

Конвергентная валидация интрацентральных отношений головного мозга животных

Н.Н. Каркищенко¹, Ю.В. Фокин¹, В.Н. Каркищенко¹, Л.А. Таболякова¹,
М.И. Мокроусов², О.В. Алимкина¹

¹ – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

² – ФГБУН Институт космических исследований РАН, Москва

Контактная информация: к.б.н. Фокин Юрий Владимирович, fokin-yuri@yandex.ru

Конвергентная валидация интрацентральных отношений основана на общности результатов, получаемых с помощью различных методов и критериев оценки работы головного мозга и высшей нервной деятельности исследуемых животных-биомоделей. Разработан программно-аппаратный комплекс (нейромодуль), необходимый для изучения психофизиологического, электрофизиологического и психофармакологического аспектов интрацентральных отношений головного мозга. В статье описаны методики и подходы, заложенные в структуру нейромодуля. В хроническом эксперименте вживлены изготовленные электродные конструкции в информативные области головного мозга кошек. Посредством локальной электрической активации головного мозга осуществлена регистрация вызванных потенциалов, а также параметров электроэнцефалографии, для интерпретации результатов которой разработано программное обеспечение на основе современных математических приемов. Составляется единая база и банк данных по всем исследуемым с помощью указанных методик животным, способствующие объективизации результатов анализа интрацентральных отношений головного мозга.

Ключевые слова: интрацентральные отношения, головной мозг, конвергентная валидация, нейромодуль, электроды, электрическая активация, вызванные потенциалы, электроэнцефалография, кошки.

Интрацентральная регуляция как система контроля работы мозга

В настоящее время понимание устройства и принципов работы головного мозга человека является важной проблемой всей мировой науки. В понимании нуждается не анатомическое строение и нейрофизиологические процессы, происходящие в головном мозге, – эти аспекты мозга не вызывают вопросов и сомнений, – а не решена фундаментальная проблема понимания базовых принципов работы головного мозга и физических и биохимических основ его устройства. Несмотря

на применение инновационных высокотехнологичных компьютерно-диагностических методов в исследованиях мозга и использование фундаментальных подходов математики и теоретической физики, научные представления об устройстве и принципах работы мозга – по сути, существу и содержанию – практически не изменились на протяжении последних 100 лет.

Мозг человека можно определить как высокоорганизованное многоуровневое полисистемное и полифункциональное образование со множеством взаимодействующих локальных и об-

щечеребральных элементов. Общий контроль, координацию и регуляцию режимов работы мозга осуществляет *система интрацентральной регуляции* [2, 3], включающая различные необходимые механизмы и системы мозга, благодаря чему достигается согласованность работы мозга и обеспечивается, в конечном итоге, целостная церебральная и психическая деятельность.

В рамках одной, даже самой универсальной, методики нельзя ответить на поставленные вопросы, касающиеся анализа такого обширного процесса, как интрацентральные отношения головного мозга.

Различные сигналы и импульсы, координирующие работу нервной системы, модулируют изменения нейрональной активности, интрацентральных отношений, нейрохимические процессы и т.д. с целью реализовать функциональные реакции, которые приводят к быстро развивающимся и кратковременным адаптивным реакциям (поведенческие реакции организма, изменения параметров функционирования какой-либо физиологической системы).

Конвергентная валидность (от лат. «*convergo*» – сходиться в одну точку, сближаться и «*validus*» – сильный, здоровый, достойный) – это проверка ожидаемой связи результатов конкретной методики с показателями других методик, измеряющих сходные характеристики. Например, если для измерения какой-либо черты существует несколько методик, целесообразным было бы провести эксперименты по хотя бы двум, и тогда при обнаружении высокой положительной корреляции их результатов

между собой можно говорить о валидности. Основной целью конвергентной валидации является определение того, будут ли оценки теста варьироваться в соответствии с ожиданиями. Противоположный подход – дивергентная валидация.

Таким образом, анализ интрацентральных отношений проводится на основе общности результатов, получаемых с помощью различных методов и критериев оценки работы головного мозга и высшей нервной деятельности исследуемых биомоделей [9, 10, 11, 12].

