

## СИСТЕМНЫЕ НОРМИРОВАННЫЕ ГАММА-ОСЦИЛЛЯЦИИ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Н.Н. Каркищенко, Ю.В. Фокин\*, С.Ю. Харитонов

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»  
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

Системное изучение  $\gamma$ -осцилляций выполнено на крысах с хронически имплантированными электродами в прореальную извилину, соматосенсорную кору, дорзальный гиппокамп и гипоталамус. Регистрация и детекция электрограмм головного мозга (ЭГМ) осуществлялась с помощью оригинального программно-аппаратного модуля. Линейные диаграммы строились с помощью устройства QMS17 в частотной полосе 60–250 Гц и более. Математический анализ, нормализация и нормирование рядов  $\gamma$ -ритмов при действии гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ацетилхолина (АЦХ) и инсулина относительно аналогичных фоновых рядов были выполнены двойным дискретно-временным преобразованием Фурье и функцией арктангенса двойного угла, которые позволяют извлечь релевантную информацию из крайне малых (1–2  $\mu\text{V}$ ) значений  $\gamma$ -осцилляций. Накопление исследуемых веществ — введением фармакологических средств Аминалон (ГАМК), Галантамин (АЦХ), Инсулин липосомированный. Верификация плазменной концентрации исследованных средств осуществлялась методом ВЭЖХ и математическим моделированием. Нормированные ЭГМ (НЭМ) отражали интрацентральные механизмы действия тестируемых средств, характеризующиеся стабильностью картины в состоянии покоя животных и при действии Аминалона, Галантамина и Инсулина на пике их плазменной концентрации (по параметрам фармакокинетики).  $\gamma$ -активность головного мозга поддерживается на системном уровне. Блокада  $\gamma$ -осцилляций в лобном полюсе приводит к их активации в сопряжённых структурах головного мозга: гипоталамусе, ретикулярной формации, хвостатом ядре и др. При действии Аминалона наблюдались тотальные депримирующие эффекты на всём анализируемом диапазоне в заднем ядре гипоталамуса и прореальной извилине, а также активирующие эффекты на частотном диапазоне 60–75 Гц в передней супрасильвиевой извилине; при действии Галантамина — частичные депримирующие эффекты в гиппокампе и гипоталамусе на частотах около 60–65, 95–105 и 150 Гц; при действии Инсулина липосомированного — частичные активирующие эффекты в передней супрасильвиевой извилине и в дорзальном гиппокампе на частотном диапазоне 60–85 Гц.

**Ключевые слова:** электрограммы головного мозга, гамма-ритмы, нормализация, нормирование, нейромедиаторы, гормоны, гамма-аминомасляная кислота, ацетилхолин, инсулин, фармако-ЭЭГ анализ, крысы

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

**Финансирование:** государственное задание по теме «Установление роли гамма-диапазона нормированных электрограмм головного мозга животных в интрацентральных механизмах ноотропных эффектов» (шифр: «Ноотроп-2024») ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

**Для цитирования:** Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Харитонов С.Ю. Системные нормированные гамма-осцилляции структур головного мозга: фармакологический анализ нейрохимических и метаболических процессов. *Биомедицина*. 2024;20(2):66–94. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-2-66-94>

Поступила 10.04.2024

Принята после доработки 24.05.2024

Опубликована 10.06.2024

## SYSTEM NORMALIZED GAMMA OSCILLATIONS OF BRAIN STRUCTURES: PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF NEUROCHEMICAL AND METABOLIC PROCESSES

Nikolay N. Karkischenko, Yuriy V. Fokin\*, Sergey Yu. Kharitonov

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

A systematic study of  $\gamma$ -oscillations was carried out using rats with chronically implanted electrodes in the preoral gyrus, somatosensory cortex, dorsal hippocampus, and hypothalamus. Brain electrograms (BE) were recorded and investigated using an original software and hardware module. Linear diagrams were constructed using a QMS17 device in a frequency range of 60–250 Hz or greater. A mathematical analysis, normalization, and rationing of the series of  $\gamma$ -rhythms under the action of gamma-aminobutyric acid (GABA), acetylcholine (ACC), and insulin relative to similar background series were performed by double discrete-time Fourier transform and double angle arctangent function, which allowed us to extract relevant information from extremely small (1–2  $\mu$ V) values of  $\gamma$ -oscillations. The accumulation of the substances under study was achieved by introducing the Aminalon (GABA), Galantamine (ACC), and liposomal Insulin pharmaceuticals. The plasma concentrations of the studied drugs were verified by HPLC and mathematical modeling. The normalized BE (NBE) reflected the intracentral mechanisms of action of the tested drugs, which were characterized by a stable picture in the resting state of the animals and under the action of Aminalon, Galantamine, and Insulin at the peak of their plasma concentrations (according to pharmacokinetic parameters). The  $\gamma$ -activity of the brain is maintained at the systemic level. Blockade of  $\gamma$ -oscillations in the frontal pole leads to their activation in the associated brain structures: the hypothalamus, reticular formation, caudate nucleus, etc. Under the influence of Aminalon, the total depressive effects were observed over the entire analyzed range in the posterior nucleus of the hypothalamus and preoral gyrus, as well as activating effects in the frequency range 60–75 Hz in the anterior suprasylvian gyrus. Under the action of Galantamine, partial depressive effects in the hippocampus and hypothalamus were observed at frequencies of about 60–65, 95–105, and 150 Hz. Under the action of liposomal Insulin, partial activating effects were noted in the anterior suprasylvian gyrus and in the dorsal hippocampus in the frequency range of 60–85 Hz.

**Keywords:** brain electrograms, gamma rhythms, normalization, rationing, neurotransmitters, hormones, gamma-aminobutyric acid, acetylcholine, insulin, pharmaco-EEG analysis, rats

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

**Funding:** the research topic “Establishing the role of the gamma range of normalized electrograms of the animal brain in the intracentral mechanisms of nootropic effects” (code: “Nootropic-2024”) of state assignment of Scientific Center of Biomedical Technologies of FMBA of Russia.

**For citation:** Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Kharitonov S.Yu. System Normalized Gamma Oscillations of Brain Structures: Pharmacological Analysis of Neurochemical and Metabolic Processes. *Journal Biomed.* 2024;20(2):66–94. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-2-66-94>

Submitted 10.04.2024

Revised 24.05.2024

Published 10.06.2024

### Введение

Мозг млекопитающих демонстрирует сложную ритмическую динамику, охватывающую широкий диапазон частот. Ритмы мозга представляют собой периодические колебания амплитуды в электрофизиоло-

гических записях, которые возникают в результате синхронной активации больших популяций нейронов. Колебания в различных частотных диапазонах связаны с различными функциями мозга и физиологическими состояниями. В их основе лежат

рецепторные, синаптические и метаболические процессы и механизмы.

В клинической практике, по данным ряда исследователей, выделяются следующие основные ритмы электроэнцефалограмм (ЭЭГ):

- дельта-ритм ( $\delta$ -ритм), с частотой от 1 до 4 Гц, 40–300  $\mu\text{V}$ ;
- тета-ритм ( $\theta$ -ритм), с частотой от 4 до 8 Гц, 40–300  $\mu\text{V}$ ;
- альфа-ритм ( $\alpha$ -ритм), с частотой от 8 до 14 Гц, до 100  $\mu\text{V}$ ;
- бета-ритм ( $\beta$ -ритм), с частотой от 14 до 35 Гц, до 15  $\mu\text{V}$ ;
- гамма-ритм ( $\gamma$ -ритм), с частотой от 35 Гц и выше, до 10  $\mu\text{V}$ .

В предыдущих исследованиях  $\gamma$ -ритма в диапазоне 30–60 Гц нами изучено действие на высокочастотные ритмы электрограмм головного мозга (ЭГМ) ряда нейро- и психотропных средств: Ноотропила, Аминалона, Прегабалина, Фенибуты, Семакса, Накома, Кетамина, Стимулотона, Донормила, Кофеина, Фенотропила, Ксилазина, Глутамата, Ацетилхолина, Инсулина, Лейтрагина [12–15, 29–31]. В процессе анализа полученных результатов возник ряд вопросов об эффектах психотропных средств на более высокие составляющие —  $\gamma$ -осцилляции, соотношения высокочастотных и стандартных ритмов электрограмм мозга, а также выяснение их рецепторно-синаптических механизмов и метаболического контроля [22] на системном уровне функционирования целостного мозга. Крайне слабые значения мощности  $\gamma$ -колебаний (от долей до 10  $\mu\text{V}$ ) заставили нас искать новый путь извлечений полезной информации и создать программно-конструктивный комплекс для анализа ЭГМ для лабораторных животных.

Несмотря на использование аппаратных и математических методов фильтрации 50-герцовых составляющих, их влияние (сетевая электрическая наводка) оставалось достаточно заметным ввиду низкого воль-

тажа  $\gamma$ -осцилляций, для анализа которых нами был выбран диапазон 60–250 Гц.

#### ***О механизмах генерации $\gamma$ -осцилляций***

Гамма-ритм — высокочастотная активность мозга, регистрируемая у человека в составе ЭЭГ, все больше и больше привлекает внимание исследователей. Повышенный интерес к  $\gamma$ -ритму обусловлен тем, что различные виды когнитивных процессов сопровождаются усилением активности в частотном диапазоне  $\gamma$ -ритма, который простирается от 30 до 200 Гц, а по некоторым данным, и до 600 Гц [3, 11, 42].

$\gamma$ -колебания были обнаружены во многих областях мозга млекопитающих, включая гиппокамп и неокортекс. Они характеризуются ритмичными и синхронными колебаниями мембранного потенциала большинства или всех нейронов в нейронной сети с характерной частотной областью. Эти подпороговые колебания генерируются сложным взаимодействием между возбуждающими пирамидальными клетками и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-ергическими) тормозными интернейронами. Функционально  $\gamma$ -колебания в нейронных сетях связывают нейроны в общий временной режим во время выполнения головным мозгом высших функций, таких как двигательное поведение, сенсорное восприятие или формирование памяти. Синхронизирующий эффект  $\gamma$ -колебаний обеспечивает скоординированную активацию определенных наборов нейронов, которые составляют функциональные ансамбли — предполагаемые многоклеточные подмножества нейронных сетей, несущие информацию. Кроме того, точное время возникновения потенциалов действия является центральным для зависящей от использования синаптической пластичности и, таким образом, поддерживает обучение и формирование памяти [66].

Механизмы генерации  $\gamma$ -осцилляций и способы, которыми синхронизированный  $\gamma$ -ритм включается в самые разнообразные

мозговые операции, не установлены. Факт появления  $\gamma$ -осцилляций в различных частотных диапазонах не прояснен. Работ, фиксирующих внимание на связи частоты осцилляций со структурами и функциями мозга, практически нет, что порождает массу спекуляций [3].

Отмечена связь  $\gamma$ -ритма с восприятием и опознанием стимула, возникновением иллюзий. Усиление  $\gamma$ -ритма наблюдали при работе не только с сенсорной, но и семантической информацией.

Использование условных вызванных потенциалов (УВП) с последующей частотной фильтрацией в полосе  $\gamma$ -ритма [64] выявляет разные типы синхронизации  $\gamma$ -активности. Вызванный УВП  $\gamma$ -ритм по фазе не синхронизирован со стимулом, т.к., по-видимому, инициируется другими, внутренними факторами, которые по времени не совпадают с предъявлением внешних стимулов [56]. При изучении вызванного  $\gamma$ -ритма методом дипольного анализа учитывается информация от нескольких электродов, а его дополнение методом УВП позволяет учитывать пространственную синхронизацию  $\gamma$ -осцилляций и их фазовую привязку к стимулу. Дипольный анализ ЭЭГ в комплексе с УВП является, по мнению авторов, перспективным направлением изучения функций  $\gamma$ -осцилляций в интегративной деятельности мозга [5].

$\gamma$ -ритм связан с выполнением двигательных реакций, появляется в моторной и премоторной коре и имеет отношение к торможению двигательной реакции на нецелевой стимул [75, 87].

Продемонстрирована частотная селективность  $\gamma$ -ритма к формированию двигательного навыка [8]. На основе исследования высокочастотных составляющих электрокортикограммы (30–200 Гц) в процессе выработки инструментального двигательного навыка у собак авторы пришли к выводу, что у этих животных в ответ на условный сигнал увеличивалась мощность  $\gamma$ -ритма в полосе частот 80–200 Гц

при параллельном снижении активности на частотах 30–80 Гц.

При внутриклеточной регистрации идентифицированных вставочных и пирамидных нейронов гиппокампа выявлены кластеры вставочных нейронов, синхронизированных с разрядами вставочных нейронов и колебаниями фокального потенциала.  ***$\gamma$ -осцилляции — память, когнитивность, психика***

Показано, что частота колебаний фокального потенциала соответствует частотному диапазону  $\gamma$ -ритма. Ряд гипотез ориентируют на то, что, по-видимому, существует специфический механизм кодирования информации, который базируется на частотной избирательности пейсмекерной активности вставочных нейронов, обуславливающих связывание (binding) структур мозга для реализации психических функций. При этом разные участки мозга характеризуются разной частотой пейсмекерных потенциалов вставочных нейронов, которая может быть выделена из вызванного потенциала методом частотной фильтрации [2, 3, 35, 84].

В физиологических исследованиях активности мозга, а также внимания и восприятия широко используется регистрация высокочастотной составляющей спектра ЭЭГ —  $\gamma$ -ритма, т.е. колебаний корковых потенциалов в диапазоне от 30 до 70 Гц и выше [4, 7, 20, 25, 46, 51, 54, 60, 63]. Было обнаружено, что усиление  $\gamma$ -ритма в ЭЭГ кошки происходит в тот момент, когда она пристально следит за объектом охоты [40]. Аналогичным образом мощность  $\gamma$ -ритма у человека увеличивается во время когнитивной нагрузки по сравнению с состоянием покоя; этим  $\gamma$ -активность отличается от активности в  $\beta$ -диапазоне, которая, наоборот, снижается при повышении уровня когнитивной нагрузки [59]. Наличие  $\gamma$ -ритма в мозге человека и животных позволило установить его роль в интегративной деятельности мозга и психических функциях, в сенсорных, когнитивных и исполнительных

процессах [35].  $\gamma$ -ритм участвует в процессах обработки информации, фазовой синхронизации в полосе 35–85 Гц, возникающей между удалёнными участками зрительной коры кошки [49]. Показана синхронизация осцилляторной активности удалённых локусов мозга на частоте  $\gamma$ -ритма как основной механизм коммуникации между нейронными сетями, который обеспечивает самые разные виды взаимодействия между сенсорными, исполнительными и когнитивными процессами, включая память.

