):12–27. https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-1-12-27

*Поступила 20.11.2019*
*Принята после доработки 28.01.2020*
*Опубликована 10.03.2020*

# MECHANISMS OF THE PHARMACOLOGICAL MODULATION OF OBSESSIVE-COMPULSIVE AND COGNITIVE DISORDERS IN CATS RECOGNIZED BY THE METHOD OF NORMALIZING FFT-CONVERTIBLE FUNCTIONS OF ELECTROGRAMS OF THE FRONTAL CORTEX AND HIPPOCAMPUS

**Nikolay N. Karkischenko*, Vladislav N. Karkischenko, Yuriy V. Fokin**

*Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia*
*143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1*

The pharmacological modulation and analysis of psychopathological processes in animals is a research method providing a possibility to study similar processes in humans. Methods and approaches based on the principles of the pharmacological modulation of systemic behaviour and normalization of FFT-transformed functions of the brain electrograms allow identification of the quantitative parameters of intracentral relations, cognitive functions and fundamental mechanisms for evaluating the effects of neuropsychoactive drugs in the whole brain *in vivo*.

The work was carried out on cats with stereotactically implanted electrodes in the brain. Subtherapeutic doses of ketamine, amphetamine and nakom were used to model obsessive-compulsive disorders and cognitive changes. The pharmacological modulation of the animals' behaviour was evaluated by the effect on the frontal brain and hippocampus. The activation of γ-rhythms (from 35 to 60 Hz) was considered as an improvement in cognitive functions. Ketamine exhibited a more pronounced depressing effect on the proreal gyrus, with its activating effects being close to amphetamine across the frequency ranges of 11–15 and 32–35 Hz. Ketamine had a pronounced activating effect on the gyrus suprasilvium anterior and the hippocampus. Ketamin and nakom demonstrated similar effects in the area of the proreal gyrus, most clearly manifested at frequencies of about 9–15 and 35–36 Hz. The action of nakom was characterized by the episodes of activation in a higher frequency range of 40–55 Hz as well. In the area of the gyrus suprasilvium anterior, the effects of nakom were similar to those of ketamine; however, these substances exhibited different effects in the range of 9–11 Hz. Compared to amphetamine, nakom showed no depressing episodes over the high-frequency range of 55–65 Hz. In the hippocampus, nakom demonstrated an activating effect exceeding that of ketamine by 100–150%. It was shown that neuroimaging of the normalized functions of electrograms during the pharmacological modulation of obsessive-compulsive and cognitive disorders reflects the most striking transformations in high-frequency brain rhythms, primarily related to the γ-range.

Comparison of the results of pharmacomodulation with the pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of drugs when modelling psychopathologies in animals helps researchers in their search for approaches to modifying animal behaviour and extrapolating them to humans.

**Keywords:** pharmacological modulation, obsessive-compulsive disorders, cognitive functions, psychedelics, neuroimaging, brain electrograms, normalized brain electrograms, fast Fourier transform, cats, hippocampus, frontal cortex

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V. Mechanisms of the Pharmacological Modulation of Obsessive-Compulsive and Cognitive Disorders in Cats Recognized by the Method of Normalizing FFT-Convertible Functions of Electrograms of the Frontal Cortex and Hippocampus. *Journal Biomed.* 2020;16(1):12–27. https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-1-12-27

*Submitted 20.11.2019*
*Revised 28.01.2020*
*Published 10.03.2020*

## Введение

Психопатологические изменения у животных являются неотъемлемой частью существования и адаптации к сложным зоосоциальным условиям в природе и особенно в условиях лабораторного содержания. Наиболее яркими и часто наблюдаемыми являются нарушения в психоэмоциональной сфере, такие как обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), а также в психоинформационной сфере, такие как когнитивные нарушения [29, 25, 20]. Как по нашим данным, так и по сведениям из литературы, ОКР предполагают или включают в себя когнитивно-поведенческие расстройства.

Для полноты понимания необходима функционально-морфологическая привязка ОКР как нормального *выгодного процесса* у животных и человека, но зашедшего слишком далеко. M. Brüne [16] предполагает, что изменения различного происхождения в полосатом теле и лобных долях мозга, играющие определённую роль в прогнозировании потребностей и угроз, которые могут возникнуть в будущем, способны «запустить» гиперактивную систему предупреждения когнитивного вреда, когда человек начинает сознательно и необоснованно опасаться маловероятного или невозможного события, что справедливо не только для человека, но и для животных.

Изучение психопатологических изменений у животных возможно с помощью различных подходов к моделированию, но наиболее оптимально — с использованием фармакологической модуляции, которую мы неоднократно и на разных животных применяли в наших работах [3, 4, 6, 7]. Важными моментами такого вида моделирования является изучение их механизмов. Дадим некоторые определения и пояснения.

*Обсéссия* (лат. *obsessio* — осада, охватывание) — синдром, представляющий возникающие через неопределённые промежутки времени у человека навязчивые нежелательные непроизвольные идеи или представления. Человек может фиксироваться на таких мыслях, которые вызывают негативные эмоции или дистресс. От таких мыслей трудно избавиться или управлять ими. Обсессии могут быть (но не обязательно) связаны с *компульсиями* — навязчивым поведением. Согласно современным представлениям, к обсессиям не относятся иррациональные страхи (фобии) и навязчивые действия (компульсии) [33, 13, 19, 16, 18].

*Компульсивность* (лат. *compulsio* — принуждение) — склонность у человека к повторяющимся, стереотипным поведенческим актам: моторным, эмоциональным или интеллектуальным; повторяемость в одинаковой форме побуждений и действий, обычно выполняющих функцию защиты от навязчивого страха (например, идеаторные и сложные двигательные ритуалы, мытьё рук пациентами с навязчивым страхом загрязнения). В отличие от импульсивности, т. е. склонности немедленно поддаться хаотичному внутреннему порыву к действиям, компульсивность — это порыв, конвертируемый в упорядоченное поведение и предотвращение состояния хаоса. Иными словами, это навязчивое побуждение, субъективное ощущение чуждости, принудительного характера возникающих патологических побуждений совершить

нечто неприемлемое, противоестественное [8, 16, 18]. Обсессии и компульсии в виде отдельных поведенческих эквивалентов присутствуют у всех животных, но наиболее выразительны у обезьян, кошек и собак.

Предполагается, что чем больше мы узнаём, изучая ОКР у животных, тем больше мы сможем понять человеческую биологию и генетику, вовлечённые в наследственность восприимчивости к расстройствам, таким как ОКР [29]. У собак была обнаружена хромосома 7, которая создаёт высокий риск восприимчивости к ОКР [25], что помогло в дальнейшем изучить связь ОКР у людей у собак. Хромосома 7 экспрессируется в гиппокампе животных — той же области мозга, где и у людей. Таким образом, ответные реакции на фармакологическую модуляцию могут быть схожи как у человека, так и у животных [35, 28, 15, 18].