Регуляция интрацентральных отношений различными отделами головного мозга

Для оптимизации дальнейшего изложения мы приведём основные данные об анатомо-физиологических особенностях отделов головного мозга, но в ключе их роли в конвергентно-валидационных интрацентральных отношениях. Хотя анатомия мозга не изменилась, но за последние годы значительно обогатились наши представления о роли его отделов в системной деятельности и интрацентральных взаимодействиях и взаимовлияниях.

У предков млекопитающих основным отделом мозга был мозжечок, затем главную роль взял на себя разросшийся конечный мозг, образующий большие полушария.

На рис. 1 представлена наша концептуальная схема участия различных отделов головного мозга в регуляции интрацентральных отношений, конвергентных процессов и регуляторных механизмах системной деятельности организма.

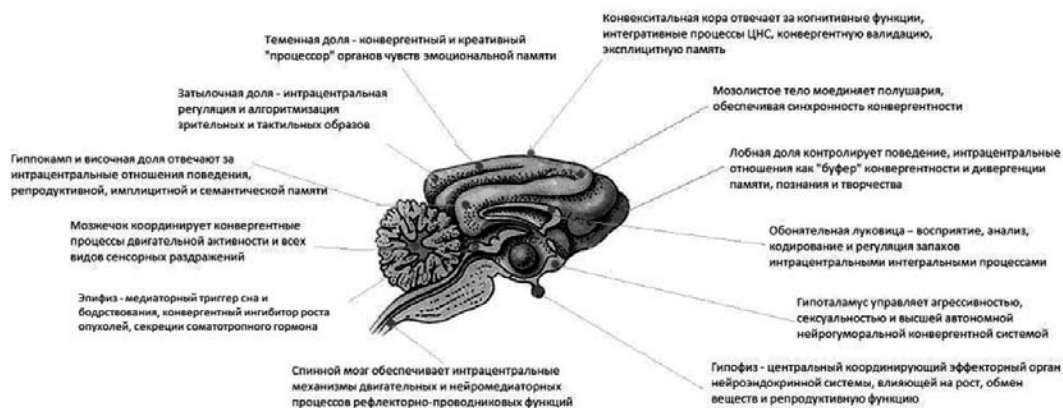


Рис. 1. Схема участия различных отделов головного мозга в регуляции интрацентральных отношений, конвергентных процессов и регуляторных механизмах системной деятельности организма.

В задней части каждого полушария располагается затылочная доля, внизу сбоку, в районе уха – височная, вверху – теменная, а спереди – лобная. Каждая из четырех долей обрабатывает свою информацию. Затылочная доля состоит почти исключительно из отделов, осуществляющих интрацентральную регуляцию и алгоритмизацию зрительных и тактильных образов. Теменная – конвергентный и креативный «процессор» органов чувств – занимается, в основном, функциями, связанными с движением, ориентацией, расчетами и определенными формами узнавания. Височная – занимается звуком, восприятием речи (обычно только в левом полушарии), некоторыми аспектами памяти и когнитивной деятельности. Лобная доля ведает самыми сложными из функций мозга – мышлением, формированием понятий и планированием. Кроме того, лобные доли играют важную роль в сознательном переживании эмоций и в когнитивных процессах как «буфер» конвергенции и дивергенции памяти, познания и творчества (рис. 1).

Самая заметная структура на внутренней поверхности каждой половинки разрезанного мозга – мозолистое тело, соединяющее полушария друг с другом и играющее роль моста, по которому в обе стороны постоянно передается информация, так что обычно полушария работают как единое целое, обеспечивая синхронность механизмов конвергенции интрацентральных процессов.

Совокупность модулей, расположенных под мозолистым телом на медиальной (внутренней) стороне больших полушарий, называют лимбической системой. Она как бы окружает ствол мозга. Эта система в эволюционном плане древнее коры, и ее иногда называют также «мозгом млекопитающих», исходя из представлений о том, что она впервые возникла у древнейших млекопитающих. Работа этой части мозга, как и еще более древних его частей, расположенных под ней, совершается бессознательно, но оказывает сильнейшее воздействие на наши ощущения: лимбическая система тесно связана с расположенной над ней осознающей и конвергирующей

корой и постоянно посылает туда информацию.