Вызывает сомнение в доказательной базе синхронизация  $\gamma$ -осцилляций, которая базируется лишь на основе измерения амплитуды или мощности  $\gamma$ -ритма. Мощность и фаза — два независимых измерения осцилляторной активности, тогда как синхронизация имеет дело с фазовыми отношениями, а не с мощностью. Фазовая синхронизация  $\gamma$ -осцилляций может возникать и без увеличения их мощности. Синхронизацию нейронных разрядов в зрительной коре и гиппокампе наблюдали без изменения в частоте их разрядов [55, 61]. Возникновение  $\gamma$ -осцилляций в различных нейронных сетях частотно синхронизировано или связано по фазе [41].

Ожидание стимула и подготовка к выполнению реакции в ответ на стимул также ведут к усилению показателей  $\gamma$ -активности [7, 54]. С другой стороны, эпизоды значительного усиления и синхронизации  $\gamma$ -ритма сверх обычного фонового уровня сопровождаются т.н. «слепоту невнимания», при которой реакции на сенсорные стимулы блокируются [47]. Флуктуации фоновой  $\gamma$ -активности — это проявления устойчивого внимания (sustained attention) [26], которое создаётся корковыми ассоциативными системами. Включение этого состояния опосредовано рядом когнитивных процессов (память, ожидание, мотивация и др.). Согласно современным представлениям, в организации данного проявления

внимания ведущую роль играет фронто-париетальная система [38, 96].

В работе [93] показана связь активности  $\gamma$ -ритма с сохранением информации в памяти. Устойчивое увеличение мощности  $\gamma$ -осцилляций (24 Гц) исследователи наблюдали в зрительной коре.  $\gamma$ -осцилляции (на частоте около 25–70 Гц) играют важную роль в различных аспектах обработки зрительной информации и способствуют синхронизации активности нейронных ансамблей. Отмечена связь  $\gamma$ -ритма с восприятием и опознанием стимула, возникновением иллюзий, формированием гештальта [3]. Включённость  $\gamma$ -ритма в самые различные сенсорные, когнитивные и исполнительные процессы, наличие его не только в мозге человека, но и у животных, в т.ч. у беспозвоночных, позволило рассматривать  $\gamma$ -ритм в качестве функциональных строительных блоков, используемых в интегративной деятельности мозга и психических функций.

#### ***О нейрохимических основах $\gamma$ -осцилляций***

$\gamma$ -колебания (30–100 Гц) обеспечивают фундаментальный механизм обработки информации во время сенсорного восприятия, двигательного поведения и формирования памяти путём координации нейронной активности в нейросетях. Мы исследовали клеточные механизмы  $\gamma$ -колебаний, лежащие в основе нейроэнергетики [22], т.е. высокую скорость потребления кислорода и исключительную чувствительность к метаболическому стрессу во время гипоксии или отравления митохондриальным окислительным фосфорилированием.  $\gamma$ -колебания возникают в результате точных синаптических взаимодействий возбуждающих пирамидных клеток и тормозных ГАМК-ергических интернейронов.

В частности, специализированные интернейроны, такие как парвальбумин-положительные корзинчатые клетки, генерируют потенциалы действия с высокой частотой («быстрые всплески») и синхронизируют

активность многочисленных пирамидных клеток путём ритмического торможения («часовой механизм»). Корзинчатые нейроны — тормозные ГАМК-ергические вставочные нейроны молекулярного слоя мозжечка. В качестве предпосылок быстродействующие интернейроны обладают уникальными электрофизиологическими свойствами и особенно высоким потреблением энергии, что отражается в ультраструктурах путём обогащения митохондриями и цитохром С-оксидазой, наиболее вероятно необходимой для интенсивного мембранного транспорта ионов и метаболизма ГАМК. Это подтверждает гипотезу о том, что высокоэнергетичные интернейроны с быстрыми всплесками являются центральным элементом обработки информации в коре головного мозга и могут иметь решающее значение для снижения когнитивных способностей, когда поступление энергии становится ограниченным [10].

Оптогенетические исследования говорят о том, что в генерации  $\gamma$ -ритмов важную роль могут играть парвальбумин-содержащие нейроны [89].  $\gamma$ -ритм, регистрируемый магнитоэнцефалографией, позволяет судить о балансе тормозящих и возбуждающих импульсов, помогая выявить его нарушения у человека. Наибольшей информативностью обладают  $\gamma$ -ритм, вызываемый зрительными стимулами, а также свойства  $\gamma$ -ритма отражать процессы нейронного торможения. Полученные результаты полезны для понимания механизмов нейропсихиатрических заболеваний (шизофрения, аутизм, эпилепсия) [77]. Сообщается о разнообразных нарушениях  $\gamma$ -активности у больных шизофренией [45], в т.ч. под влиянием психотропных средств.

Предпринимаются попытки связать эти отклонения с данными о нейрохимических отличиях, обнаруживаемых в мозге больных с изменённой активностью клеток-канделябров. Клетки-канделябры (chandelier cell neuron) — ГАМК-ергические интер-

нейроны неокортекса (и древней коры гиппокампа), образующие продолговатые аксо-аксональные соединения исключительно с начальными сегментами аксонов пирамидальных клеток. Одна клетка-канделябр может иннервировать более 200 пирамидальных клеток. Клетки-канделябры содержат кальций-связывающий белок парвальбумин и способны к высокочастотной генерации импульсов. Аксональные терминалы «картриджи» имеют специфическую иммунореактивность к транспортному белку GABA-transporter (GAT-1), который обеспечивает обратный захват ГАМК в терминалы. Клетки-канделябры оказывают как тормозное, так и возбуждающее ГАМК-ергическое воздействие [68, 91].

#### ***$\gamma$ -осцилляции и ГАМК***

ГАМК — один из базовых тормозных нейромедиаторов центральной нервной системы (ЦНС), является аминокислотой и образуется при декарбоксилировании глутамата. Данная аминокислота обнаружена во многих участках ЦНС: в сером веществе головного мозга, лобных долях, подкорковых ядрах (хвостатое ядро и бледный шар), таламусе, гиппокампе, гипоталамусе, ретикулярной формации. ГАМК участвует в процессах, происходящих в нейронах спинного мозга, обонятельного тракта, сетчатки глаза, мозжечка. Треть всех синапсов в ЦНС контактируют через ГАМК-ергические интернейроны, причём 40% из них являются парвальбумин-положительными (PV<sup>+</sup>) [94]. ГАМК как один из нейромедиаторов производит свой переход на пресинаптическом участке из цитоплазмы в везикулы частично при участии фермента VGAT<sub>1</sub> (vesiculogranular amino acid transporter).

Фермент VGAT<sub>1</sub>, кроме участия в везикулярном транспорте ГАМК, задействован в везикулярном транспорте глицина — не менее важного тормозного нейромедиатора ЦНС. В синаптической щели после высвобождения из везикул ГАМК переносится нейрональными мессенджерами,

такими как  $GAT_1$ ,  $GAT_2$ ,  $GAT_3$  (granular amino acid transporter), которые находятся в нейронах и астроцитах [69, 72]. Воздействует ГАМК на специфические рецепторы, которые по своему характеру подразделяются на ионотропные рецепторы ( $ГАМК_A$ ,  $ГАМК_C$ ) и метаболотропные —  $ГАМК_B$ . Рецепторы  $ГАМК_A$  реализуют немедленный синаптический ответ вследствие проницаемости своих каналов для ионов хлора и бикарбоната. В связи с этим активация рецепторов  $ГАМК_A$  зависит от электрохимической активности ионов хлора и бикарбоната на постсинаптической мембране [53, 73], что подтверждается в  $\gamma$ -осцилляциях при фармакотерапевтических исследованиях.

ГАМК активирует энергетические процессы мозга, повышает дыхательную активность тканей, увеличивает утилизацию мозгом глюкозы, усиливает кровоснабжение в головном мозге [22]. Для понимания механизмов  $\gamma$ -осцилляций важно, что ряд производных соединений от ГАМК (Пирацетам, Аминалон, оксибутират натрия или гамма-оксимасляная кислота) стимулируют созревание структур мозга и образование стойких связей между популяциями нейронов. Это способствует формированию памяти, что послужило поводом к использованию названных соединений в клинической практике для ускорения восстановительных процессов после различных поражений мозга. Активация рецепторов  $ГАМК_A$  приводит к деполяризации нейронов. В структуре рецепторов  $ГАМК_A$ , кроме специфических сайтов для связывания вещества-агониста, имеется и ряд модуляторных неспецифических сайтов [24, 32, 33, 65, 67, 82]. Примером неспецифических сайтов могут быть бензодиазепиновые, при действии на которые увеличивается аффинность рецепторов  $ГАМК_A$  к агонистам, а также барбитуровые сайты рецепторов  $ГАМК_A$  — они увеличивают период, в течение которого ионные

каналы данных рецепторов являются открытыми и проводимыми [32, 33, 67, 82]. Кроме того, некоторые авторы выделяют еще такие неспецифические сайты ГАМК, как нейростероидные и этаноловые, модулирующие  $\gamma$ -активность.

Рецепторы  $ГАМК_B$  являются метаболотропными и находятся как на пре-, так и на постсинаптических участках, т.е. там, где и формируются  $\gamma$ -осцилляции. На постсинаптическом уровне рецепторы  $ГАМК_B$  определяют «быстрый» ионотропный ответ путём длительной гиперполяризации. Пресинаптические рецепторы  $ГАМК_B$  при активации снижают высвобождение ГАМК в тормозных синапсах и высвобождение глутамата — в возбуждающих. Рецепторы  $ГАМК_C$  отличаются от рецепторов  $ГАМК_A$  по фармакологическому профилю, а именно, данные рецепторы не чувствительны к бикикуллину, аллостерическим модуляторам и ряду агонистов рецепторов  $ГАМК_A$ . Для рецепторов  $ГАМК_C$  есть свои специфические антагонисты; данные рецепторы находятся в процессе изучения [19, 67, 72, 73].

#### ***$\gamma$ -осцилляции и ацетилхолин (АЦХ)***

Нейронные теории механизмов генерирования и модуляции функциональной активности  $\gamma$ -ритмов изложены в ряде фундаментальных обзоров [62, 71]. Наиболее характерные проявления  $\gamma$ -осцилляций, связанные с холинергической системой, обнаруживаются в неокортексе. У человека функциональное значение  $\gamma$ -ритма связывают, прежде всего, с когнитивной деятельностью [81, 88].

Подчёркивается роль холинергических влияний в поддержании  $\gamma$ -синхронности, что подтверждается фармакологическими исследованиями [86]. Введение скополамина (антагониста мускариновых рецепторов) вызывало нарушение памяти и снижение  $\gamma$ -активности [48]. Клозапин, с частичным эффектом агониста мускариновых рецепторов, влияет на повышение психомотор-

ной скорости и подвижности речи [34], что связано с повышением показателей  $\gamma$ -активности до границ нормы у пациентов. Делается вывод о том, что клозапин больше повышает спектральную мощность  $\gamma$ -активности у больных с негативными симптомами, чем уменьшает мощность  $\gamma$ -активности у больных с позитивными симптомами [34].

Считается, что параметры генерации  $\gamma$ -ритма в основном определяются текущим уровнем холинергической активации корковых нейронных сетей [39, 44, 83]. Благодаря наличию мощных глутаматергических проекций от префронтальной области коры в базальное крупноклеточное ядро основания переднего мозга (БКЯ) [58, 95] и восходящих холинергических проекций из БКЯ практически во все области коры [74, 85] фронтально-париетальная система внимания получает возможность осуществлять холинергическую модуляцию различных областей коры и переводить их в состояние синхронизации в диапазоне  $\gamma$ -ритма. Иными словами, существуют пути согласованной регуляции системной деятельности мозга в диапазоне  $\gamma$ -ритмики между ГАМК-, глутаматергической и холинергической системами.

Холинергическая иннервация обеспечивает уровень активации коры больших полушарий, необходимый для привлечения внимания, и создаёт условия для обработки информации о поступившем стимуле [31], а возникающий  $\gamma$ -ритм отражает характер происходящего при этом процесса обработки информации. Высказано предположение, что колебания  $\gamma$ -активности, видимо, отражают связь нейронных сетей с селективной детекцией стимулов [39, 96]. Показано, что синхронизация клеток коры в диапазоне  $\gamma$ -ритма при воздействии ацетилхолина усиливает реакцию сети на сенсорный стимул и снижает её порог [39].

В ходе исследований в полосе 1–256 Гц [2], включающей ранее систематически

не исследованные высокочастотные (ВЧ) компоненты частотой 80–250 Гц, показана более высокая информативность ВЧ-компонентов и более узкая локализованность их в коре по сравнению с частотами не только традиционного диапазона (1–30 Гц), но и  $\gamma$ -диапазонов (30–80 Гц). Это ещё раз подчёркивает важность системного подхода к анализу мозговой  $\gamma$ -ритмики разных диапазонов.