Другие авторы [20] утверждают, что животные — это будущее для понимания того, как лучше выявлять и лечить ОКР у людей. Исследования показывают, что некоторые методы лечения одинаково эффективны, например, для кошек, собак и для людей, но всё ещё существует много неизвестных деталей. Считается, что до настоящего времени ОКР невозможно полностью излечить, их удаётся лишь распознавать и контролировать [22, 26].

*Фармакологическая модуляция* (лат. *modulatio* — мерность, ритмичность) — количественно измеряемое изменение поведения или различных параметров функционирования живых систем под влиянием лекарственных средств, препаратов или веществ (различия — см. [1]).

Фармакологическая модуляция является тем инструментом, который позволяет получить у животных наиболее близкие к человеку проявления психопатологических расстройств. В своей работе мы использовали препараты, которые при существенно различных в интимных механизмах действиях тем не менее имеют общность в формировании характерных психопатологических изменений как у человека, так и у животных.

Нами исследовались кетамин (0,5 мг/кг), амфетамин (0,3 мг/кг), наком (100 мг/кг), т. е. в малых, субтерапевтических дозах, однократно. Мы прибегли к этому принципу потому, что все они в более высоких или предельных дозах обладают психоделическими свойствами и вызывают галлюцинаторные переживания, ОКР и др. психопатологические нарушения, а также извращения когнитивных функций. Использование малых доз позволяет выявить деликатные изменения в мозговых структурах-мишенях и их влияние на интрацентральные отношения головного мозга, раскрывающие механизмы ОКР и когнитивных расстройств.

Патологические состояния, в т. ч. болезнь Паркинсона, Альцгеймера и др., были изучены в основном на полосках изолированного гиппокампа [14, 23, 24, 34]. Результаты этих исследований свидетельствуют о взаимосвязи нейродегенеративных процессов с активностью преимущественно высокочастотных β- и γ-ритмов, отражающих эффекты вставочных нейронов корковых (особенно гиппокампальных) структур мозга.

**Целью работы** явилось изучение механизмов фармакологической модуляции обсессивно-компульсивных и когнитивных расстройств, определяемых методом нормирования с помощью быстрого преобразования Фурье (БПФ) функций электрограмм фронтальной коры (передней супрасильвиевой и прореальной извилины) и гиппокампа кошек.

## Материалы и методы

***Объектами исследований*** явились взрослые кошки обоего пола в возрасте более 3-х лет, не имеющие признаков чистопородности, массой тела 4–6 кг.

Кормление, содержание, карантин и обращение с животными соответствовали правилам, принятым Европейской конвенцией

по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986). Исследования выполнялись согласно утвержденному письменному протоколу, в соответствии со стандартными операционными процедурами исследователя, санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), а также с Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [9] и подробно описаны в наших предыдущих работах по данной тематике [6, 7].

***Вживление электродов*** в головной мозг животных производилось стереотаксическим путем в виде разработанных электродных конструкций [6, 7].

***Анализ эффектов нейропсихотропных средств***

В работе исследовались:

*Амфетамин* — ингибитор обратного захвата дофамина и норадреналина, α- и β-адреномиметик, психостимулятор, в дозе 0,3 мг/кг внутрижелудочно.

*Кетамин* — NMDA- и AMPA-антагонист, блокатор ионных каналов, взаимодействующий с μ-опиатными рецепторами, в дозе 0,5 мг/кг внутримышечно.

*Наком* — компенсирует дефицит дофамина в мозге за счёт метаболического предшественника L-ДОФА, устраняет триаду болезни Паркинсона: гипокинезию, ригидность и тремор. При хроническом применении и в больших дозах — галлюцинации, возбуждение, расстройство сна, психотические расстройства. Применяли в дозе 100 мг/кг по леводопе.

Анализируемые препараты вводились натощак в дозах, эквивалентных массе тела кошек.

Некоторые первичные данные получены в ходе уникальных фармакологических экспериментов, проведённых в РГМИ [3, 4].

***Регистрация и анализ параметров электрограмм*** осуществлялись с помощью разработанных в НЦБМТ ФМБА России инновационных технических средств и программного обеспечения [6, 7].

Выбор квазистационарных участков ЭГМ, алгоритмы нормирования данных ЭГМ и блок-схема используемого технического устройства представлены в работе [5].

***Нейровизуализация психопатологических эквивалентов поведения и параметров ЭГМ***

В основе метода сравнительного анализа **НЭМ** (нормирование электрограмм мозга) лежит оценка изменений в частотной области спектра ЭГ, снятых до и после воздействия исследуемых факторов. Метод позволяет увидеть возбуждение или депрессию активности исследуемых областей мозга в определенных ЭГ-ритмах.

Основой является преобразование отсчётов оцифрованного сигнала ЭГ *x(t)* в амплитудный спектр *f*(ω) посредством преобразования Фурье (1):

$$f(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) e^{-2\pi i \omega t} dt. \quad (1)$$

На практике нами применен вариант быстрого преобразование Фурье (БПФ) (2), поскольку он обеспечивает высокую скорость работы программного комплекса:

$$X_{TN}(k) = \sum_{n=0}^{M} x(nT)\, \omega\left(\frac{n}{M}\right) e^{-2\pi i \frac{kn}{N}}, \quad (2)$$

где $k=0, 1, \ldots, N-1$.

***Графическое представление результатов в соответствии с фармакокинетическими свойствами препаратов***

Поскольку изменения ритмических характеристик связаны в т. ч. со временем

влияния на активность мозга и ВНД, мы сочли необходимым сопоставить временные изменения с фармакокинетическими параметрами тестируемых средств, при этом учитывались и их фармакодинамические показатели. На графиках представлены наиболее характерные результаты по обозначенным реперным точкам.

Получаемые данные представлены на трёх графиках, нанесённых на круговую векторную диаграмму и отражающих средние значения:

1) фоновых измерений — синие линии;

2) воздействия (экспериментальных данных) — красные линии;

3) НЭМ нормированных данных (десятичный логарифм) — жёлтые линии.

На диаграмме отмечены:

- цифровое кодирование — частоты ЭГ (1–64 Гц);
- спектральные характеристики ЭГ (круговые сектора) — от 0 (внутренний сектор) до $\lg 10^n$ (внешний сектор);
- базисная линия нормирования — нами принята за единицу. Расположение кривой НЭМ внутри (ближе к внутреннему сектору диаграммы) свидетельствует о снижении мощности частот ЭГ при воздействии по сравнению с фоновыми данными, расположение снаружи (ближе к внешнему сектору) — о повышении мощности частот ЭГ по сравнению с фоном.

На диаграммах указаны все частоты ЭГ анализируемого диапазона, и для удобства восприятия материала специалистами, привыкшими к традиционной форме интерпретации ЭГ, мы разграничили частоты согласно принятой классификации на дельта- (δ-, 1–4 Гц), тета- (θ-, 5–8 Гц), альфа- (α-, 9–12 Гц), сигма- (σ-, 13–16 Гц), бета- (β-, 17–30 Гц) и гамма- (γ-, 31–64 Гц) диапазоны, хотя имеются и др. представления о границах диапазонов.