Основными структурами лимбической системы являются поясная извилина (которая окаймляет мозолистое тело), гиппокамповая извилина, собственно гиппокамп, миндалевидные ядра, грушевидная извилина, крючковидная извилина. Они участвуют в поддержании постоянства внутренней среды организма, интрацентральной регуляции вегетативных функций и формировании эмоций и мотиваций. Эту систему иначе называют «висцеральным мозгом», т.к. она может рассматриваться как корковое представительство интерорецепторов. Сюда поступает информация от внутренних органов, и здесь осуществляется ее конвергенция и/или дивергенция (рис. 1).

В лимбической системе рождаются эмоции, а также большинство из многочисленных потребностей и побуждений, которые заставляют нас вести себя тем или иным образом, помогая увели-

чивать свои шансы на выживание. Но у модулей лимбической системы есть немало других функций.

В пределах коры больших полушарий к развитию интрацентральной регуляции эмоций имеют отношение несколько структур – поясная извилина, височные доли и лобные доли.

Поясная извилина обладает обширными нервными связями с подкорковыми образованиями и различными областями самой коры. Такое положение поясной извилины позволяет этой структуре осуществлять в пределах ЦНС функцию высшего координатора действий всех участников формирования эмоций [33].

На рис. 2 мы представили анатомо-функциональные отделы головного мозга, отвечающие за исполнительные функции интрацентральных отношений.

Лимбическая система имеет широкие связи со всеми областями головного мозга, ретикулярной формацией и гипо-



Рис. 2. Некоторые исполнительные элементы конвергентных систем интрацентральных отношений головного мозга.

таламусом. Она обеспечивает высший корковый контроль всех вегетативных функций (сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, обмена веществ и энергии).

Промежуточный мозг представляет собой часть переднего отдела ствола мозга. Основными образованиями промежуточного мозга являются зрительные бугры (таламус), подбугорная область (гипоталамус) и надбугорье (эпиталамус).

Таламус (зрительный бугор) – ядерный комплекс, в котором происходит обработка и интеграция практически всех сигналов, идущих в кору большого мозга от спинного, среднего мозга, мозжечка, базальных ганглиев головного мозга. Таламус представляет собой нечто вроде ретрансляционной станции, распределяющей поступающую в нее информацию по соответствующим частям мозга для дальнейшей обработки. Основной функциональной единицей специфических таламических ядер являются «релейные» нейроны, у которых мало дендритов и длинный аксон; их функция заключается в переключении информации, идущей в кору большого мозга от кожных, мышечных и других рецепторов [34]. Передне-центральное и вентролатеральное ядра участвуют в регуляции движения.

Под таламусом располагается гипоталамус, который управляет автономной нейрогуморальной системой. Вместе с гипофизом, в т.ч. координирующим работу нейроэндокринной системы, он постоянно поправляет настройки нашего организма, поддерживая его в состоянии наилучшей приспособленности к окружающей среде.

Гиппокамп – отвечает за интрацентральные отношения и поведение, необходим для формирования долговре-

менной памяти. В расположенной перед ним миндалине возникает и поддерживается чувство страха.

Гипоталамус является главным подкорковым центром интеграции висцеральных процессов. Он управляет всеми основными гомеостатическими функциями организма. Интегративная функция гипоталамуса обеспечивается автономными, соматическими и эндокринными механизмами. Интрацентральная регуляция гипоталамуса подобна призме, раскладывающей монохроматические потоки информации от всех органов и систем организма в многоцветие наших эмоций и красочное восприятие жизненных процессов.

Гипоталамус – одна из главных структур, участвующих в формировании поведенческих реакций организма, которые необходимы для постоянства внутренней среды. Ему принадлежит и главная роль в возникновении основных влечений (мотиваций) организма. Задняя область гипоталамуса оказывает тормозящее влияние на половое развитие. Клетки гипоталамуса избирательно чувствительны к содержанию тех или иных веществ в крови и при любом изменении их концентрации приходят в состояние возбуждения, следовательно, выполняют функции рецепторов, воспринимающих изменение гомеостаза (рис. 1).