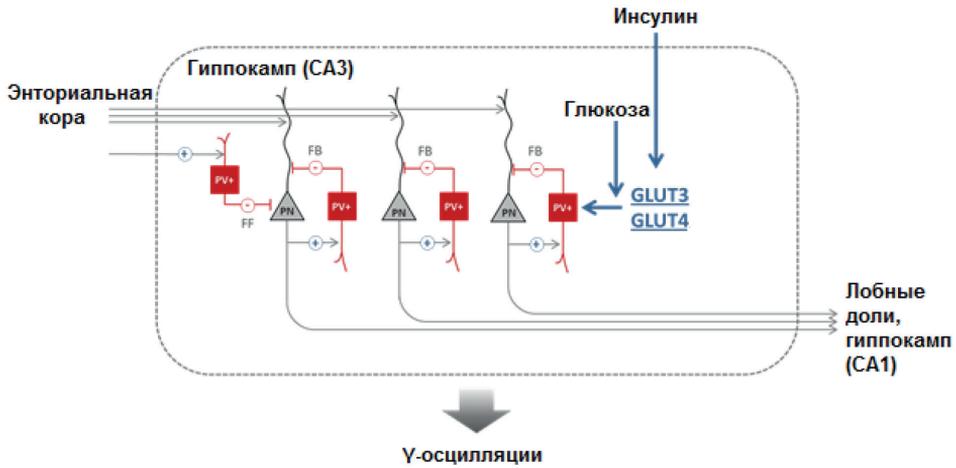
Удалось установить формирование в процессе обучения сложной пространственно-временной организации потенциалов, состоящей одновременно как из однонаправленных (синхронных) процессов по всей полосе частот в ряде пар областей «новой» коры, так и разнонаправленных (несинхронных) процессов между другими корковыми областями, в зависимости от величины фазовых сдвигов между потенциалами на той или иной частоте [7].

#### ***Инсулин-контролируемый метаболизм и $\gamma$ -осцилляции***

Литературные данные о влиянии инсулина на высокочастотные компоненты ЭГМ крайне противоречивы. Одни демонстрируют ингибирующее действие инсулина на  $\gamma$ -осцилляции в обонятельной системе («загрубляет» запахи»). Там он активирует деполяризацию через калиевые каналы. Другие источники наблюдали подавление  $\gamma$ -осцилляций при диабете 2-го типа. Возможно, это связано с отсутствием системного подхода и неадекватностью использованных методик.

Поскольку все данные о влиянии инсулина на  $\gamma$ -осцилляции в мозге получены в опытах *in vitro*, в основном на срезах гиппокампа (рис. 1), они нуждаются в подтверждении в исследованиях *in vivo*.

Инсулин вызывал генерацию осцилляций на частоте 64 Гц ( $\gamma$ -ритм) в дозозависимой манере, хотя ингибировал спонтанные осцилляции на частоте 20 Гц в срезах гиппокампа [78]. Инсулин предотвращал вызванную  $\beta$ -амилоидом деградацию



**Рис. 1.** Метаболический контроль  $\gamma$ -осцилляций. CA1 и CA3 области гиппокампа; PV<sup>+</sup> — парвальбумин-положительные ингибиторные ГАМК-ергические интернейроны; PN — возбуждающие пирамидальные нейроны; FF — прямая отрицательная связь (feedforward); FB — обратная отрицательная связь (feedback); GLUT3 — основной нейрональный транспортер глюкозы; GLUT4 — инсулин-зависимый транспортер глюкозы.

**Fig. 1.** Metabolic control of  $\gamma$ -oscillations. CA1 and CA3 regions of the hippocampus; PV<sup>+</sup>, parvalbumin-positive inhibitory GABAergic interneurons; PN, excitatory pyramidal neurons; FF, forward negative connection (feedforward); FB, negative feedback (feedback); GLUT3, major neuronal glucose transporter; GLUT4, insulin-dependent glucose transporter.

$\gamma$ -осцилляций в пирамидальных нейронах и PV<sup>+</sup> интернейронах [70]. Эти данные, несмотря на ограниченность, тем не менее указывают на возможное участие инсулина в поддержании высокочастотной электрической активности мозга, а также на возможную роль инсулиновой резистентности в нарушении высокочастотных  $\gamma$ -осцилляций при болезни Альцгеймера (БА).

БА — состояние, при котором нарушен церебральный метаболизм глюкозы, сопровождается выраженной центральной инсулиновой резистентностью [76, 79]. Показано, что активация инсулинового рецептора и его субстрата (IRS-1) в мозге пациентов с БА в ответ на одну и ту же концентрацию инсулина меньше на 29–34 и 90% соответственно, по сравнению с контролем [92].

Установлено, что у пациентов с БА когнитивный  $\gamma$ -ответ происходит с задержкой (более чем на 100 мс) по сравнению

с здоровыми волонтерами, что отражает задержку передачи нейронных сигналов в когнитивных нейронных сетях. Кроме того, пациенты с БА имели сниженный сенсорный  $\gamma$ -ответ на визуальный стимул [37]. Эти данные поддерживают идею о возможности метаболического контроля  $\gamma$ -осцилляций в мозге, если учесть, что пациенты с БА имеют выраженный гипометаболизм глюкозы в мозге и нарушенный ответ и регуляторную функцию инсулина.

Снижение амплитуды  $\gamma$ -осцилляций наблюдалось у трансгенных животных, продуцирующих человеческий белок — предшественник амилоида (hAPP) [61]. Нарушения  $\gamma$ -ритмов у пациентов с БА имеют более сложный характер, что, как полагают, связано с большей сложностью мозга человека [36].

**Цель работы** — поиск информативных критериев нормированных электрографи-

ческих параметров  $\gamma$ -осцилляций головного мозга при системном фармакологическом тестировании с помощью средств рецепторного и метаболического действия (Аминалон, Галантамин, Инсулин) для скрининга веществ ноотропного действия и иных нейро-, психотропных средств.

## Материалы и методы

### Дизайн исследований

**Объектами исследований** являлись белые крысы-самцы Wistar массой 230–250 г, полученные из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл.).

**Содержание и кормление.** Содержание и обращение с животными в эксперименте — в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [52], а также с Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [23]. Эксперименты проводились согласно утверждённому письменному протоколу, в соответствии со Стандартными операционными процедурами исследователя, санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Протокол эксперимента был одобрен биоэтической комиссией ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Животные содержались с соблюдением ветеринарных и зоогиgienических норм в вентилируемых клетках Rair Iso System (“Metris B.V.”, Нидерланды), по 5 особей в группе, при температуре воздуха 20–22°C, относительной влажности 40–60%, световом режиме 12:12 с включением света в 8:00. Использовался стандартный комбикорм гранулированный полнорационный для лабораторных животных (экструдированный) ПК-120 ГОСТ Р 51849-2001 Р.5 (ООО «Лабораторкорм», Россия) при сво-

бодном доступе к водопроводной питьевой воде. Подстил в клетках состоял из опилок нехвойных и лиственных гипоаллергенных пород деревьев.

**Карантин.** До начала исследований животные выдерживались в отдельной карантинной зоне в течение 14 дней, проходили ежедневный осмотр (поведение и общее состояние).

### Имплантация электродных комплексов

В головной мозг животных операционным путём по стереотаксическим координатам [27] хронически имплантированы разработанные электродные конструкции для оценки интрацентральных отношений мозга. В работе использовалась заранее изготовленная конструкция для одномоментного вживления в мозг нескольких электродов, проводники присоединялись к разъёму на специальном макете (фантоме), имитирующем дорсальную поверхность черепной коробки. На матрице и фантоме прорисовывались ориентиры — сагиттальный и коронарный шов (точка пересечения — брегма). На матрицу наносились точки внедрения электродов, рассчитанные по стереотаксическому атласу. Конструкция состояла из собственно электрода, который погружался в исследуемую область мозга, провода, который припаивался одним концом к электроду, а другим — к разъёму марки IDC-16-2. Электроды, погружаемые в мозг, изготавливались из нихромовой проволоки диаметром  $\approx 0,3$  мм и тщательно изолировались полиуретановым лаком УЛ-1 или другими лаками. Вживление электродов осуществлялось по общим правилам операционной техники в асептических условиях под общим наркозом [9, 11, 28].

### Разработка средств для детекции и программного анализа информативных параметров электрограмм головного мозга

Для регистрации и анализа биоэлектрической активности мозга животных с целью исследования интрацентральных отноше-



**Рис. 2.** Устройство QMS17 (слева), материнская плата (справа).  
**Fig. 2.** QMS17 device (left) and its motherboard (right).

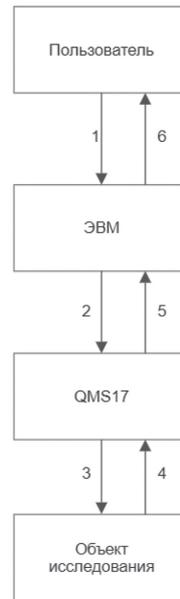
ний головного мозга разработан и апробирован макет технического устройства (микромодуль), базирующегося на современных научных взглядах и технологиях. Он состоит из двух частей: физический электроэнцефалограф и аппаратно-программный комплекс с математическим анализом выходных данных, поступающих на компьютер.

В работе использовано устройство серии QMBox, состоящее из набора функциональных модулей, устанавливаемых в единый корпус (рис. 2). Это могут быть модули аналогово-цифрового преобразователя (АЦП), цифро-аналогового преобразователя (ЦАП), дискретного ввода-вывода, релейной коммутации и т.д., объединяемые в единое устройство. Нами была выбрана модель QMS17, в состав которой входит АЦП (16 бит, 1 МГц, 16 дифференциальных каналов, входные диапазоны  $\pm 10$  В,  $\pm 5$  В, переключение программное).

Устройство поставляется с программным обеспечением для связи и сбора данных, а также с пакетом программ на языке программирования Python для анализа данных. Преимуществом такой компоновки является возможность установить операционные усилители перед устройством QMBox, отказоустойчивость устройства и надёжно спроектированная печатная плата.

Блок-схема устройства QMS17 представлена на рис. 3.

При применении ЭЭГ-биомаркеров акцент делается в основном на амплитуде



**Рис. 3.** Блок-схема устройства QMS17.

*Первое действие (1–3): 1) Пользователь даёт команду старта записи исследования и информацию об объекте исследования; 2) ЭВМ передаёт на QMS17 информацию о конфигурации; 3) QMS17 настраивает АЦП на основе данных конфигурации и начинает запись.*

*Второе действие (4–6): 4) АЦП считывает сигналы на входах, преобразуя их в цифровую форму; 5) QMS17 передаёт данные на ЭВМ; 6) После завершения записи ЭВМ оповещает об этом пользователя.*

**Fig. 3.** Block diagram of the QMS17 device.

*First action (1–3): 1) The user sends the command to start recording of the study and information of the object of study; 2) The PC transmits configuration information to QMS17; 3) QMS17 configures the ADC based on the configuration data and starts recording.*

*Second action (4–6): 4) ADC reads the signals at the inputs, converting them into digital form; 5) QMS17 transmits data to the PC; 6) After the recording is completed, the user is notified by the PC.*

и мощности ритмов без учёта изменений. Отправной точкой работы с данными ЭЭГ-исследования (не считая их преобразование, направленную на удаление артефактов, полосовую фильтрацию для выделения заданного окна частот и пр.) является применение к ним преобразования Фурье. С его помощью возможно получить представление сигнала в частотной области, включая зависимость амплитуды и мощности сигнала на заданной частоте [21].

В рамках проводимых исследований нами было разработано программное обеспечение для математического анализа результатов нормализации и нормирования ЭГМ при действии фармакологических факторов относительно фоновых значений ЭГМ. В основе метода для сравнительного анализа, обозначенного нами как НЭМ, лежит методика оценки изменений в частотной области спектра снятых электрограмм до воздействия исследуемых факторов (фоновые данные) и после, что позволяет увидеть возбуждение или депрессию активности исследуемых областей мозга в определённых  $\gamma$ -ритмах.

### **Математическая нормализация рядов $\gamma$ -ритмов**

Нормализация — это способ организации данных, причём в нормализованной базе нет повторяющихся данных, поэтому с ней легче работать. Поскольку  $\gamma$ -осцилляции представляют собой стохастические, нестационарные и нелинейные процессы, единого математического анализа для них не существует. Разные авторы полагают, что  $\gamma$ -ритмы являются чуть ли не производными электрокардиограммы, электромиограммы, дыхательных движений, что, по нашим результатам и данным других авторов [2, 3, 5, 7, 8, 12, 16, 28, 35, 39, 59, 62, 71, 80, 89], не совсем верно. Мы сочли необходимым рассмотреть вопрос формирования высокочастотных ритмов ЭГМ. Когда же целесообразнее осуществлять нормализацию, до или после преобразования с помощью

быстрого преобразования Фурье (БПФ)? Конечно же, до. Нормализация уменьшает объём данных, упрощает поиск по заданным категориям, уменьшает вероятность ошибок и аномалий. Нормализованные формы данных взаимосвязаны, а если нужно изменить или удалить данные в одном пуле, то остальные связанные с ней данные автоматически обновятся, т.е. не будет ошибок, когда в базу внесут изменения. Иными словами, уже на этапе проектирования базы, т.е. до начала регистрации ЭГМ, мы прописываем процесс. Обычно мы нормализуем данные «вручную», т.е. закладываем условия для обращения с трендами, например мышечными наводками, двигательными, сердечными, пульсовыми, внешними звуковыми, световыми и другими неклассифицируемыми факторами, изменяющими структуру и динамику ЭГМ.

Известно, что в правилах нормализации баз данных есть 7 нормальных форм. Как правило, приводят данные к нормальным формам следует последовательно, поэтому база в шестой нормальной форме выступает как идеально нормализованная. Однако на практике нас удовлетворяет нормальная форма Бойса – Кодда (НФБК, или BCNF), которую именуют усиленной третьей нормальной формой [6, 17]. Цель нормализации — в устранении излишней избыточности и дублирования данных, что неизбежно происходит с рядами  $\gamma$ -осцилляций после их оцифровки и преобразования Фурье. Разложение функции в ряд Фурье является мощным инструментом анализа ЭГМ и, в частности,  $\gamma$ -ритмов, поскольку является функцией, представляющей амплитуду и фазу соответствующими каждой частоте. БПФ имеет два математических метода: один — для исходных непрерывных функций, другой — для множеств отдельных дискретных значений. Оба эти метода идеальны для оценки различных ЭГМ (ВП, УВП, спонтанные ЭГМ, ритмические сверхмедленные колеба-

ния постоянного потенциала, первичные и вторичные ответы, навязанные ритмы и т.д.), но при разложении в ряды дают избыточные данные, включая удвоение и реверсные ряды. Чтобы этого избежать, и необходима предварительная нормализация исходных рядов  $\gamma$ -осцилляций. С помощью нормализации ЭГМ мы выделяем квазистационарные участки для последующего анализа [13].