### *Выявление когнитивных функций и ОКР*

Когнитивные функции, которые, по нашим собственным данным и сведениям зарубежной литературы [5, 3, 4, 27, 30], связаны с активностью высокочастотного γ-диапазона [14, 23, 24, 34], оценивались субъективно, визуально (путём фото- и видеорегистрации), с помощью инструментальных методов измерения поведенческих эквивалентов (рис. 1), а также аналитических параметров БПФ-преобразования электрограмм локальных зон головного мозга кошек.

## Результаты и их обсуждение

Посредством регистрации и анализа ЭГ определены информативные параметры, свидетельствующие об изменении биоэлектрической активности мозга при действии исследуемых нейропсихотропных средств.

Результаты влияния кетамина (доза — 0,5 мг/кг) на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 2–4.

Кетамин — NMDA- и AMPA-антагонист, применяемый в клинической практике в качестве средства для наркоза [31]. Вызывает дозозависимое диссоциативное угнетение ЦНС, которое характеризуется глубокой анальгезией и амнезией с сохранением глазного, ларингеального, фарингеального, спинального и педального рефлексов. Кетамин оказывает действие на ЦНС, которое отличается от классических общих анестетиков. Вызванная им анестезия называется «диссоциативной анестезией», характеризующейся отрывом от окружающей среды, сопровождаемой поверхностным сном и интенсивной анальгезией. Кетамин работает главным образом в коре головного мозга и лимбической системе, блокируя ионные каналы рецепторов глутаминовой кислотой, возбуждающим нейротрансмиттером в головном мозге. Предполагается, что анальгезия частично опосредуется μ-рецепторами (парентеральное введение кетамина потенцирует антиноцицептивное действие фентанила через μ-рецепторы). Он действует на уровне специфических опиоидных рецепторов ЦНС, снижает

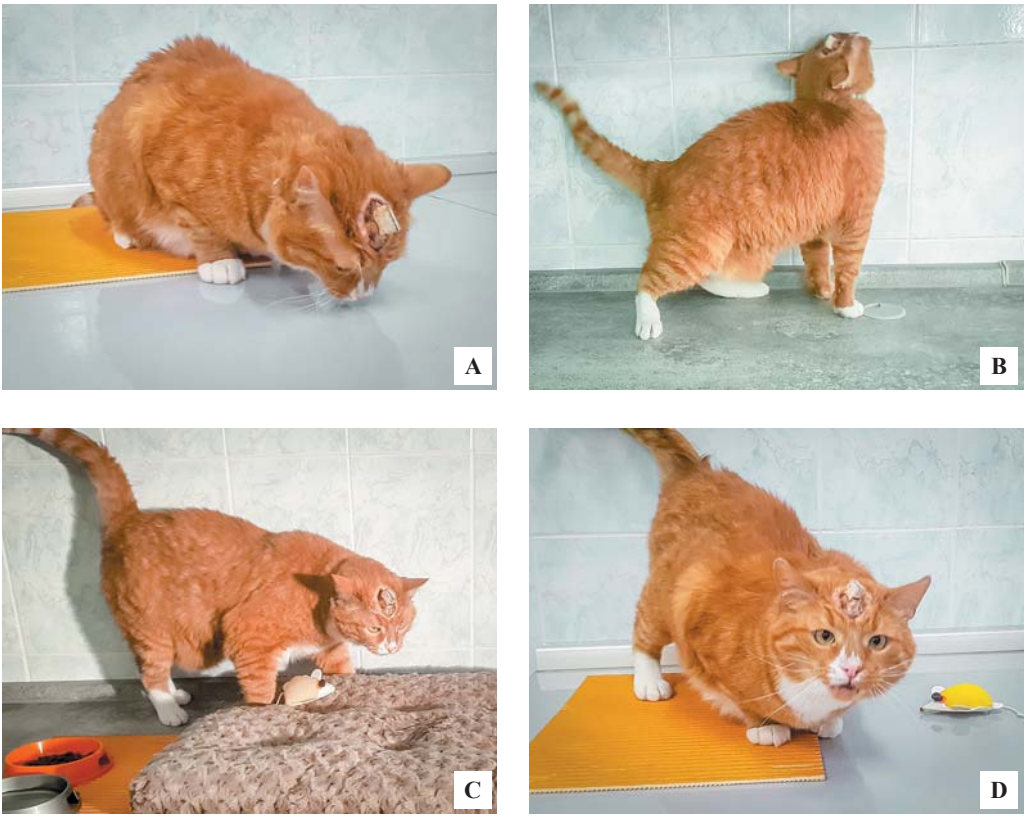


***Рис. 1.*** *Визуализируемые этологические проявления при фармакологической модуляции: A — навязанная ориентировочно-исследовательская активность (обнюхивание); B — эйфорическая активность (обтирание об стену); C — замирание; D — гиперкинез туловища.*
***Fig. 1.*** *Visualized ethological manifestations during pharmacological modulation: A — imposed orientational research activity (sniffing); B — euphoric activity (rubbing on the wall); C — fading; D — trunk hyperkinesis.*

функцию таламуса, что приводит к недифференцированным ощущениям. Кетамин также уменьшает функцию гипоталамуса, приводя к появлению эмоциональных реакций, отделённых от реальности, в связи с чем используется также для лечения аффективных расстройств. Принятый в дозе 500 мг и выше, он вызывает кратковременное (около 15-ти мин) ощущение деперсонализации, нереальности, отрешённости от тела. Обладая психоделическим действием, является «клубным наркотиком». Галлюцинации в период выхода из наркоза сопровождаются красочными визуальными эффектами, описываются как «путешествие в себя», «посещение других миров», искажение чувства времени (расширение), эйфория. Начало действия составляет 5–10 мин после приёма и сохраняется 1–3 ч. Самый сильный эффект от высоких доз кетамина называется K-hole — кетаминовая яма. Это состояние, при котором происходит потеря контакта с внешним миром и наличие неприятных ощущений, близости смерти и кошмаров (психиатры сравнивают это состояние с сильными симптомами шизофрении).