Базальные, или подкорковые, ядра представляют собой конstellации клеток, расположенных в белом веществе между корой больших полушарий и зрительными буграми. К ним относятся три парных образования – хвостатое ядро, скорлупа и бледный шар. Развитие и клеточное строение у хвостатого ядра и скорлупы одинаковы, поэтому их рассматривают как единое образование – полосатое

тело. Полосатое тело через гипоталамус участвует в регуляции вегетативных функций организма, а также, с ядрами промежуточного мозга, обеспечивает осуществление сложных безусловных рефлексов цепного характера. Синдром поражения полосатого тела (гипотонически-гиперкинетический синдром) вызывает гипотонию мышц, хорею, атетоз, хореоатетоз, лицевой гемиспазм или параспазм, торсионный спазм, гемитремор, миоклонии. Это хорошо моделируется на животных путем прямого электрического раздражения или разрушения его.

Еще ниже располагается ствол головного мозга, представляющий собой протяжённое образование, продолжающее спинной мозг, который обеспечивает интрацентральные механизмы двигательных и нейромедиаторных процессов. Это самая древняя часть мозга, возникшая более полумиллиарда лет назад. Ствол образован нервами, идущими от тела через позвоночник и передающими информацию о разных частях организма в головной мозг. В ствол всегда включают продолговатый мозг, варолиев мост, а также средний мозг. Часто в него включают мозжечок, иногда – промежуточный мозг. Конstellляции клеток в стволе определяют общий уровень настроенности организма и регулируют вегетативные процессы: дыхание, сердцебиение, давление крови и т.д. (рис. 1).

По всему стволу мозга от спинного мозга до гипоталамуса и таламуса включительно протянулась область с огромным количеством сетевидно расположенных нейронов – ретикулярная формация ствола мозга.

Если посмотреть на любой участок мозга при большом увеличении, можно увидеть плотную сеть клеток. Большин-

ство из них – глиальные клетки, сравнительно просто выглядящие структуры, основная функция которых состоит в склеивании всей конструкции и поддержании ее физической целостности. Глиальные клетки играют большую роль в усилении или синхронизации электрической активности в мозге: например, они могут усиливать боль, как при воспалении седалищного нерва, возбуждая нейроны, передающие болевые сигналы. Глиальные клетки рассматриваются как «служба долговременной памяти» всех конвергентных процессов мозга, записанных в их ДНК и РНК.

Психофизиологический аспект интрацентральных отношений (взаимосвязь структур головного мозга и формирование механизмов поведенческих реакций)

Вопрос о структурно-функциональной организации элементарной рассудочной деятельности животных, как функции мозга, эволюционно предшествующей мышлению человека, занимает одно из центральных мест среди проблем высшей нервной деятельности.

Ассоциативные структуры мозга представляют собой такие уровни интеграции, которые обеспечивают в первую очередь анализ и синтез разномодальных возбуждений. К ассоциативным структурам мозга у субприматов относят – из корковых образований – префронтальную и теменную кору, а из подкорковых – хвостатое ядро и некоторые таламические ядра (медиодорзальное, латеральное дорзальное, латеральное заднее и подушку зрительного бугра) [2, 3, 31].

Не вызывают сомнения связи хвостатого ядра с корой, опосредованные через таламус. Долгое время считали, что

хвостатое ядро является подкорковым центром экстрапирамидной двигательной системы. Но, как показали исследования [4, 24], это образование принимает участие в механизмах высшей интегративной деятельности мозга, в организации сложных форм поведения животных и психических функций человека. В процессе эволюции мозга, по мере возрастания роли новой коры, хвостатое ядро как бы «передает» ей часть своих наиболее сложных функций. По-видимому, это относится к механизмам построения двигательных программ, но полностью от участия в них хвостатое ядро не освобождается даже у приматов. Хвостатое ядро и лобная кора находятся в тесных функциональных взаимоотношениях. Известно, что на разных этапах филогенеза степень участия обеих структур в поведении неодинакова. У кошек и взрослых обезьян кортикальный дефицит проявляется сильнее, чем у крыс и детенышей обезьян. У крыс ведущую роль в осуществлении сложных форм поведения играет хвостатое ядро.