### Математическое нормирование высокочастотных составляющих ЭГМ

Регистрируемая в составе ЭЭГ человека и животных  $\gamma$ -активность простирается, по данным разных авторов, от 30 до 250 Гц и даже до 600 Гц. Амплитуда сигнала не превышает 10  $\mu\text{В}$ , а при 15  $\mu\text{В}$  —  $\gamma$ -ритмы в ЭЭГ рассматриваются как признак патологии. Психотропные средства существенно модифицируют  $\gamma$ -осцилляции, значительно меняя общую картину, их амплитуду и фазность [11, 12, 28]. Чтобы «извлечь» информативные признаки эффектов психотропных средств, особенно ноотропов, необходимы некоторые иные подходы, одним из которых мы избрали нормирование, основанное на двойном дискретно-временном преобразовании Фурье (ДВПФ). В строгом смысле, нормирование — это домножение функции или членов ряда на специально подобранный фактор для обеспечения равенства единице интеграла от этой функции или суммы ряда. Функция ЭГМ отображает параметры плотности распределения после их домножения. Следует отличать нормализацию от нормирования и нормировки. Так, если после нормализации все числовые значения ЭГМ будут приведены к одинаковой области их изменений [13, 14], т.е. более узкому диапазону  $\gamma$ -осцилляций, и обеспечат корректную работу вычислительных алгоритмов, то нормирование даст отображение элементов поля или целостного кольца в некоторое упорядоченное поле для кон-

кретного психотропного средства [12, 14, 15, 29, 30].

Используя дискретное нормирование для упорядоченных с помощью нормализации рядов  $\gamma$ -осцилляций, мы приходим к разновидности экспоненциального нормирования, являющегося, в свою очередь, отображением целых чисел в аддитивной группе, а кольцо нормирования обозначается, естественно, кольцом дискретного нормирования. Определяя расстояние между двумя элементами нормированного поля  $F$ , например между значениями ЭГМ при действии психотропного средства  $Y$  и фона, исходного состояния  $X$ , как норму разности  $Y-X$ , мы превращаем его в метрическое пространство, а в случае неархимедовой нормы — в ультраметрическое пространство. Разные нормы определяют разные метрики, но эквивалентные нормы определяют одинаковую  $F$ -топологию. Не вдаваясь в доказательства и определения изоморфизма и изометрии, отметим, что многообразные функции по терминологии Бурбаки называются нормированием или экспоненциальным нормированием [1, 18].

Преобразование Фурье, особенно его быстрое преобразование, — базовое понятие в обработке сигналов, а в биомедицине — основа для анализа ЭЭГ, электромиограммы, ультразвуковой вокализации и др. Эти алгоритмы резко сокращают число шагов в вычислении преобразования Фурье. Этот метод позволяет представить непрерывную функцию  $f(x)$  или сигналы ЭГМ в виде суммы бесконечного ряда тригонометрических функций (синусы, косинусы) с определёнными амплитудами и фазами на отрезке времени.

Поскольку после квантования аналоговых сигналов ЭГМ мы имеем ряды дискретных значений, к ним адекватно приложим математический аппарат ДВПФ. После классических преобразований непрерывных сигналов  $S(t)$  через  $\delta$ -функцию

Дирака, Фурье-преобразование дискретного сигнала  $Sd(t)$  и фильтрацию  $\delta$ -функций, приходим в случае ограничения во времени  $N$  отсчётами к выражению для периодического спектра  $Sd(\omega)$  ДВПФ:

$$Sd(\omega) = \sum_{n=0}^{N-1} s(n) \exp(-j\omega n), \quad (1)$$

где  $s=0$  при  $0 > n \geq N$ .

Результат ДВПФ (1) является комплексной функцией, оптимизированной для прямого и обратного ДВПФ-преобразования.

Используемый нами подход нормирования ЭГМ как отношений стохастических рядов, отображающий влияние психотропных средств ( $Fp$ ) к исходным, фоновым значениям ( $Fn$ ), основан на отношениях одной функции вещественной переменной  $Fp$  на другую функцию ( $Fn$ ), т.е. фактически двойном ДВПФ-преобразовании. Мы используем БПФ как математическую операцию, которая преобразует функцию от времени в частотные компоненты, а также обратную процедуру ДВПФ-преобразования для перевода частотных компонентов во временные же компоненты.

### Вычислительные алгоритмы нормирования данных ЭГМ

Имея определённое количество последовательных чисел, мы можем оперировать ими как одним множеством ( $V$ ). Любые операции над множествами выполняются поэлементно. То есть, например, множество  $\{6, 2\}$ , сложенное с множеством  $\{2, 3\}$ , будет равно множеству  $\{8, 5\}$ .

АЦП непрерывно, в течение заданных секунд делает замеры с определённой частотой квантования (в нашем случае — 1024). После этого пакет входных данных отправляется с помощью микроконтроллера на компьютер.

Диапазон измерений напряжения на АЦП равен от -5 до +5 В. Соответственно, одна единица данных представляет собой разницу напряжения на АЦП между определённой парой электродов.

После того как множество данных (длиной 1024) передано на компьютер, оно обрабатывается при помощи БПФ. После преобразования получается множество комплексных чисел, длина которого равна длине изначального множества. На этом этапе в множестве могут быть как положительные, так и отрицательные числа.

После этого от множества берётся первая половина элементов, т.к. после БПФ множество симметрично относительно центра. Затем для каждого элемента множества вычисляется модуль комплексного числа. Теперь мы имеем множество длин векторов комплексных чисел. На этом этапе числа в множестве становятся больше или равны нулю, а любое рациональное число, возведённое в степень, равную двум, будет положительным.

После набора необходимых данных (фоновые измерения + минимум одно измерение после воздействия) выполняется нормирование по формуле (2):

$$V_{\text{нормированное}} = \text{atan}\left(\frac{V_{\text{воздействия}}}{V_{\text{фона}}}\right), \quad (2)$$

Под воздействием понимается множество, измеренное при действии фармакологических, химических или физических факторов.

Для удобства вычислений нами использована функция  $\text{atan2}$  (арктангенс двойного угла):

$$\text{atan2}(y, x) = \begin{cases} \arctan\left(\frac{y}{x}\right) & \text{if } x > 0 \\ \arctan\left(\frac{y}{x}\right) + \pi & \text{if } x < 0 \text{ and } y \geq 0 \\ \arctan\left(\frac{y}{x}\right) - \pi & \text{if } x < 0 \text{ and } y < 0 \\ +\frac{\pi}{2} & \text{if } x = 0 \text{ and } y > 0 \\ -\frac{\pi}{2} & \text{if } x = 0 \text{ and } y < 0 \\ \text{undefined} & \text{if } x = 0 \text{ and } y = 0 \end{cases} \quad (3)$$

Данная функция (3) позволяет обработать возможные нули.

После этой операции получается множество, все элементы которого лежат в диапазоне от 0 до  $+\pi/2$ .

После функции деления (арктангенса двойного угла) применялась функция вы-

читания БПФ фоновых значений из БПФ воздействия.

Для борьбы с растеканием  $\gamma$ -спектра применяют более гладкую оконную функцию спектра с более значимым главным лепестком к низким уровням боковых лепестков. Когда входной сигнал дискретизируется по времени, а не непрерывно, анализ обычно выполняется с применением оконной функции, а затем — дискретного преобразования Фурье (ДПФ).

**Оконная функция** — это математическая функция, которая имеет нулевое значение за пределами некоторого выбранного интервала, обычно симметричная относительно середины интервала. Основным назначением оконных функций является сужение, а не сегментация.

Строго говоря, существуют десятки видов окон и их перекрытий, но окно Хэмминга принято нами как оптимальное и перспективное. Оно даёт наибольшее приближение параметров отдельных ритмов в фоновых и экспериментальных ЭГМ, как бы концентрируя спектральные картины и повышая точность расчётов.

Для вычисления данной функции используется следующая формула (4):

$$w(n) = a_0 - a_1 \times \cos\left(\frac{2 \times \pi \times n}{N-1}\right) + a_2 \times \cos\left(\frac{4 \times \pi \times n}{N-1}\right) - a_3 \times \cos\left(\frac{6 \times \pi \times n}{N-1}\right), \quad (4)$$

где  $w(n)$  — мультипликатор для элемента  $n$ ;  $n$  — индекс элемента;  $N$  — количество элементов (размер окна);  $a$  — коэффициенты:  $a_0=0,35875$ ,  $a_1=0,487396$ ,  $a_2=0,144232$ ,  $a_3=0,01168$ .

### Нейровизуализация и сравнительный анализ информативных параметров электрограмм головного мозга

Получаемые данные по соотношению частотно-спектральных характеристики ЭГМ отображались в линейном графическом виде.

Линейные диаграммы, получаемые с применением устройства QMS17, отражают соотношение экспериментальных данных к исходным (фоновым) и представлены в частотной полосе 60–250 Гц.

Мозг функционирует как единое целое, и даже слабые высокочастотные сигналы имеют некоторую мощность, которая при стандартной обработке ЭГМ ничтожна ( $<5 \mu\text{В}$ ) и почти неразличима глазом. В силу большого объёма и значительной субъективности визуального сравнения получаемых графиков НЭМ нами был разработан алгоритм для программного анализа результатов и их представления в числовом значении. В основе алгоритма также лежит функция арктангенса, имеющая ряд особенностей и преимуществ:

- 1) функция арктангенса определена на всей числовой прямой и непрерывна;
- 2) область значений функции строго ограничена интервалом от  $-\pi/2$  до  $+\pi/2$ ;
- 3) даже небольшие изменения становятся весьма заметными.

Формула сравнительного анализа имеет следующий вид (5):

$$N_i = \frac{\tan^{-1}\left(\frac{S_{1i}}{S_{2i}}\right)}{0,5 \times \pi} \times 2 - 1, \quad (5)$$

где  $N$  — сравнительный массив данных;  $i$  — индекс частоты;  $S_1$  — массив исходных (фоновых) данных;  $S_2$  — массив сравниваемых (экспериментальных) данных.

### Изучение эффектов Аминалона (ГАМК), Галантамина (АЦХ) и Инсулина (Инс)

Системное накопление в мозге нейромедиатора ГАМК достигалось с помощью однократного внутривенного введения препарата «Аминалон» в эквивалентных человеку терапевтических дозах (с учётом коэффициентов дозопереноса для крыс — 60 мг/кг). ГАМК — ноотропное средство, широко распространено в ЦНС человека и млекопитающих и примерно в 50% выяв-

ляется во всех нервных окончаниях мозга. ГАМК является основным тормозным нейромедиатором, биогенным веществом, принимающим участие в нейромедиаторных и метаболических процессах в мозге.

Системное накопление в мозге нейромедиатора АЦХ достигалось с помощью однократного внутривенного введения препарата «Галантамин» в эквивалентных человеку терапевтических дозах (с учётом коэффициентов дозопереноса для крыс — 1 мг/кг). АЦХ — селективный, конкурентный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, который стимулирует никотиновые рецепторы и повышает чувствительность постсинаптической мембраны к ацетилхолину. Облегчает проведение возбуждения в нервно-мышечном синапсе и восстанавливает нервно-мышечную проводимость. Повышая активность холинергической системы, Галантамин улучшает когнитивные функции у животных и человека.

Системное накопление в мозге гормона Инс достигалось с помощью однократного транспалатинального введения липосомированной формы Инс-липо в эквивалентных человеку терапевтических дозах (с учётом коэффициентов дозопереноса для крыс — 280 мг/кг). Как известно, глюкоза имеет первостепенное значение в поддержании  $\gamma$ -осцилляций [57], нейрональной активности и формировании долговременной памяти [43, 90]. Транспорт же глюкозы осуществляется инсулин-зависимым GLUT4, локализованным в структурах головного мозга с минимальной плотностью инсулиновых рецепторов [50]. Поэтому нами использован транспалатинальный путь введения для оптимального достижения уровней экзогенного инсулина в искомым областях головного мозга.

Детекция параметров ЭГМ осуществлялась согласно фармакокинетическим и фармакодинамическим данным, на графиках представлены наиболее характерные результаты по обозначенным реперным точкам.

## Результаты и их обсуждение

### Аминалон

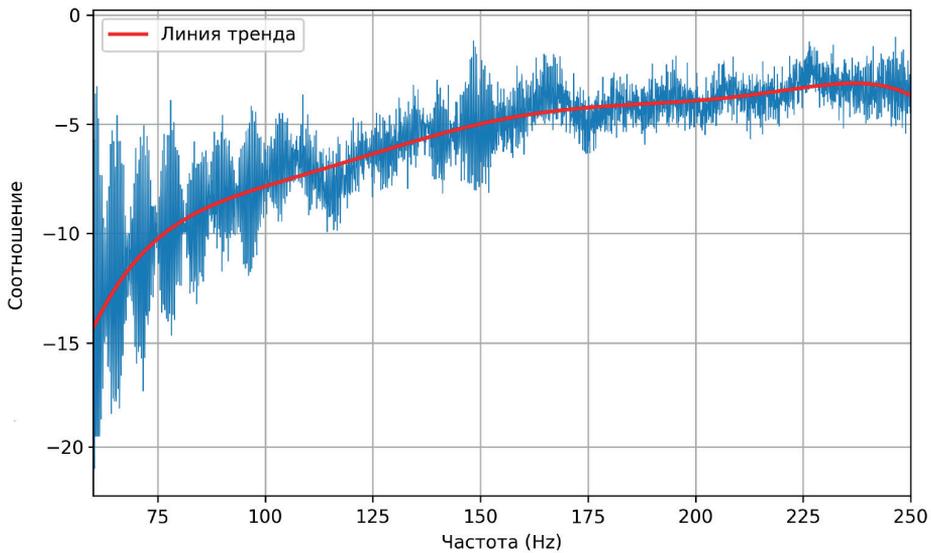
Через анализ нормированных функций ЭГМ осуществлена нейровизуализация эффектов Аминалона. Наиболее значимые эффекты в различных областях головного мозга, отражающие интрацентральные механизмы, представлены на рис. 4–6.