Приблизительно через 10–20 мин после введения тестируемого препарата на ЭГ в области передней супрасильвиевой изви-

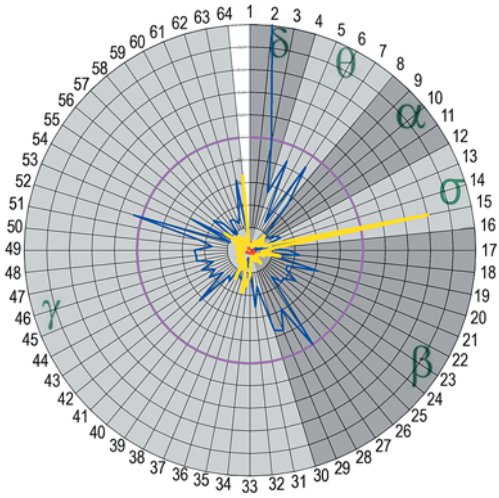


***Рис. 2.*** *Параметры ЭГМ и НЭМ в области Pr (Gyrus proreus — прореальная извилина) через 20 мин после введения кетамина. Синяя кривая — фоновые измерения, красная кривая — воздействие, желтая кривая — НЭМ. Розовый контур — базисная линия нормирования. Цифровое кодирование — частоты, Гц. Круговые сектора — спектральные характеристики ЭГМ.*

***Fig. 2.*** *BE and NBE parameters in the Pr brain area — pro-real gyrus 20 min after the administration of ketamine. The blue, red and yellow curves demonstrate background measurements, impact and NBE, respectively. The pink contour is the basic line of valuation. Digital coding on the perimeter is the frequency, Hz. Circular sectors are the spectral characteristics of BE.*

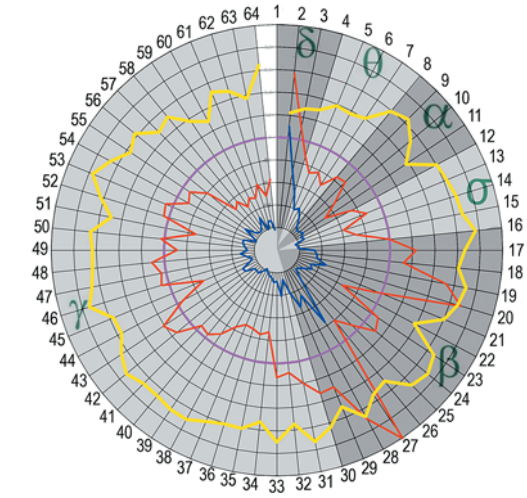


***Рис. 3.*** *Параметры ЭГМ и НЭМ в области GSSA (Gyrus suprasylvius anterior, передняя супрасильвиева извилина) через 20 мин после введения кетамина. Все обозначения — как на рис. 2.*

***Fig. 3.*** *BE and NBE parameters in the GSSA brain area — Gyrus suprasylvius anterior — front suprasilviev gyrus 20 min after the administration of ketamine. For all designations, refer to Fig. 2.*

лины и гиппокампа наблюдается его пиковое действие в виде тотальной активации ритмов на 60–80 и 40–80% соответственно. Данные эффекты сохраняются на протяжении 1–1,5 ч. При этом наиболее значима их нейровизуализация в высокочастотных β- и γ-диапазонах (около 25, 45 и 60 Гц).

В области прореальной извилины прослеживается обратный эффект — преимущественное угнетение с элементами активации (на 150%) частоты около 15 Гц, относящейся к σ-диапазону (т. н. «сонные веретёна»), а также в высокочастотных β- и γ-диапазонах (около 35 и 55 Гц), на 60%.

Спустя сутки после введения регистрируемая НЭМ в области гиппокампа и передней супрасильвиевой извилины соответствует фоновым значениям до эксперимента,

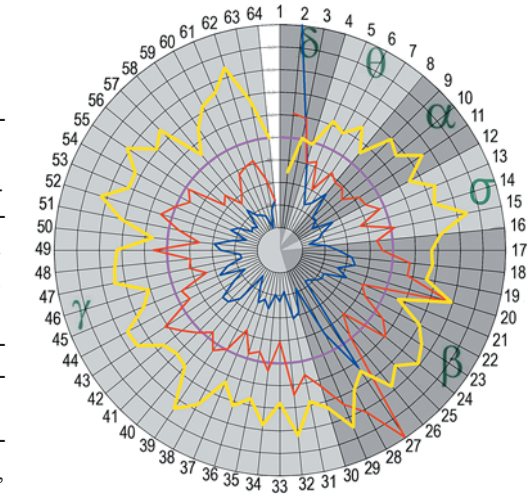


***Рис. 4.*** *Параметры ЭГМ и НЭМ в области HIP — (Hippocampus, гиппокамп) через 20 мин после введения кетамина. Все обозначения — как на рис. 2.*

***Fig. 4.*** *BE and NBE parameters in the HIP brain area — Hippocampus — 20 min after the administration of ketamine. For all designations, refer to Fig. 2.*

а в прореальной извилине сохраняются депримирующие эффекты.

Таким образом, действие кетамина проявляется с первых минут введения, чему способствует его легкое проникновение через ГЭБ, что согласуется с фармакокинетическими параметрами. При этом эффект достаточно длительный (несколько часов), в связи с чем препарат используется в качестве наркозного средства.

Результаты влияния амфетамина (доза — 0,3 мг/кг) на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 5–7.

Амфетамин — психостимулирующее средство, способствующее высвобождению из везикулярного пула пресинаптических нервных окончаний и тормозящее обратный захват дофамина и норадреналина, ингибирующее МАО. Опосредованно (вследствие накопления норадреналина и дофамина) стимулирует центральные дофамин- и норадренергические рецепторы (оказывает психостимулирующее и анорексигенное действие), обладает периферической α- и β-адреномиметической активностью. Изменения в состоянии нервной системы при приёме вещества: повышение внимания и способности концентрации; улучшение настроения; уменьшение потребности во сне и пище; ощущение уверенности в себе и комфорта; повышение двигательной активности и работоспособности; разговорчивость; ощущение собственного превосходства. При систематическом приёме изменяется состояние психики — «амфетаминовый (стимуляторный) психоз», схожий по симптоматике с параноидной шизофренией. Это состояние сопровождается бессонницей, дрожанием конечностей, бредом, галлюцинациями, перепадами настроения, состоянием паники. Передозировка амфетамином вызывает также развитие стереотипного поведения, заключающегося в повторении одного и того же действия на протяжении нескольких часов, а также ОКР и когнитивные расстройства.

Показано, что однократная доза амфетамина оказывает возбуждающее действие, которое прослеживается уже через несколько минут после введения и сохраняется приблизительно в течение 6–8 ч. Наиболее выраженное действие достигается примерно к 2 ч после введения, когда ещё отсутствует генерализация и не включаются компенсаторные, приспособительные и защитные механизмы. В передней супрасильвиевой извилине обнаруживаются существенные пики НЭМ в высокочастотных β- и γ-диапазонах (около 20, 40 и 55 и 60 Гц на 60–120%), а в прореальной извилине и гиппокампе при общей тенденции к сохранению фонового уровня активности отмечаются эпизоды значительной активации и в α-диапазоне (около 10 Гц на 80%).

Спустя сутки после введения активность всех исследуемых областей мозга соответствует исходным значениям.

Эффекты нейровизуализации отражают фазный характер влияния вещества на когнитивные функции, выносливость, работоспособность, цикл сна—бодрствования и ВНД животных и человека в соответствии с фармакокинетическими свойствами.