Медиодорзальное ядро таламуса по принятой в настоящее время классификации относится к ассоциативным ядрам зрительного бугра. Среди таламических образований медиодорзальное ядро особенно тесно связано прямыми двусторонними и топически организованными волокнами с префронтальной корой. Эти связи явились основой для выделения таламо-фронтальной ассоциативной системы мозга [1, 2, 3], которая особенно интенсивно развивалась в процессе эволюции. Кроме того, хвостатое ядро и медиодорзальное ядро таламуса связаны между собой прямыми двусторонними волокнами. Эти связи выявлены как электрофизиологически-

ми исследованиями, так и морфологическими методами.

С другими отделами подкорки и корой головного мозга гипоталамус находится в непрерывных циклических взаимодействиях. Благодаря тому, что к гипоталамическим ядрам адресуются нервная и гуморальная сигнализация о различных внутренних потребностях, они и приобретают значение пускового механизма мотивационных возбуждений [36].

Электрофизиологический аспект интрацентральных отношений

• Выбор животных-моделей

В сравнительно-физиологическом ряду млекопитающих (крысы, кошки, собаки, приматы) кошки занимают особое положение в связи с их «трехмерностью», наличием префронтальной коры головного мозга и её большой долей от площади новой коры.

Как показали исследования, именно у кошек архитектура мозга – т.е. общий план строения коры мозга, организации нейронных связей, распределения сосудов и т.д. – максимально близки к человеческим (ближе только у приматов). Мозг кошки биологически ближе к человеческому, чем мозг собаки. За эмоции у кошек отвечают те же самые участки мозга, что и у людей.

Структура мозга у кошки сложнее, чем у собаки. Как было сказано ранее, за высшую нервную деятельность – способность к мышлению и рациональному принятию решений – отвечает кора головного мозга. У человека она состоит из более чем 10 млрд нервных клеток. В коре головного мозга кошки 300 млн нервных клеток, а у собаки – всего 160 млн.

Кошка учится, наблюдая за человеком. В долговременной памяти кошки,

устроенной почти в 2 раза сложнее, чем у собак, может содержаться до 91000 Гб информации, которая обрабатывается со скоростью 6 трлн операций в секунду.

Кратковременная память у кошек также лучше, чем у собак. Экспериментально установлено: память о том, где спрятаны «запасы», сохраняется у кошек в течение 16-ти часов. А собаки забывают это место уже через 5 мин.

По собственному опыту содержания и работы с приматами, имеющемуся в НЦБМТ ФМБА России, обнаружены множество сложностей, которые позволили прийти к выводу о том, что кошки являются оптимальными, в т.ч. и с точки зрения экономической выгоды, биомоделями для исследований интрацентральных отношений головного мозга.

• Подготовка и вживление электродов

Для расширения и углубления знаний о работе головного мозга использовались разнообразные «технические методики», среди которых видное место занимает электрофизиологическая техника раздражений и регистрации электрических колебаний в головном мозге.

В большинстве нейрофизиологических исследований на головном мозге животных используются три методических приема: прямая электрическая стимуляция мозговых структур, отведение от них биопотенциалов и локальное выключение (разрушение) участков серого вещества и отрезков проводящих путей.

В работе, проводимой в лаборатории нейротехнологий НЦБМТ ФМБА России в рамках Государственного задания на выполнение прикладной научно-исследовательской работы по теме: «Разработка принципов и методов оценки нейрорепродуктивных соединений на основе

модулирования интрацентральных отношений головного мозга», использовалась заранее изготовленная конструкция для одномоментного вживления в мозг нескольких электродов, что значительно сокращало время проведения операции и снижало степень травматизации мозговых структур во время подпаивания проводников, которые присоединялись к разъему на специальном макете (фантоме), имитирующем дорсальную поверхность черепной коробки.

Матрица изготавливалась из быстрозастывающей пластмассы «Протакрил» (Россия) путем заливания по дорсальной поверхности черепа (аналогично делалась заготовка для фантома). По матрице в дальнейшем намечались отверстия для электродов на черепе во время операции, а в фантом вклеивались электроды, соединенные с разъемом. На матрице и фантоме прорисовывались ориентиры – сагиттальный и коронарный шов (точка пересечения – брегма). На матрицу наносились точки внедрения электродов, рассчитанные по стереотаксическому атласу.

Сложив матрицу и фантом до совпадения ориентиров, высверливались отверстия под электроды. На фантоме в просверленные отверстия вклеивались электроды, и разъем фиксировался протакрилом. Длина погружных электродов корректировалась в зависимости от глубины исследуемой области мозга и толщины черепа.