НЭМ-анализ ГАМК в гипоталамусе (рис. 4) отражает его тотальное депримирующее действие по всему анализируемому диапазону через 20 мин после введения, с наиболее выраженными элементами угнетения на диапазоне 60–110 Гц (снижение в 25 раз). Через 1 ч после введения наблюдаемые эффекты сохраняются.

НЭМ-анализ ГАМК в коре мозга (рис. 5) отражает его преимущественно активирующее действие через 20 мин после введения, имеющее волнообразный характер и наиболее выражено проявляющееся в диапазоне 60–75 Гц (повышение в 10 раз). При этом в более высокочастотном диапазоне (100–250 Гц) параметры НЭМ близки к фоновым значениям, а на некоторых частотах наблюдаются эпизоды угнетения. Через 1 ч после введения параметры НЭМ близки к фоновым значениям, со смещением в сторону угнетения (снижение примерно в 1,5 раза).

НЭМ-анализ ГАМК в лобных долях мозга (рис. 6) выявляет картину, сходную с гипоталамусом, и отражает его тотальное депримирующее действие по всему анализируемому диапазону через 20 мин после введения (снижение в 10 раз) и сохраняющееся через 1 ч после введения (снижение в 14 раз). В диапазоне 125–250 Гц активность мозга достигала фоновых значений.

С целью верификации обнаруженных эффектов ГАМК проведён сравнительный анализ параметров НЭМ с ранее полученными результатами исследования активности мозга при действии нейромедиатора, преимущественно в низких диапазонах частот. Основные сходства просле-

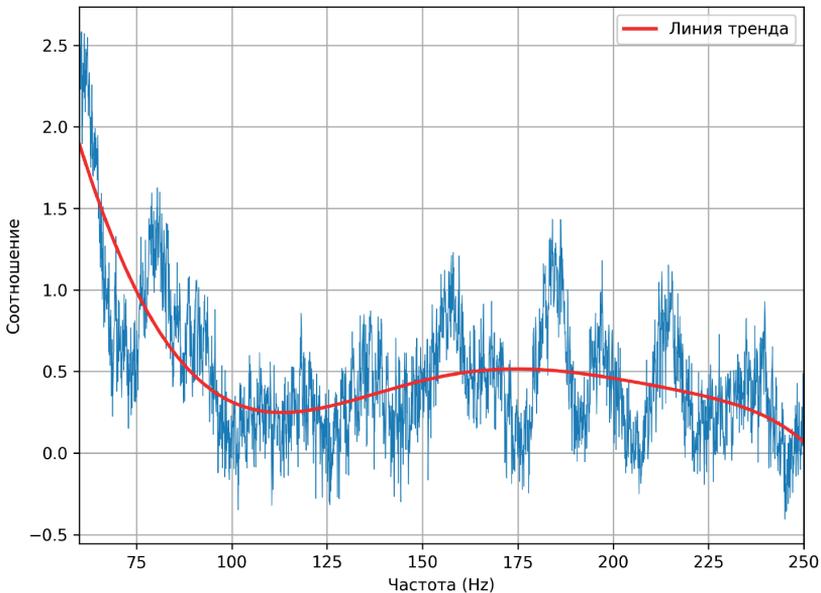


**Рис. 4.** Параметры НЭМ заднего ядра гипоталамуса (*nucleus hypothalamicus posterior*) через 1 ч после введения ГАМК.

**Примечание:** здесь и далее, по оси абсцисс — частоты, 60–250 Гц, по оси ординат — спектральные характеристики электрограмм головного мозга (ЭГМ) (отн. ед.); красная кривая — линия тренда.

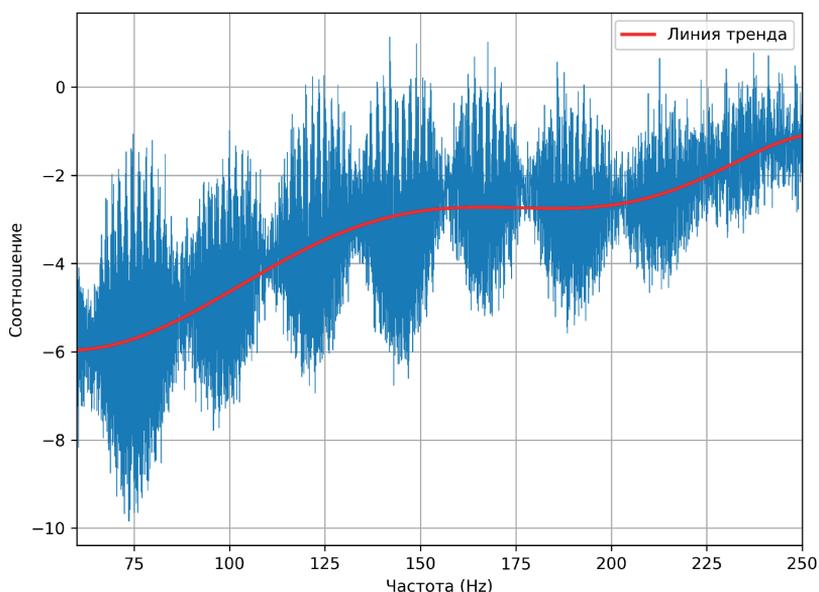
**Fig. 4.** NBE parameters of *nucleus hypothalamicus posterior* 1 h after GABA administration.

**Note:** here and below, on the abscissa axis — frequencies, 60–250 Hz, on the ordinate axis — spectral characteristics of brain electrograms (BE) (relative units); the red curve is the trend line.



**Рис. 5.** Параметры НЭМ передней супрасильвиевой извилины (*gyrus suprasylvius anterior*, неокортекс) через 20 мин после введения ГАМК.

**Fig. 5.** NBE parameters of *gyrus suprasylvius anterior* (neocortex) 20 min after GABA administration.



**Рис. 6.** Параметры НЭМ прореальной извилины (*gyrus prorealis*, лобные доли) через 20 мин после введения ГАМК.  
**Fig. 6.** NBE parameters of *gyrus prorealis* (frontal lobes) 20 min after GABA administration.

живаются в коре головного мозга в области 35–65 Гц.

Эффекты нейровизуализации согласуются с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами ( $C_{\max}=60$  мин (в плазме), через 24 ч в плазме крови следы вещества не обнаруживаются) и отражают характер влияния препарата на цикл сна-бодрствования, когнитивные функции и ВНД животных и человека.

Наблюдаемое подавление активности высокочастотных параметров НЭМ при действии ГАМК в лобных долях, очевидно, «растормаживает» кору головного мозга. Депримирующие эффекты препарата в гипоталамусе и лобных долях, а также активирующие эффекты в коре мозга свидетельствуют о принципах равновесия интрацентральных отношений.

Можно заключить, что обнаруженные эффекты отражают седативные, умеренные анксиолитические и антидепрессивные,

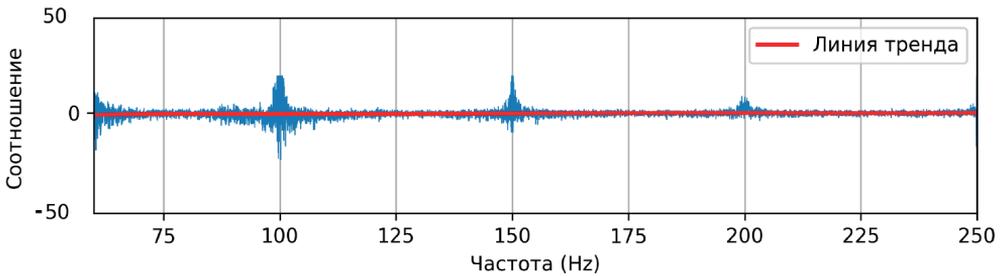
а также ноотропные свойства, связанные, по всей видимости, с механизмами ингибирования обратного захвата ГАМК.

Активация ГАМК-ергической стресс-лимитирующей системы может рассматриваться как один из перспективных методов в профилактике и лечении заболеваний, связанных с нейрогенным фактором.

#### **Галантамин**

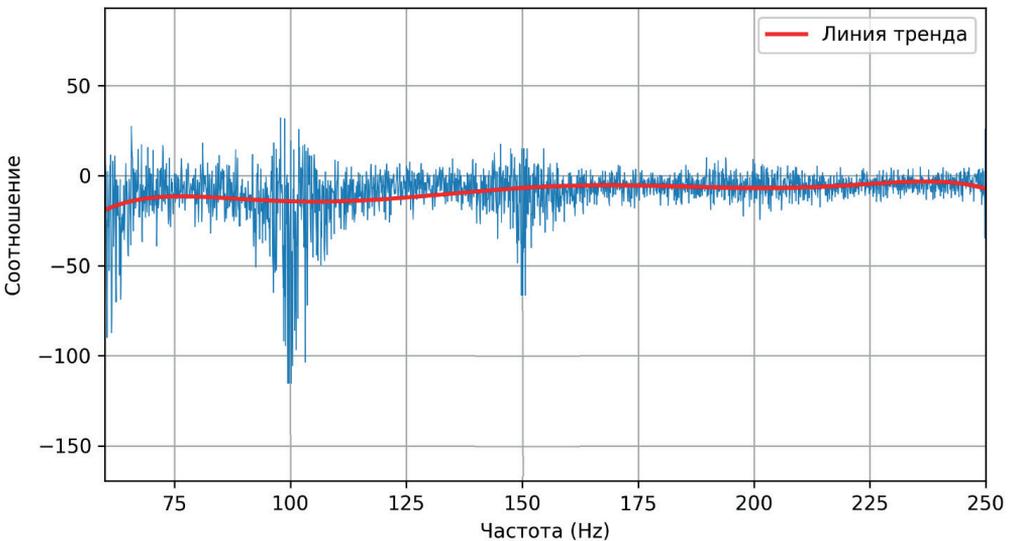
Наиболее значимые эффекты, отражающие интрацентральные механизмы при действии Галантамина, представлены на рис. 7, 8.

Параметры НЭМ в гиппокампе через 20 мин после введения АЦХ близки к фоновым значениям, с незначительным смещением в сторону угнетения (рис. 7). Через 1 ч после введения (рис. 8) наблюдаемая картина в целом сохраняется, смещение в сторону угнетения имеет более выраженный характер (снижение примерно в 0,8 и 0,7 раза соответственно).



**Рис. 7.** Параметры НЭМ заднего гиппокампа (*hippocampus posterior*) через 20 мин после введения АЦХ. Наблюдается проявление сетевой наводки в 100, 150, 200 Гц.

**Fig. 7.** NBE parameters of *hippocampus posterior* 20 minutes after Acetylcholine administration. Network noise at 100, 150, and 200 Hz is observed.



**Рис. 8.** Параметры НЭМ заднего гиппокампа (*hippocampus posterior*) через 1 ч после введения АЦХ. Наблюдается проявление сетевой наводки в 100 и 150 Гц.

**Fig. 8.** NBE parameters of *hippocampus posterior* 1 h after Acetylcholine administration. Network noise is manifested at 100 and 150 Hz.

НЭМ-анализ АЦХ в гипоталамусе выявляет картину, сходную с гиппокампом: через 20 мин и через 1 ч после введения Галантамина параметры НЭМ близки к фоновым значениям, со смещением в сторону угнетения (снижение примерно в 0,7 и 2,5 раза соответственно).

Наибольшее угнетение высокочастотных ритмов в обеих зонах мозга обнаруживается на частотном диапазоне 60–150 Гц.

Ввиду наблюдаемой десинхронизации и проявления сетевой наводки при действии Галантамина требуются дополнительные исследования, включая подбор доз и коррекцию режима введения препарата.

Сравнительный анализ параметров НЭМ с ранее полученными результатами исследования активности мозга при действии нейромедиатора преимущественно в низких диапазонах частот с целью верифика-

ции обнаруженных эффектов АЦХ выявил основные сходства в гиппокампе в области 45–50, 60 Гц.

Эффекты нейровизуализации согласуются с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами ( $C_{\max} = 60\text{--}90$  мин (в плазме), через 24 ч выводится около 20% Галантамина) и отражают характер влияния препарата на когнитивные функции.

Можно заключить, что наблюдаемые эффекты отражают облегчение проведения возбуждения в нервно-мышечном синапсе и восстановление нервно-мышечной проводимости в случаях её блокады миорелаксантами, т.е. ноотропные свойства с минимальным седативным компонентом, связанные, по всей видимости, с механизмами ингибирования обратного захвата ацетилхолинэстеразы.

Таким образом, активация ацетилхолинэстеразной системы также может рассматриваться как один из перспективных

методов в профилактике и лечении заболеваний, связанных с нейрогенным фактором.

### Инсулин липосомированный

Через анализ нормированных функций ЭГМ осуществлена нейровизуализация эффектов Инс-липо. Наиболее значимые эффекты в различных областях головного мозга, отражающие интрацентральные механизмы, представлены на рис. 9, 10.

Параметры НЭМ в коре мозга через 30 мин после введения Инс (рис. 9) близки к фоновым значениям, с некоторым смещением в сторону активации (повышение в 2 раза). Через 1 ч после введения наблюдаемая картина в целом сохраняется, смещение в сторону активации имеет более выраженный характер (повышение в 4 раза).