Результаты влияния накома (доза — 100 мг/кг) на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 8–10.

Наком — активными веществами являются леводопа (предшественник дофамина), преимущественно влияющая на нигростриатную систему, и карбидопа (ингибитор декарбоксилазы ароматических L-аминокислот). Модулирует поведение и двигательную активность животных, устраняя или уменьшая напряжённость мышц, скованность движений, дрожание рук, головы и признаки паркинсонизма. Патогенез этих состояний связан с прогрессирующей дегенерацией нигростриарных нейронов, снижением в них активности тирозингидроксилазы и L-дигидрооксифенилаланин (ДОФА)-декарбоксилазы, в результате чего снижается эффективность тормозных дофами-

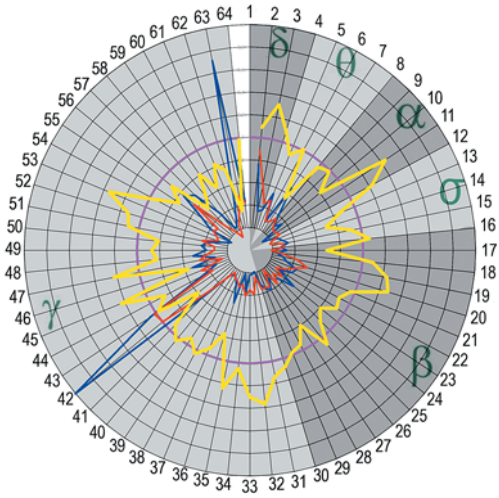


***Рис. 5.*** *Параметры ЭГМ и НЭМ в области Pr через 2 ч после введения амфетамина. Все обозначения — как на рис. 2.*

***Fig. 5.*** *BE and NBE parameters in the Pr brain area 2 h after the administration of amphetamine. For all designations, refer to Fig. 2.*

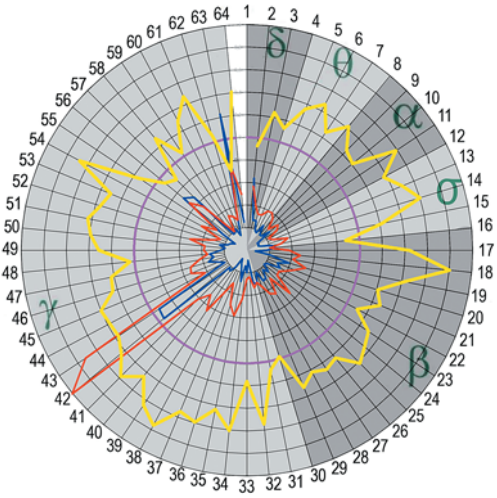


***Рис. 6.*** *Параметры ЭГМ и НЭМ в области GSSA через 2 ч после введения амфетамина. Все обозначения — как на рис. 2.*

***Fig. 6.*** *BE and NBE parameters in the GSSA brain area 2 h after the administration of amphetamine. For all designations, refer to Fig. 2.*

нергических воздействий (из-за дефицита дофамина) и одновременно возрастает активность холинергических и глутаматергических воздействий [12, 17, 21]. Важно отметить, что ДОФА как ключевой субстрат для образования дофамина, норадреналина и адреналина обладает чрезвычайно важным свойством: в отличие от них, ДОФА проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) из крови к нейронам мозга, что позволяет нейронам мозга использовать его для синтеза катехоламинов. По этой причине L-ДОФА используют при лечении заболеваний, связанных с дефицитом дофамина, в т. ч. болезни Паркинсона [10, 32]. В больших дозах наком способен вызывать существенные изменения со стороны ЦНС и периферической нервной системы — дискинезии, включая непроизвольные движения (в т. ч. хорееподобные, дистонические), злокачественный нейролептический синдром, эпизоды брадикинезии, парестезию, эпизоды психотических состояний, включая иллюзии, бред, галлюцинаторные переживания и параноидное мышление, компульсивные расстройства, депрессию

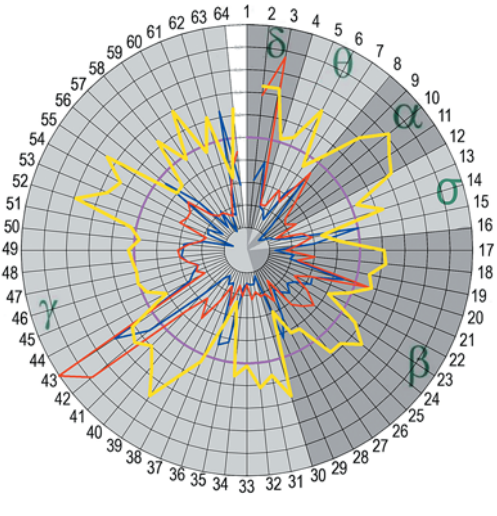


***Рис. 7.*** *Параметры ЭГМ и НЭМ в области HIP через 2 ч после введения амфетамина. Все обозначения — как на рис. 2.*

***Fig. 7.*** *BE and NBE parameters in the HIP brain area 2 h after the administration of amphetamine. For all designations, refer to Fig. 2.*

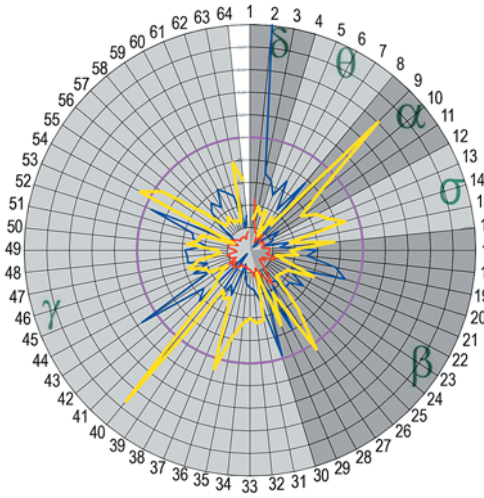


***Рис. 8.*** *Параметры ЭГМ и НЭМ в области Pr через 1 ч после введения накома. Все обозначения — как на рис. 2.*

***Fig. 8.*** *BE and NBE parameters in the Pr brain area 1 h after the administration of nakom. For all designations, refer to Fig. 2.*

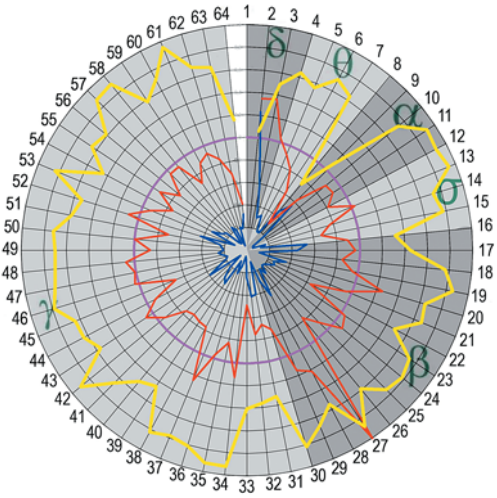


***Рис. 9.*** *Параметры ЭГМ и НЭМ в области GSSA через 1 ч после введения накома. Все обозначения — как на рис. 2.*

***Fig. 9.*** *BE and NBE parameters in the GSSA brain area 1 h after the administration of nakom. For all designations, refer to Fig. 2.*

с развитием суицидальных намерений, деменцию, нарушения сна, возбуждение, гиперсексуальность, спутанность сознания, судороги.