НЭМ-анализ Инс в гиппокампе (рис. 10) выявляет картину, сходную с корой мозга: через 20 мин после введения наблюдается близкий к фону уровень активности высокочастотных ритмов, а через 1 ч после

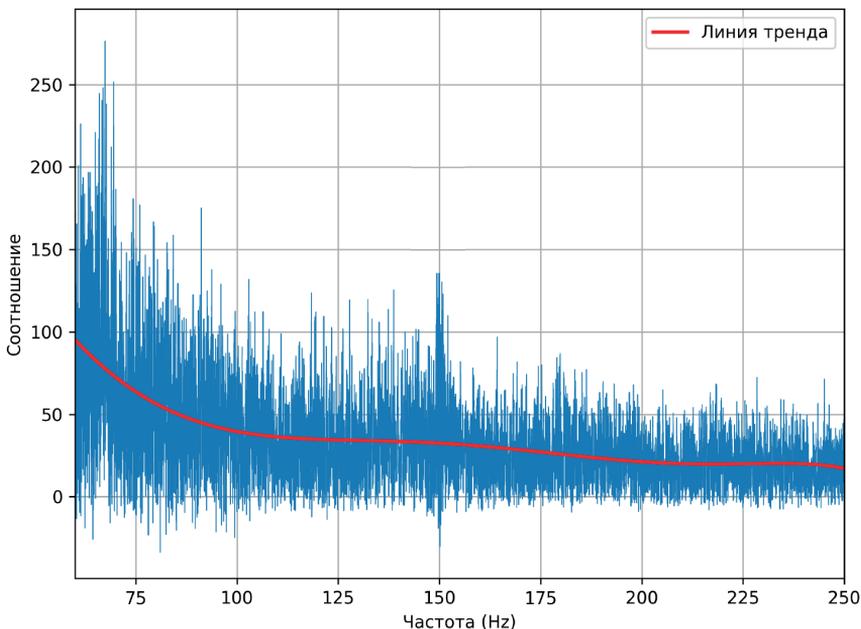
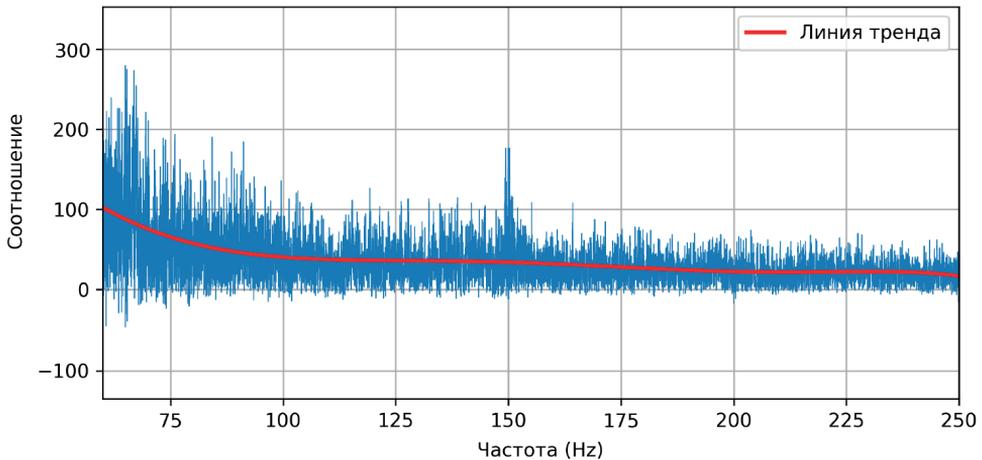


Рис. 9. Параметры НЭМ передней супрасильвиевой извилины (*gyrus suprasylvius anterior*; неокортекс) через 1 ч после введения Инс.

Fig. 9. NBE parameters of *gyrus suprasylvius anterior* (neocortex) 1 h after Insulin administration.



**Рис. 10.** Параметры НЭМ заднего гиппокампа (*hippocampus posterior*) через 1 ч после введения Инс.  
**Fig. 10.** NBE parameters of *hippocampus posterior* 1 h after Insulin administration.

введения, при общей сохраняющейся тенденции, наблюдаются признаки активации, наиболее выраженные в области 60–75 Гц (повышение в 2 и 5 раз соответственно).

Проведённый сравнительный анализ параметров НЭМ с ранее полученными результатами исследования активности мозга при действии гормона не выявил убедительных сходств в низких диапазонах частот.

Эффекты нейровизуализации могут свидетельствовать о том, что применяемая биодоступная форма инсулина связана с продолжительным действием и «длинными» фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами, которые отражают характер влияния препарата на процесс гликолиза.

«Растормаживающее» действие в коре головного мозга и гиппокампе, нарастающее примерно через 1 ч после введения, может отражать особенности интрацентральных отношений мозга на фоне действия Инс.

Можно предположить взаимосвязь снижения уровня глюкозы в крови, повышения её усвоения тканями и усиления липогене-

за и гликогеногенеза, т.е. метаболотропных свойств с ноотропными.

Активация сигнальной инсулиновой системы также может рассматриваться как один из перспективных методов в профилактике и лечении заболеваний, связанных с нейрогенным фактором.

### Заключение

Работа посвящена поиску информативных точек головного мозга и информативных параметров ЭГМ в диапазоне  $\gamma$ -осцилляций, позволяющих установить базовые признаки для скрининга и изучения интимных механизмов действия метаболотропных и психотропных средств и особенно ноотропов. Прежде всего нас интересовали эффективные параметры для оценки влияния на память и когнитивные функции. Можно отметить несколько характерных проявлений  $\gamma$ -осцилляций.

Во-первых, стабильность картины, характерной для состояния покоя животных или действия ГАМК-тропного вещества Аминалона, а также эффектов Галантамина и Инсулина на пике их плазменной кон-

центрации (по параметрам фармакокинетики). Ранее мы уже подчёркивали, что для пресинаптического высвобождения нейромедиатора ГАМК, а также для мембранного транспорта ионов в дендритах и обширной оболочке аксонов требуются высокие энергетические затраты [22]. Быстродействующие PV+ интернейроны играют центральную роль в возникновении  $\gamma$ -колебаний, обеспечивающих фундаментальный механизм обработки сложной информации во время сенсорного восприятия, двигательного поведения и формирования памяти в сетях гиппокампа и неокортекса. И наоборот, дефицит глюкозы и кислорода (метаболический стресс), поступление и/или чрезмерное образование активных форм кислорода и азота (окислительный стресс) может сделать эти интернейроны уязвимой мишенью [22]. Дисфункция при быстром нарастании PV+ интернейронов может установить низкий порог для нарушения быстрых сетевых колебаний и, следовательно, более динамичных функций мозга. Этот механизм может иметь большое значение для гериатрических исследований (старения мозга), поиска способов улучшения консолидации памяти и когнитивных функций, а также для диагностики и лечения различных острых и хронических заболеваний головного мозга, таких как инсульт, сосудистые когнитивные нарушения, эпилепсия, болезнь Альцгеймера и шизофрения. Можно констатировать, что разработанный и используемый нами подход нормирования электрограмм мозга (НЭМ) позволяет достаточно стабильно получать и оценивать характерные для разных групп фармакологических веществ эффекты. Смещение мощностей НЭМ отдельных частот или групп  $\gamma$ -осцилляций в отрицательную или положительную подобласти является стабильным фактором для конкретных фармсредств, но ещё предстоит найти биомедицинские корреляты полученным феноменам.

Во-вторых, любое изменение состояния покоя, а особенно поисковые реакции животных, сопровождаются возрастанием нестационарности в ЭГМ, некоторым «хаосом» [47, 86] в высокочастотной ритмике как у животных, так и у человека. Новые методы анализа электрической активности (ЭА) позволили разделить топографическую представленность  $\gamma$ -волн и их синхронность. В частности, при исследовании вызванной активности в ЭЭГ человека (метод вейвлетного анализа) было обнаружено, что в интервале 200–500 мс после стимула очень стабильные во времени и топографии  $\gamma$ -волны были несинхронны, тогда как ранние (80–120 мс)  $\gamma$ -волны были очень вариабельны по топографии, но совместимы во времени. Авторы рассматривают выраженность  $\gamma$ -активности и её нестационарности как информативный показатель когнитивной деятельности. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что пространственная синхронизация ЭА мозга на высоких частотах (30–200 Гц) является необходимым условием функционального объединения нейронов для их совместной деятельности [16].

В-третьих, исследованные нами средства рецепторного и метаболотропного действия имеют общие черты влияния на  $\gamma$ -осцилляции, проявляющиеся в стабильной и характерной для каждого вещества картине. Так, действие ГАМК на мозг характеризуется преимущественно депримирующими эффектами, наблюдаемыми в гипоталамусе и лобных долях, а также активирующими эффектами в неокортексе. Действие АЦХ на мозг характеризуется частичными депримирующими эффектами в гиппокампе и гипоталамусе. Действие Инс на мозг характеризуется частичными активирующими эффектами в неокортексе и в гиппокампе.

Обобщая полученные данные, можно выделить ряд аспектов действия ГАМК, АЦХ и Инс на  $\gamma$ -осцилляции. ГАМК синхронизи-

рует НЭМ, что проявляется в возрастании амплитудных характеристик НЭМ. АЦХ, в противоположность ГАМК, оказывает десинхронизирующее действие на НЭМ, резко снижая амплитуду и сдвиг в сторону более высоких частот  $\gamma$ -осцилляций. Десинхронизирующее действие АЦХ на НЭМ в лобном полюсе мозга крыс сопровождается синхронизацией  $\gamma$ -осцилляций в гипоталамусе и других субкортикальных структурах. Инс, подобно ГАМК, выравнивает картину НЭМ, приближая амплитудные характеристики  $\gamma$ -осцилляций к уровню исходных (фоновых) показателей.

Возрастание значимости метаболического компонента в ряду АЦХ, ГАМК, Инс сопровождается ростом мощности  $\gamma$ -осцилляций и их синхронизации. Рост десинхронизирующего действия наблюдается по мере превалирования рецепторных механизмов от АЦХ к ГАМК и Инс.

$\gamma$ -активность головного мозга поддерживается на системном уровне. Так, блокада  $\gamma$ -осцилляций в лобном полюсе приводит к их активации в сопряжённых структурах головного мозга: гипоталамусе, ретикулярной формации, хвостом ядре и др. [11, 12, 29, 30].

Смещение мощности НЭМ по частотному диапазону является признаком, характеризующим действие нейромедиаторов. Депримирующее действие ГАМК наиболее ярко прослеживается на всём анализируемом диапазоне в заднем ядре гипота-

ламуса и прореальной извилине, а также на частотах 100–145, 175, 205, 225, 240 Гц в передней супрасильвиевой извилине. Активирующее действие ГАМК в коре наиболее выражено проявляется в диапазоне 60–75 Гц. Депримирующее действие АЦХ наиболее ярко прослеживается в гиппокампе и гипоталамусе на частотах около 60–65, 95–105 и 150 Гц. Активирующее действие Инс наиболее ярко прослеживается в диапазоне 60–85 Гц, наиболее заметные элементы депримации детектируются на частоте около 150 Гц.

Формирование  $\gamma$ -осцилляций под влиянием веществ, изменяющих нейромедиаторный пейзаж, имеет характерные признаки для различных отделов мозга: в лобных долях, коре, гипоталамусе и гиппокампе при действии ГАМК, АЦХ и Инс обнаруживаются стабильные эффекты, совпадающие с фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами и отражающие действие на фундаментальные механизмы мозга.

Наблюдаемые изменения нормированных параметров ЭГМ подтверждают наши результаты [12] и литературные данные о влиянии тестируемых средств на когнитивные функции, взаимосвязанные с активностью  $\gamma$ -ритма. Преобладающие изменения в высокочастотном  $\gamma$ -диапазоне (до 250 Гц) могут являться важнейшими показателями эффектов нейропсихотропных средств.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Атья М., Макдональд И. *Введение в коммутативную алгебру*. М.: Мир, 1972:115. [At'ya M., Makdonal'd I. *Vvedenie v kommutativnyuyu algebru [Introduction to commutative algebra]*. Moscow: Mir Publ., 1972:115. (In Russian)].
2. Бушов Ю.В., Светлик М.В., Крутенкова Е.П. *Высокочастотная электрическая активность мозга и восприятие времени*. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2009:120. [Bushov Yu.V., Svetlik M.V., Krutenkova E.P. *Vysokochastotnaya elektricheskaya aktivnost' mozga i vospriyatие vremeni [High-frequency electrical activity of the brain and perception of time]*. Tomsk: Tom. un-ta Publ., 2009:120. (In Russian)].
3. Данилова Н.Н. Частотная специфичность осцилляторов амплитуда-ритма. *Российский психологический журнал*. 2006;2:35–60. [Danilova N.N. Chastotnaya specifichnost' oscillyatorov amplituda-ritma [Frequency specificity of amplitude-rhythm oscillators]. *Russian Psychological Journal*. 2006;2: 35–60. (In Russian)].
4. Данилова Н.Н., Астафьев С.В. Внимание человека как специфическая связь ритмов ЭЭГ с волновы-

- ми модуляторами сердечного ритма. *Журн. высш. нерв. деят.* 2000;50(5):791–804. [Danilova N.N., Astaf'ev S.V. Vnimanie cheloveka kak specificheskaya svyaz' ritmov EEG s volnovymi modulyatorami serdechnogo ritma [Human attention as a specific connection of EEG rhythms with heart rate wave modulators]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti [Journal of Higher Nervous Activity]*. 2000;50(5):791–804. (In Russian)].
5. Данилова Н.Н., Быкова Н.Б. *Осцилляторная активность мозга и информационные процессы*. Доклады конф. «Психология: современные направления междисциплинарных исследований». М.: Из-во ИПРАН, 2003:271–283. [Danilova N.N., Bykova N.B. *Oscillatory brain activity and information processes*. Doklady konf. "Psihologiya: sovremennye napravleniya mezhdisciplinarnykh issledovaniy" [Conference reports "Psychology: modern trends in interdisciplinary research"]. Moscow: IPРАН Publ., 2003:271–283. (In Russian)].
  6. Дейт К.Дж. *Введение в системы баз данных. 8-е изд.* М.: Вильямс, 2005:1328. [Dejt K.Dzh. *Vvedenie v sistemy baz dannykh. 8-e izd.* [Introduction to database systems. 8th ed.]. Moscow: Vil'yams Publ., 2005:1328. (In Russian)].
  7. Думенко В.Н. *Высокочастотные компоненты ЭЭГ и инструментальное обучение*. М.: Наука, 2006:151. [Dumenko V.N. *Vysokochastotnye komponenty EEG i instrumental'noe obucheniye* [High-frequency EEG components and instrumental learning]. Moscow: Nauka Publ., 2006:151. (In Russian)].
  8. Думенко В.Н., Козлов М.К. Исследование селективного внимания у собак по данным когерентно-фазовых характеристик корковых потенциалов в широкой полосе частот 1–220 Гц. *Журн. высш. нервн. деят.* 2002;4:428–440. [Dumenko V.N., Kozlov M.K. Issledovanie selektivnogo vnimaniya u sobak po dannym kogerentno-fazovykh harakteristik korkovykh potencialov v shirokoy polose chastot 1–220 Gez [Investigation of selective attention in dogs using coherent-phase data of cortical potentials in the wide frequency band 1-220 Hz]. *Zhurn. vyssh. nervn. deyat.* [Journal of Higher Nervous Activity]. 2002;4:428–440. (In Russian)].
  9. Каркищенко Н.Н. *Альтернативы биомедицины. Т. 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии*. М.: Изд-во ВПК, 2007:448. [Karkischenko N.N. *Alternativy biomeditsiny. T. 2. Klassika i al'ternativy farmakotoksikologii* [Alternatives to biomedicine. Vol. 2. Classics and alternatives of pharmacotoxicology]. Moscow: VPK Publ., 2007:448. (In Russian)].
  10. Каркищенко Н.Н. *Психонитропизм лекарственных средств*. М.: Медицина, 1993:208. [Karkischenko N.N. *Psihounitropizm lekarstvennykh sredstv* [Psychonitropism of drugs]. Moscow: Medicina Publ., 1993:208. (In Russian)].
  11. 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. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V. O mehanizmah farmakologicheskoy modulyatsii obsessivno-kompul'sivnykh i kognitivnykh rasstroystv koshek, raspoznavаемых методом нормирования BPF-preobrazуемых функций электрограмм frontal'noy kory golovnogo mozga i gippokampa [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]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2020;16(1):12–27. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-16-1-12-27.
  12. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Табоjakова Л.А., Алимкина О.В., Борисова М.М. Между когнитивностью и нейропатиями: нейровизуализация эффектов ГАМК-ергической модуляции гиппокампа и префронтального неокортекса по нормированным электрограммам мозга. *Биомедицина*. 2020;16(2):12–38. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Taboyakova L.A., Alimkina O.V., Borisova M.M. Mezhdru kognitivnost'yu i nejropatiyami: nejrovizualizatsiya effektivov GAMK-ergicheskoy modulyatsii gippokampa i prefrontal'nogo neokorteksa po normirovannym elektrogrammam mozga [Between Cognition and Neuropathies: Neuroimaging of the Effects of GABAergic Modulation of the Hippocampus and Prefrontal Neocortex by Normalized Brain Electrograms]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2020;16(2):12–38. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-16-2-12-38.
  13. 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. Nejrovizualizatsiya effektivov psikoaktivnykh sredstv posredstvom normalizatsii elektrogramm golovnogo mozga. *Biomedicina*. 2019;15(1):12–34. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-1-12-34.
  14. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Люблинский С.Л. Фармакологическая регуляция когнитивных функций и интрацентральных отношений липосомированными ацетилхолином и инсулином. *Экспериментальная и клиническая фармакология. Прил. Мат-лы VI съезда фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций. Новые идеи — новые лекарства»*. 2023;86(11s):70. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Lyublinskiy S.L. Farmakologicheskaya regulatsiya kognitivnykh funktsij i intracentral'nykh otnoshenij liposomirovannymi acetilxolinom i insulinom [Pharmacological regulation of cog-

- nitive functions and intracentral relationships by liposomated acetylcholine and insulin]. *Экспериментальная и клиническая фармакология. Прил. Mat-ly VI s'ezda farmakologov Rossii "Smena pokolenij i sohranenie tradicij. Novye idei — novye lekarstva"* [Experimental and clinical pharmacology. Adj. Proceedings of the VI Congress of Pharmacologists of Russia "Generational change and preservation of traditions. New ideas are new medicines"]. 2023;86(11s):70. (In Russian). DOI:10.30906/ekf-2023-86s-70.
15. Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Люблинский С.Л., Помыткин И.А., Алимкина О.В., Таболякова Л.А., Капцов А.В., Борисова М.М., Каркищенко Н.Н. Центральные механизмы липосомированных форм ацетилхолина и инсулина посредством анализа когнитивных, психоэмоциональных и поведенческих параметров крыс. *Биомедицина*. 2022;18(1):32–55. [Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Lyublinskiy S.L., Pomytkin I.A., Alimkina O.V., Tabolyakova L.A., Kaptsov A.V., Borisova M.M., Karkischenko N.N. Centralnye mehanizmy liposomirovannyh form acetylholina i insulina posredstvom analiza kognitivnyh, psihoemocional'nyh i povedencheskih parametrov krys [Central mechanisms of liposomal forms of acetylcholine and insulin through analysis of cognitive, psychoemotional and behavioural parameters in rats]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2022;18(1):32–55. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-18-1-32-55.
  16. Кирой В.Н., Белова Е.И. Механизмы формирования и роль осцилляторной активности нейронных популяций в системной деятельности мозга. *Журн. высш. нерв. деят.* 2000;50(2):179. [Kiroj V.N., Belova E.I. Mehanizmy formirovaniya i rol' oscillyatornoj aktivnosti nejronnyh populyacij v sistemnoj deyatel'nosti mozga [Mechanisms of formation and the role of oscillatory activity of neuronal populations in systemic brain activity]. *Zhurn. vyssh. nerv. deyat. [Journal of Higher Nervous Activity]*. 2000;50(2):179. (In Russian)].
  17. Кузнецов С.Д. *Основы баз данных. 2-е изд.* М.: БИНОМ, лаборатория знаний, 2007:484. [Kuznecov S.D. *Osnovy baz dannyh. 2-e izd. [The basics of databases. 2nd ed.]*. Moscow: BINOM, laboratoriya znanij Publ., 2007:484. (In Russian)].
  18. Ленг С. *Алгебра*. М.: Мир, 1967:565. [Leng S. *Algebra*. Moscow: Mir Publ., 1967:565. (In Russian)].
  19. Митрохин К.В., Баранишин А.А. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов — аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;6:22–30. [Mitrokhin K.V., Baranishin A.A. Klassifikatsiya i kratkoye opisaniye lekarstvennykh preparatov — analogov proizvodnykh gamma-aminomaslyanoy kisloty i toksicheskikh veshchestv, vliyayushchikh na GAMK-yergicheskuyu svyaz' [Classification and brief description of drugs — analogues of derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substances that affect the GABAergic relationship]. *Anesteziologiya i reanimatologiya [Anesthesiology and Intensive Care]*. 2018;6:22–30. (In Russian)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology201806122.
  20. Панасюк Я.А., Мацелера О.Б., Чернышев Б.В., Семикопная И.И., Москвитин А.А., Тимофеева Н.О. Фоновая гамма-активность в электроэнцефалограмме как показатель уровня устойчивого (тонического) внимания при реализации парадигмы «активный одд-болл» у кроликов. *Журн. высш. нерв. деят.* 2011;61(1):75–84. [Panasyuk Ya.A., Macepera O.B., Chernyshev B.V., Semikopnaya I.I., Moskvitin A.A., Timofeeva N.O. Fonovaya gamma-aktivnost' v elektroencefalogramme kak pokazatel' urovnya ustojchivogo (tonicheskogo) vnimaniya pri realizacii paradigmy "aktivnyj odd-boll" u krolikov [Background gamma-activity in the electroencephalogram as an indicator of the level of sustained (tonic) attention during the implementation of the active-odd-ball paradigm in rabbits]. *Zhurn. vyssh. nerv. deyat. [Journal of Higher Nervous Activity]*. 2011;61(1):75–84. (In Russian)].
  21. Пашков А.А., Дахтин И.С., Харисова Н.С. Электроэнцефалографические биомаркеры экспериментально индуцированного стресса. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. 2017;10(4):68–82. [Pashkov A.A., Dakhtin I.S., Kharisova N.S. Elektroencefalograficheskie biomarkery eksperimental'no inducirovannogo stressa [Electroencephalographic biomarkers of experimentally induced stress]. *Vestnik YuUrGU. Seriya "Psikhologiya"* [Bulletin of SUSU. Series "Psychology"]. 2017;10(4):68–82. (In Russian)]. DOI: 10.14529/psy170407.
  22. Помыткин И.А., Каркищенко Н.Н. Метаболический контроль высокочастотных гамма-осцилляций в головном мозге. *Биомедицина*. 2019;15(2):43–53. [Pomytkin I.A., Karkischenko N.N. Metabolicheskij kontrol' vysokochastotnyh gamma-oscillyacij v golovnom mozge [Metabolic Control of High-Frequency Gamma Oscillations in the Brain]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2019;15(2):43–53. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-2-43-53.
  23. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. Под ред. Н.Н. Каркищенко и др. М.: Профиль-2С. 2010:358. [Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh [Manual on laboratory animals and alternative models in biomedical research]. Ed. by N.N. Karkischenko, et al. Moscow: Profil'-2S Publ., 2010:358. (In Russian)].
  24. Саульская Н.Б., Виноградова Е.В. Влияние активации и блокады ГАМКА-рецепторов на активность нитрергической системы прилежащего ядра (*n. accumbens*). *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2014;100(7):791–801. [Saul'skaya N.B., Vinogradova Ye.V. Vliyaniye aktivatsii i blokady GAMKA-retseptorov na aktivnost' nitrerghicheskoy sistemy prilezhashchego yadra (*n. accumbens*) [The effect of activation and blockade of GABAA receptors on the activity of the nitreergic sys-

- tem of the nucleus accumbens (*n. accumbens*). *Russian physiological Sechenov Journal*. 2014;100(7):791–801. (In Russian)].
25. Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Косицын Н.С. Нейробиологические исследования биоэлектрической активности мозга в диапазоне  $\gamma$ -ритма у человека. *Успехи физиол. наук*. 2006;37(3):3–10. [Sorokina N.D., Seliczkiy G.V., Kosicyn N.S. Nejbriologicheskie issledovaniya bioelektricheskoj aktivnosti mozga v diapazone  $\gamma$ -ritma u cheloveka [Neurobiological studies of the bioelectric activity of the brain in the range of gamma rhythm in humans]. *Uspehi fiziol. nauk [Successes of the physiological sciences]*. 2006;37(3):3–10. (In Russian)].
26. Уточкин И.С. Теоретические и эмпирические основания уровневого подхода к вниманию. *Психология. Журн. Высш. школы экономики*. 2008;5(3):31–66. [Utochkin I.S. Teoreticheskie i empiricheskie osnovaniya urovnevnogo podhoda k vnimaniyu. *Psixologiya [Psychology]. Zhurn. Vyssh. shkoly ekonomiki [Journal of Higher Schools of Economics]*. 2008;5(3):31–66. (In Russian)].
27. Фифков Е., Маршал Дж. Стереотаксические атласы мозга кошки, кролика и крысы. В кн.: *Электрофизиологические методы исследования* (Буреш Я., Петрань М., Захар И.). Пер.: Кедер-Степанова И.А. М.: Изд-во иностранной литературы, 1962:456. [Fifkov E., Marshal Dzh. Stereotaksicheskie atlasyy mozga koshki, krolika i krysy [Stereotactic atlases of the cat, rabbit and rat brain]. V kn.: *Elektrofiziologicheskie metody issledovaniya [In the book: Electrophysiological methods of research]* (Buresh Ya., Petran' M., Zahar I.). Transl.: Keder-Stepanova I.A. Moscow: Izd-vo inostrannoj literatury Publ., 1962:456. (In Russian)].
28. 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 psichoaktivnykh sredstv na gippokampal'nye teta- i gamma-ritmy [Comparative Evaluation of the Effect of Psychoactive Medicines on Hippocampal Theta and Gamma Rhythms]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2019;15(3):23–32. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-3-12-34.
29. Фокин Ю.В., Харитонов С.Ю., Каркищенко Н.Н. Фармако-ЭЭГ анализ эффектов регуляторных нейропептидов с ноотропными свойствами у кошки. *Биомедицина*. 2023;19(2):8–15. [Fokin Yu.V., Kharitonov S.Yu., Karkischenko N.N. Farmako-EEG analiz effektov regul'yatornykh nejropeptidov s nootropnymi svojstvami u koshek [Pharmacology-EEG Analysis of Regulatory Neuropeptides with Nootropic Properties in Cats]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2023;19(2):8–15. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-19-2-8-15.
30. Фокин Ю.В., Харитонов С.Ю., Таболякова Л.А., Каркищенко Н.Н. Фармако-ЭЭГ анализ влияния на гиппокамп кошек ацетилхолина и инсулина в наночастицах. *Биомедицина*. 2023;19(3):58–65. [Fokin Yu.V., Kharitonov S.Yu., Tabolyakova L.A., Karkischenko N.N. Farmako-EEG analiz vliyaniya na gippokamp koshek acetilholina i insulina v nanochastitsah [Pharmacology-EEG Analysis of the Effect of Acetylcholin and Insulin in Nanoparticles on the Hippocampus of Cats]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2023;19(3):58–65. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-19-3-58-65.
31. Чернышев Б.В., Панасюк Я.А., Семикопная И.И., Тимофеева Н.О. Активность нейронов базального крупноклеточного ядра при реализации инструментального условного рефлекса. *Журн. высш. нерв. деят.* 2003;53(5):633–645. [Chernyshev B.V., Panasyuk Ya.A., Semikopnaya I.I., Timofeeva N.O. Aktivnost' neuronov bazal'nogo krupnokletoch'nogo yadra pri realizacii instrumental'nogo uslovnogo refleksa [The activity of neurons of the basal large cell nucleus during the implementation of the instrumental conditioned reflex]. *Zhurn. vyssh. nerv. deyat. [Journal of Higher Nervous Activity]*. 2003;53(5):633–645. (In Russian)].
32. Шабанов П.Д., Вислобоков П.Д., Шилов Г.Н., Булай П.М., Луговский А.П. Изменение внутриклеточных потенциалов и ионных токов нейронов моллюсков и активности Cl-каналов под влиянием некоторых тормозных аминокислот и новых литий-содержащих соединений на их основе. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2015;3(3):39–47. [Shabanov P.D., Vislobokov P.D., Shilov G.N., Bulay P.M., Lugovskiy A.P. Izmeneniye vnutrikletochnykh potentsialov i ionnykh tokov neyronov molluskov i aktivnosti Cl-kanalov pod vliyaniem nekotorykh tormoznykh aminokislot i novykh litsiyosoderzhashchikh soyedineniy na ikh osnove [Changes in intracellular potentials and ionic currents of mollusk neurons and Cl-channel activity under the influence of some inhibitory amino acids and new lithium-containing compounds based on them]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii [Clinical pharmacology and drug therapy reviews]*. 2015;3(3):39–47. (In Russian)].
33. Шилов Г.Н., Бубель О.Н., Шабанов П.Д. Новый подход к пониманию структуры, функции и классификации ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, молекулярной мишени для разработки новых антиконвульсантов на базе тормозных аминокислот. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(3):34–45. [Shilov G.N., Bube' O.N., Shabanov P.D. Novyy podkhod k ponimaniyu struktury, funktsii i klassifikatsii GAMK-benzodiazepinovo retseptornogo kompleksa, molekulyarnoy misheni dlya razrabotki novykh antikonvulsantov na baze tormoznykh aminokislot [A new approach to understanding the structure, function and classification of the GABA-benzodiazepine receptor complex, a molecular target for the development of new anticonvulsants based on inhibitory amino acids]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii [Clinical pharmacology and drug therapy reviews]*. 2016;14(3):34–45. (In Russian)].