Приблизительно через 1 ч после введения тестируемого препарата на ЭГ в области передней супрасильвиевой извилины и гиппокампа наблюдается его пиковое действие в виде тотальной активации ритмов более чем на 200%. Данные эффекты сохраняются на протяжении 5–6 ч. При этом наиболее значимы они в высокочастотных β- и γ-диапазонах (около 20–25, 40–45 и 55–60 Гц).

В области прореальной извилины прослеживается обратный эффект — преимущественное угнетение с элементами активации в α- (на 150%), также в высокочастотных β- и γ-диапазонах (около 25–40 и 55–60 Гц), на 40–150%.

Через 8 ч во всех анализируемых областях наблюдаются эффекты, характерные для первых 30-ти мин и отражающие общую депримацию.

Таким образом, действие L-ДОФА (накома), хорошо проникающего через ГЭБ, про-

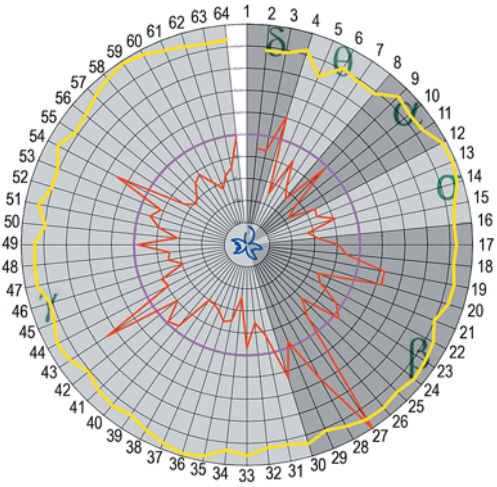


***Рис. 10.*** *Параметры ЭГМ и НЭМ в области HIP через 1 ч после введения накома. Все обозначения — как на рис. 2.*

***Fig. 10.*** *BE and NBE parameters in the HIP brain area 1 h after the administration of nakom. For all designations, refer to Fig. 2.*

является в течение нескольких часов после введения. Полученные данные согласуются с известными фармакокинетическими свойствами, а длительные остаточные эффекты отражают необходимость коррекции курсового приёма препарата.

## Заключение

Работа проведена на кошках со стереотаксически имплантированными в разные отделы мозга электродами. Особое внимание отведено изучению влияния тестируемых средств на кору головного мозга, а именно на фронтальный мозг (прореальную извилину, переднюю супрасильвиеву извилину) и гиппокамп.

Фармакологическая модуляция психопатологических процессов у животных является важным, наиболее удобным и физиологичным методом познания, определяющим возможность корреляции со схожими процессами у человека и экстраполяции полученных данных, однако для моделирования используются, как правило, токсичные вещества, что не позволяет вычленять и оптимально оценивать эффекты сложных психических (обсессивно-компульсивных и когнитивных) расстройств, проявляющихся в нарушении интрацентральных отношений головного мозга и ярко отражающихся в высокочастотных ритмах ЭГ, преимущественно относящихся к γ-диапазону. Эти патологические состояния (биомодели болезни Паркинсона, Альцгеймера и др.) были изучены в основном на полосках изолированного мозга [14, 23, 24, 34], но анализировать их возможно и на целостном, функционирующем мозге, что впервые установлено в наших исследованиях [4–7, 11].

Ранее в работах Н.Н. Каркищенко было установлено, что новые фармакомодулирующие методы и подходы, построенные на принципах нормирования БПФ-преобразуемых функций электрограмм головного мозга (НЭМ), позволяют выявлять характер взаимовлияний областей мозга, формирующих интрацентральные отношения, когнитивные функции и фундаментальные механизмы высшей нервной деятельности животных и человека [1–4].

Выбор средств фармакологической модуляции определялся, несмотря на клинико-терапевтические различия, общностью некоторых, интересных для нас, механизмов действия. Во-первых, амфетамин, кетамин и наком участвуют в реализации эффектов или обороте дофамина и катехоламинов в целом. Во-вторых, они влияют на психоэмоциональную сферу через вовлечение гипоталамуса и разных уровней лимбической системы. В-третьих, они вызывают галлюцинаторно-бредовые переживания (особенно в сверхтерапевтических дозах), обсессивные и компульсивные действия, возбуждение и нарушение механизмов сна, ажитацию. В-четвёртых, они энергично вмешиваются в механизмы когнитивно-поведенческих процессов и вызывают их расстройства. В-пятых, все они заняли, в силу своих психоделических свойств и эйфоризирующего действия, неблаговидное место в качестве «клубных наркотиков». Подобные параллели можно было бы продолжать и продолжать, но мы специально дали достаточно обширные описания психофармакологических и фармакодинамических свойств кетамина, амфетамина и накома, чтобы читатель мог продолжить эти параллели самостоятельно.

В настоящей работе показано, что изменения параметров НЭМ, наблюдаемые при воздействии психоактивных средств — кетамина, накома и амфетамина, информативно и убедительно отражают активность анализируемых участков мозга. Сходства и различия нейрохимических механизмов и клинико-фармакологических аспектов обеспечивают влияние исследуемых препаратов на активность преимущественно высокочастотных в- и γ-ритмов, отражающих эффекты вставочных нейронов [14, 23, 24, 34] корковых структур головного мозга.

Они стабильно прослеживаются на ЭГМ, отличаясь однонаправленностью действия в течение всего периода влияния, совпадающего с данными фармакодинамики и фармакокинетики.

При введении кетамина в области прореальной извилины отмечается тотальное угнетение НЭМ на всём частотном диапазоне более чем на 100% с эпизодами активации на частоте около 15 Гц (относящейся к σ-диапазону, т. н. «сонные веретёна») и 35 Гц (г-диапазона). В области передней супрасильвиевой извилины и гиппокампа — тотальная активация НЭМ. Данные эффекты достигают пиковых значений через 10–20 мин после введения ($C_{max}$=93% дозы, около 0,9 мг/кг) и сохраняются на протяжении 1–1,5 ч, что согласуется с фармакокинетическими параметрами кетамина как наркотизирующего средства.