34. Allen H., Liddle P.P., Frith C.D. Negative features, retrieval processes and verbal fluency in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry.* 1993;163:769–775.
35. Başar E., Basar-Eroglu C., Karakas S., Schurman M. Brain oscillation in perception and memory. *International Journal of Psychophysiology.* 2000;35:95.
36. Başar E., Femir B., Emek-Savaş D.D., Güntekin B., Yener G.G. Increased long distance event-related gamma band connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2017;14:580–590. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.02.021.
37. Başar E., Emek-Savaş D.D., Güntekin B., Yener G.G. Delay of cognitive gamma responses in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2016;11:106–115. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.01.015.
38. Berger A., Posner M.I. Pathologies of brain attentional networks. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2000;24(1):3–5.
39. Borgers C., Epstein S., Kopell N.J. Background gamma rhythmicity and attention in cortical local circuits: a computational study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102:7002–7007.
40. Bouyer J.J., Montaron M.F., Rougeul A., Buser P. Parietal electrocortical rhythms in the cat: their relation to a behavior of focused attention and possible mesencephalic control through a dopaminergic pathway. *C.R. Seances. Acad. Sci.* 1980;291:779–783.
41. Bressler S.L. Large-scale cortical networks and cognition. *Brain Research Reviews.* 1995;20:288–304.
42. Buzsáki G. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron.* 2002;33(3):325–340.
43. Cali C., Tauffenberger A., Magistretti P. The Strategic Location of Glycogen and Lactate: From Body Energy Reserve to Brain Plasticity. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:82. DOI: 10.3389/fncel.2019.00082.
44. Cape E.G., Jones B.E. Effects of glutamate agonist versus procaine microinjections into the basal forebrain cholinergic cell area upon gamma and theta EEG activity and sleep-wake state. *Eur. J. Neurosci.* 2000;12:2166–2184.
45. Cho R.Y., Konecky R.O., Carter C.S. Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2006;103(52):19878–19883. DOI: 10.1073/pnas.0609440103.
46. Debener S., Hermann C.S., Kranczioch C., Gembris D., Engel A.K. Topdown attentional processing enhances evoked gamma band activity. *Neuroreport.* 2003;14:683–686.
47. Dehaene S., Changeux J.P. Ongoing spontaneous activity controls access to consciousness: a neuronal model for inattentive blindness. *PLoS Biol.* 2005;3(5):e141.
48. Ebert U., Kirch W. Scopolamine model of dementia: electroencephalogram findings and cognitive performance. *Eur. J. Clin. Invest.* 1998;28:944–949.
49. Eckhorn R., Bauer R., Jordan W., Brosch M., Kruse W., Munk M.H.J., Reitboeck H.J. Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analyses in the cat. *Biological Cybernetics.* 1988;60:121–130.
50. El Messari S., Leloup C., Quignon M., Brisorgueil M.J., Penicaud L., Arluison M. Immunocytochemical localization of the insulin-responsive glucose transporter 4 (Glut4) in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.* 1998;399(4):492–512.
51. Engel A.K., Fries P., Singer W. Dynamic prediction: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001;2:704–716.
52. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123)*, Strasbourg, 1986.
53. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain Ther.* 2017;6(1):25–33. DOI: 10.1007/s40122-017-0091-4.
54. Fries P., Reynolds J., Rorie A.E., Desimone R. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science.* 2001;291:1560–1563.
55. Fries P., Roelfsema P.R., Engel A.K., Koenig P., Singer W. Synchronization of oscillatory responses in visual cortex correlates with perception in interocular rivalry. *Proceedings of the National Academy of Science USA.* 1997;94:12699–12704.
56. Galambos R. A comparison of certain gamma band (40-HZ) brain rhythms in cat and man. In E. Basar & T.H. Bullak (Eds) *Induced Rhythms in the Brain*, Boston: Birkhauser, 1992:201–206.
57. Galow L.V., Schneider J., Lewen A., Ta T.T., Papageorgiou I.E., Kann O. Energy substrates that fuel fast neuronal network oscillations. *Front Neurosci.* 2014;8:398. DOI: 10.3389/fnins.2014.00398.
58. Golmayo L., Nunez A., Zaborszky L. Electrophysiological evidence for the existence of a posterior cortical-prefrontal-basal forebrain circuitry in modulating sensory responses in visual and somatosensory rat cortical areas. *Neuroscience.* 2003;119(2):597–609.
59. Gross D.W., Gotman J. Correlation of high-frequency oscillations with the sleep-wake cycle and cognitive activity in humans. *Neuroscience.* 1999;94:1005–1018.
60. Grossberg S., Gumewald A. Cortical synchronization and perceptual framing. *J. Cognitive Neurosci.* 1997;9(1):117.
61. Herculano-Houzel S., Munk M.H.J., Neuenschwander S., Singer W. Precisely synchronized oscillatory firing patterns require electroencephalographic activation. *J. Of Neuroscience.* 1999;19:3992–4010.
62. Hermann C.S., Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin. Neurophys.* 2005;116:2719–2733.
63. Herrmann C.S., Knight R.T. Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. *Neurosci. Behav. Rev.* 2001;25:465–476.
64. Herrman C.S., Mecklinger A., Pfeifer E. Gamma response and ERPs in visual classification task. *Clin. Neurophysiol.* 1999;110:636–642.
65. 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(2):345–358. DOI: 10.1093/brain/awq333.

66. Kann O., Papageorgiou I.E., Draguhn A. Highly energized inhibitory interneurons are a central element for information processing in cortical networks. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014;34(8):1270–1282. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.104.
67. Khakh B.S., Henderson G. Modulation of fast synaptic transmission by presynaptic ligand-gated cation channels. *J. Auton. Nerv. Syst.* 2000;81(1-3):110–121.
68. Khirug S., Yamada J., Afzalov R., Voipio J., Khiroug L., Kaila K. GABAergic depolarization of the axon initial segment in cortical principal neurons is caused by the Na-K-2Cl cotransporter NKCC1. *J. Neurosci.* 2008;28:4635–4639.
69. Kullmann D.M. Spillover and synaptic cross talk mediated by glutamate and GABA in the mammalian brain. *Prog. Brain Res.* 2000;125:339–351.
70. Kurudenkandy F.R., Zilberter M., Biverstål H., Presto J., Honcharenko D., Strömberg R., Johansson J., Winblad B., Fisahn A. Amyloid- $\beta$ -induced action potential desynchronization and degradation of hippocampal gamma oscillations is prevented by interference with peptide conformation change and aggregation. *J. Neurosci.* 2014;34(34):11416–11425. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1195-14.2014.
71. Lee K.-H., William L.M., Breakspear M., et al. Synchronous Gamma activity: a review and contribution to an integrative neuroscience model of schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 2003;41:57–78.
72. Makeig S., Jung T.P. Tonic, phasic, and transient EEG correlates of auditory awareness in drowsiness. *Cogn. Brain Res.* 1996;4:15–25.
73. Mason B.J., Quello S., Shadan F. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018;27(1):113–124. DOI: 10.1080/13543784.2018.1417383.
74. Mesulam M.M., Mufson E.J., Wauner B.H., Levey A.I. Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience.* 1983;10:1185–1201.
75. Mima T., Simpkins N., Oluwatimilehin T., Hallett M. Force Level Modulates Human Cortical Oscillatory Activities. *Neuroscience Letters.* 1999;275(2):77–80.
76. Oliveira L.T., Leon G.V.O., Provance D.W. Jr., de Mello F.G., Sorenson M.M., Salerno V.P. Exogenous  $\beta$ -amyloid peptide interferes with GLUT4 localization in neurons. *Brain Res.* 2015;1615:42–50. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.04.026.
77. Orekhova E.V., Rostovtseva E.N., Manyukhina V.O., Prokofiev A.O., Obukhova T.S., Nikolaeva A.Yu., Schneiderman J.F., Stroganova T.A. Spatial suppression in visual motion perception is driven by inhibition: Evidence from MEG gamma oscillations. *NeuroImage.* 2020;213:116753. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.116753.
78. Palovcik R.A., Phillips M.I., Kappy M.S., Raizada M.K. Insulin inhibits pyramidal neurons in hippocampal slices. *Brain Res.* 1984;309(1):187–191.
79. Pearson-Leary J., McNay E.C. Intrahippocampal administration of amyloid- $\beta$ (1-42) oligomers acutely impairs spatial working memory, insulin signaling, and hippocampal metabolism. *J. Alzheimers Dis.* 2012;30(2):413–422. DOI: 10.3233/JAD-2012-112192.
80. Pulvermuller F., Eulitz C., Pantev C., et al. High-frequency conical responses reflect lexical processing: an MEG study. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1996;(98):76–85.
81. Pulvermuller F., Lutzenberger W., Preissl H. Nouns and verbs in intact brain: Eviden from event-related potentials and high — frequency cortical responses. *Cereb. Cortex.* 1999;(9):497–506.
82. Roberto M., Gilpin N.W., O'Dell L.E., et al. Cellular and behavioral interactions of gabapentin with alcohol dependence. *J. Neurosci.* 2008;28(22):5762–5771. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0575-08.2008.
83. Rodriguez R., Kallenbach U., Singer W., Munk M.H. Short- and long-term effects of cholinergic modulation on gamma oscillations and response synchronization in the visual cortex. *J. Neurosci.* 2004;24:10369–10378.
84. Sannita W.G. Stimulus-specific oscillatory responsiveness of the brain: a time/frequency-related coding process. *Clinical Neurophysiology.* 2000;111(4):565–583.
85. Saper C.B. Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Magnocellular basal nucleus. *J. Comp. Neurol.* 1984;222:313–342.
86. Sheer D.E. Focused arousal, 40-Hz EEG, and dysfunction. In: *Self-Regulation of the Brain and Behavior.* Elbert T., Rockstroh B., Lutzenberger W., et al. (Eds.). Berlin: Springer, 1984:64–84.
87. Shibata T., Shimoyama I., Ito T., Abla D., Iwasa H., Koseki K., Yamanouchi N., Sato T., Nakajima Y. Event-Related Dynamics of the Gamma-Band Oscillation in the Human Brain — Information-Processing During a Go/Nogo Hand Movement Task. *Neuroscience Research.* 1999;33(3):215–222.
88. Singer W., Gravis C.M. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Ann. Rev. Neurosci.* 1995;18:555–586.
89. Sohal V.S., Zhang F., Yizhar O., Deisseroth K. Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature.* 2009;459(7247):698–702. DOI: 10.1038/nature07991.
90. Suzuki A., Stern S.A., Bozdagi O., Huntley G.W., Walker R.H., Magistretti P.J., Alberini C.M. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell.* 2011;144(5):810–823. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.018.
91. Szabadics J., Varga C., Molnar G., Olah S., Barzo P., Tamas G. Excitatory effect of GABAergic axo-axonic cells in cortical microcircuits. *Science.* 2005:311.
92. Talbot K., Wang H.Y., Kazi H., Han L.Y., Bakshi K.P., Stucky A., Fuino R.L., Kawaguchi K.R., Samoyedny A.J., Wilson R.S., Arvanitakis Z., Schneider J.A., Wolf B.A., Bennett D.A., Trojanowski J.Q., Arnold S.E. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J. Clin. Invest.* 2012;122(4):1316–1338. DOI: 10.1172/JCI59903.

93. Tallonbaudry C., Kreiter A., Bertrand O. Sustained and Transient Oscillatory Responses in the Gamma-Band and Beta-Band in a Visual Short-Term-Memory Task in Humans. *Visual Neuroscience*. 1999;16(3):449–459.
94. Tremblay R., Lee S., Rudy B. GABAergic Interneurons in the Neocortex: From Cellular Properties to Circuits. *Neuron*. 2016;91(2):260–292. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.06.033.
95. Zaborszky L., Gaykema R.P., Swanson D.J., Cullinan W.E. Cortical input to the basal forebrain. *J. Neurosci*. 1997;79(4):1051–1078.

---

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Каркищенко Николай Николаевич**, д.м.н., проф., академик РАН, чл.-корр. РАН, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;  
**e-mail:** [niknik2808@yandex.ru](mailto: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](mailto:niknik2808@yandex.ru)

**Фокин Юрий Владимирович\***, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;  
**e-mail:** [fokin@scbmt.ru](mailto: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](mailto:fokin@scbmt.ru)

**Харитонов Сергей Юрьевич**, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;  
**e-mail:** [zetroks5@gmail.com](mailto:zetroks5@gmail.com)

**Sergey Yu. Kharitonov**, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [zetroks5@gmail.com](mailto:zetroks5@gmail.com)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author