При введении накома в области прореальной извилины отмечается преимущественное угнетение НЭМ на всём частотном диапазоне с эпизодами активации на частотах около 9, 27, 36, 40 и 54 Гц. В области передней супрасильвиевой извилины — активация НЭМ с эпизодами угнетения на частоте около 9 Гц. В области гиппокампа — тотальная активация НЭМ более чем на 200%. Наблюдаемые эффекты согласуются с фармакокинетическими показателями, т. к. достигают пиковых значений примерно через 1 ч ($T_{max}$ леводопы = 1–1,5 ч, $T_{1/2}$ в плазме — около 50 мин), сохраняются на протяжении 5–6 ч и завершаются через 7–8 ч после введения, что, по-видимому, связано с элиминацией препарата.

При введении амфетамина в области прореальной извилины параметры НЭМ свидетельствуют о схожем с исходными значениями уровнем активности мозга, при этом регистрируются эпизоды активации на частотах около 11, 20, 32 и 53 Гц. В области передней супрасильвиевой извилины — активация НЭМ с эпизодами угнетения на частотах около 16, 57 и 63 Гц. В области гиппокампа параметры НЭМ свидетельствуют о схожем с исходными значениями уровнем активности мозга, при этом регистрируются эпизоды активации на частотах около 10, 30, 39 и 52 Гц. Указанные эффекты детектируются уже через несколько минут после введения, достигают пиковых значений через 1,5–2 ч ($C_{max}$ в плазме — около 6 мкг/л), ослабевая через 6–8 ч, что согласуется с фармакокинетическими показателями.

Применение кетамина и амфетамина как средств, обладающих галлюцинаторным действием, имеет свои сходства и различия: в области прореальной извилины кетамин оказывает более выраженное депримирующее влияние, при этом отмечаются близкие с амфетамином эффекты в частотных диапазонах около 11–15 и 32–35 Гц; в области передней супрасильвиевой извилины и гиппокампа кетамин оказывает более выраженное активирующее влияние.

Применение накома показало схожие с кетамином эффекты в области прореальной извилины, наиболее отчётливо проявляющиеся на частотах около 9–15 и 35–36 Гц, при этом наком характеризуется эпизодами активации и в более высокочастотном диапазоне 40–55 Гц. В области передней супрасильвиевой извилины эффекты накома также схожи с обнаруженными при действии кетамина, но имеют отличия на частоте около 10 Гц, при этом от эффектов амфетамина его отличает отсутствие эпизодов депримации в высокочастотном диапазоне 55–65 Гц. В области гиппокампа наком превосходит кетамин по активирующему действию на 100–150%.

Выявленные сходства и различия параметров исследуемых областей в сопряжении с другими структурами мозга могут свидетельствовать об уникальном механизме нейровизуализации эффектов препаратов на основе нормирования электрограмм головного мозга при системном анализе в условиях *in vivo*. Визуализируя наблюда-

емые состояния с помощью средств фото- и видеофиксации, мы подтверждаем их взаимосвязь с нормированными параметрами электрограмм мозга. В частности, блокада прореальной извилины свидетельствует о растормаживающих психомоторные функции эффектах исследованных средств.

Сопоставляемость результатов с известными фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами тестируемых средств, а также воспроизведение психопатологий позволяют создавать новые эффективные средства воздействия и коррекции, анализировать адекватность их клинического применения, исключая использование в немедицинских целях, расширять и дополнять методологию биомедицинских и доклинических исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., Шустов Е.Б. *Фармакологические основы терапии. Тезаурус: Рук-во для врачей и студентов.* 3-е изд. — новая ред. М., СПб.: Айсинг, 2018. 288 с. [Karkischenko V.N., Karkischenko N.N., Shustov E.B. *Farmakologicheskie osnovy terapii. Tezaurus: Ruk-vo dlya vrachej i studentov [Pharmacological basis of therapy. Thesaurus: Manual for doctors and students]*. 3rd ed. — new ed. Moscow, Saint Petersburg: Ajsing Publ., 2018. 288 p. (In Russian)].
2. Каркищенко Н.Н. *Альтернативы биомедицины. Т. 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии*. М.: Изд-во ВПК, 2007. 448 с. [Karkischenko N.N. *Al'ternativy biomediciny. T. 2. Klassika i al'ternativy farmakotoksikologii [Alternatives to biomedicine. Vol. 2. Classics and alternatives to pharmacotoxicology]*. Moscow: VPK Publ., 2007. 448 p. (In Russian)].
3. Каркищенко Н.Н. *Психоунитропизм лекарственных средств*. М.: Медицина, 1993. 208 с. [Karkischenko N.N. *Psihounitropizm lekarstvennyh sredstv [Psychunitropism of medicines]*. Moscow: Medicina Publ., 1993. 208 p. (In Russian)].
4. Каркищенко Н.Н. *Фармакология системной деятельности мозга*. Ростов: Ростиздат, 1975. 152 с. [Karkischenko N.N. *Farmakologiya sistemnoj deyatel'nosti mozga [Pharmacology of systemic activity of the brain]*. Rostov: Rostizdat Publ., 1975. 152 p. (In Russian)].
5. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Харитонов С.Ю. Нейровизуализация эффектов психоактивных средств посредством нормализации электрограмм головного мозга. *Биомедицина*. 2019;15(1);12–34. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Kharitonov S.Yu. Nejrovizualizaciya effektov psihoaktivnyh sredstv posredstvom normalizacii elektrogramm golovnogo mozga [Neuroimaging of the Effects of Psychoactive Substances by Means of Normalization of Brain Electrograms]. *Biomedicine*. 2019;15(1):12–34. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-1-12-34.
6. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Табоякова Л.А., Мокроусов М.И., Алимкина О.В. Конвергентная валидация интрацентральных отношений головного мозга животных. *Биомедицина*. 2017;3:16–39. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Taboyakova L.A., Mokrousov M.I., Alimkina O.V. Konvergentnaya validaciya intracentral'nyh otnoshenij golovnogo mozga zhivotnyh [Convergent validation of intracentral relationships of the brain of animals]. *Biomedicine*, 2017;3:16–39. (In Russian)].
7. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Табоякова Л.А., Харитонов С.Ю., Алимкина О.В. Новые подходы к оценке интрацентральных отношений по показателям оперантного поведения и электрограмм мозга кошек. *Биомедицина.* 2018;4:4–17. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Taboyakova L.A., Kharitonov S.Yu., Alimkina O.V. Novye podhody k ocenke intracentral'nyh otnoshenij po pokazatelyam operantnogo povedeniya i ehlektrogramm mozga koshek [New approaches to the assessment of intracentral relations in terms of operant behavior and electrograms of the cats brain]. *Biomedicine,* 2018;4:4–17. (In Russian)].
8. Райкрофт Ч. *Критический словарь психоанализа* / Пер. с англ. С.В. Воронина, И.Н. Гвоздева. СПб.: Восточно-Европейский институт психоанализа, 1995. 250 с. [Rajkroft Ch. *Kriticheskij slovar' psihoanaliza [Critical Dictionary of Psychoanalysis]*. Transl. from English by S.V. Voronin, I.N. Gvozdev. Saint Petersburg: Vostochno-Evropejskij institut psihoanaliza Publ., 1995. 250 p. (In Russian)].
9. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях* / Под ред. Н.Н Каркищенко и др. М.: Профиль-2С, 2010. 358 с. [*Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modelyam v biomedicinskih issledovaniyah [Manual on laboratory animals and alternative models in biomedical research]*. Ed. by N.N. Karkischenko, et al. Moscow: Profil'-2S Publ., 2010. 358 p. (In Russian)].
10. Федорова Н.В. Лечение болезни Паркинсона. *Русский медицинский журнал*. 2001;Спецвыпуск:24–33. [Fedorova N.V. Lechenie bolezni Parkinsona [Parkinson's disease treatment]. *Russian Medical Journal*. 2001;Special issue:24–33. (In Russian)].

11. Фокин Ю.В. Сравнительная оценка влияния психоактивных средств на гиппокампальные тета- и гамма-ритмы. *Биомедицина.* 2019;15(3):23–32. [Fokin Yu.V. Sravnitel'naya ocenka vliyaniya psihoaktivnyh sredstv na gippokampal'nye teta- i gamma-ritmy [Comparative evaluation of the influence of psychoactive medicines on hippocampal teta and gamma rhythms]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2019;15(3):23–32. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-3-23-32.
12. Циркин В.И., Трухина С.И. *Физиологические основы психической деятельности и поведения человека*. М.: Мед. книга, 2001. 524 с. [Tsirkin V.I., Truhina S.I. *Fiziologicheskie osnovy psihicheskoj deyatel'nosti i povedeniya cheloveka [The physiological basis of mental activity and human behavior]*. Moscow: Med. kniga Publ., 2001. 524 p. (In Russian)].
13. Bradshaw J.W.S., Neville P.F., Sawyer D. Factors affecting pica in the domestic cat. *Applied Animal Behaviour Science*. 1997;52(3–4):373–379. DOI: 10.1016/s0168-1591(96)01136-7.
14. Bragin A., Jandó G., Nádasdy Z., Hetke J., Wise K., Buzsáki G. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci.* 1995;15(1, Pt 1):47–60.
15. Brimberg L., Flaisher-Grinberg S., Schilman E.A., Joel D. Strain differences in 'compulsive' lever-pressing. *Behav. Brain Res*. 2007;179(1):141–151. DOI: 10.1016/j.bbr.2007.01.014. PMID 17320982.
16. Brüne M. The evolutionary psychology of obsessive-compulsive disorder: the role of cognitive metarepresentation. *Perspect Biol. Med*. 2006;49(3):317–329. DOI: 10.1353/pbm.2006.0037. PMID 16960303.
17. Citri A., Malenka R. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(1):18–41.
18. Dvorkin A., Perreault M.L., Szechtman H. Development and temporal organization of compulsive checking induced by repeated injections of the dopamine agonist quinpirole in an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Behav. Brain Res*. 2006;169(2):303–311. DOI: 10.1016/j.bbr.2006.01.024.
19. Garner J.P., et al. Genetic, environmental and neighbor effects on severity of stereotypies and feather picking in Orange-winged Amazon parrots (Amazona amazonica): An epidemiological study. *Applied Animal Behaviour Science*. 2006;96: 153–168. DOI: 10.1016/j.applanim.2005.09.009.
20. Graef A. *Can dogs lead us to a cure for obsessive-compulsive disorder? Care 2 Make a Difference.* 2013.
21. Hyman S., Malenka R., Nestler E. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Ann. Rev. Neurosci.* 2006;29:565–598.
22. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Experimental modeling of anxiety and depression. *Acta Neurobiol. Exp*. 2004;64(4):439–448. PMID 15586660.
23. Kann O. The interneuron energy hypothesis: Implications for brain disease. *Neurobiol. Dis.* 2016;90:75–85. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.08.005.
24. Kann O., Huchzermeyer C., Kovács R., Wirtz S., Schuelke M. Gamma oscillations in the hippocampus require high complex I gene expression and strong functional performance of mitochondria. *Brain*. 2011;134(Pt 2):345–358. DOI: 10.1093/brain/awq333.
25. Miller J.A. Look who's clucking! *Bioscience*. 1992;(42:4):257–259. JSTOR 1311673.
26. Nesse R.M. Is depression an adaptation? *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(1):14-20. DOI: 10.1001/archpsyc.57.1.14.
27. Nilsson L.-G., Markowitsch H.J. *Cognitive Neuroscience of Memory*. Seattle: Hogrefe & Huber Publ., 1999. 57 p.
28. Overall K.L., Dunham A.E. Clinical features and outcome in dogs and cats with obsessive-compulsive disorder: 126 cases (1989–2000). *J. Am. Vet. Med. Assoc*. 2002;221(10):1445–1452. DOI: 10.2460/javma.2002.221.1445.
29. *Pharma Business Week. Canine compulsive disorder gene identified in dogs.* 2010. 118 p.
30. Polunina A.G., Davydov D.M. EEG correlates of Wechsler Adult Intelligence Scale. *Int. J. Neurosc.* 2006;116(10):1231–1248.
31. Sershen H., Hashim A., Lajtha A. Gender differences in kappa-opioid modulation of cocaine-induced behavior and NMDA-evoked dopamine release. *Brain Res.* 1998;801(1–2):67–71.
32. Shih J., Chen K., Ridd M. Role of MAO A and B in neurotransmitter metabolism and behavior. *Pol. J. Pharmacol.* 1999;51(1):25–29.
33. Siegel S., Hinson R.E., Krank M.D. The role of predrug signals in morphine analgesic tolerance: support for a Pavlovian conditioning model of tolerance. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process*. 1978;4(2):188–196. DOI: 10.1037/0097-7403.4.2.188.
34. Tort A.B., Kramer M.A., Thorn C., Gibson D.J., Kubota Y., Graybiel A.M., et al. Dynamic crossfrequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2008;105(51):20517–20522. DOI: 10.1073/pnas.0810524105.
35. Vermeire S., Audenaert K., De Meester R., Vandermeulen E., Waelbers T., De Spiegeleer B., et al. Serotonin 2A receptor, serotonin transporter and dopamine transporter alterations in dogs with compulsive behaviour as a promising model for human obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2012;201(1):78–87. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2011.06.006.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Каркищенко Николай Николаевич***, д.м.н., проф., акад. РАРАН, чл.-корр. РАН, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
**e-mail:** niknik2808@yandex.ru

**Nikolay N. Karkischenko***, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
**e-mail:** niknik2808@yandex.ru

**Каркищенко Владислав Николаевич,** д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
**e-mail:** scbmt@yandex.ru

**Vladislav N. Karkischenko,** Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
**e-mail:** scbmt@yandex.ru

**Фокин Юрий Владимирович,** к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
**e-mail:** fokin@scbmt.ru

**Yuriy V. Fokin,** Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
**e-mail:** fokin@scbmt.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author