Конструкция состояла из собственно электрода, который погружался в исследуемую область мозга, провода, который припаивался одним концом к электроду, а другим – к разъему марки IDC-16-2. Электроды, погружаемые в мозг, изготавливались из нихромовой проволоки толщиной 0,1-0,3 мм (в зависимости от

того, одинарный электрод или парный) и тщательно изолировались полиуретановым лаком УЛ-1 или другими лаками.

Вживление электродов осуществлялось по общим правилам операционной техники, в асептических условиях, под общим наркозом (мы использовали в работе внутривенный способ наркотизирования, через установленный катетер).

Шерсть на голове животного тщательно выбривалась и обрабатывалась р-рами перекиси водорода и йода, после чего проводился разрез кожи и фасций головы по средней линии в продольном направлении от лобных пазух до затылочного бугра. Далее по дуге с двух сторон надрезалась височная мышца в месте крепления ее к черепу вблизи сагиттального шва и отделялась распатром от кости. Удалять мышцы полностью нет необходимости. Поверхность черепа очищалась от соединительной ткани и обрабатывалась р-ром перекиси водорода. Кровотечение мышечной ткани по необходимости останавливалось при помощи кровоостанавливающих зажимов. Остановка небольших костных кровотечений достигалось смачиванием р-ром пергидроля или соскабливанием

скальпелем костной ткани на поврежденном участке.

На обработанную таким образом костную поверхность черепа накладывалась матрица, и через отверстия в матрице бором небольшого диаметра с помощью бормашины наносились точки вживления необходимых электродов.

Операция вживления электродного комплекса проводилась с использованием стереотаксических координат, начиналась с просверливания на операционном костном поле черепа кошки трепанационных отверстий, в которые погружались сразу все электроды, смонтированные на фантоме. Когда все электроды были установлены, конструкцию привинчивали к кости черепа кортикальными винтами через четыре ранее просверленных отверстия по краям фантома.

Затем осуществлялось ушивание раны. Сшивали мышцы, кожу, следя за тем, чтобы края раны были вывернуты кверху. Рана обрабатывалась хирургическим спре-ем. На разъем надевалась закрывающая пластмассовая крышка, предотвращающая механическое повреждение конструкции животным. Животное с установленной конструкцией представлено на рис. 3.



Рис. 3. Установленная на голове кошки конструкция для исследования интрацентральных отношений головного мозга.

В течение недели с животным проводился ряд процедур, в т.ч. с применением на раневую полость дезинфицирующих р-ров и инъекциями антибиотиков широкого спектра действия, после чего начинались экспериментальные исследования.

• Электрическая стимуляция отдельных участков головного мозга

Электрическая стимуляция различных областей лимбической системы вызывает изменения вегетативных функций (кровенного давления, дыхания, движений пищеварительного тракта, тонуса матки и мочевого пузыря). Метод активации позволил установить в коре следующие зоны: двигательные (моторные), чувствительные (сенсорные) и немые, которые теперь называют ассоциативными.

Стимуляция ядер гипоталамуса приводит к формированию целенаправленного поведения (пищевого, полового, агрессивного и т.д.). При возбуждении гипоталамических структур нервный компонент сложных реакций обязательно дополняется гормональным.

Исследования показали, что стимуляция задних ядер гипоталамуса сопровождается эффектами, аналогичными стимуляции симпатической нервной системы: расширением зрачков и глазной щели, возрастанием частоты сердечных сокращений, повышением артериального давления крови, тормо-

жением моторной активности желудка и кишечника, возрастанием концентрации в крови адреналина.

Стимуляция ретикулярной формации, не вызывая двигательного эффекта, изменяет имеющуюся деятельность, тормозя ее или усиливая. Если у кошки короткими ритмическими раздражениями чувствительного нерва вызывать защитный рефлекс – сгибание задней лапки, а затем на этом фоне присоединить возбуждение ретикулярной формации, то в зависимости от зоны стимуляции эффект будет различен: спинальные рефлексы либо резко усилятся, либо ослабятся и исчезнут, т.е. затормозятся. Торможение возникает при стимуляции задних отделов ствола мозга, а усиление рефлексов – при стимуляции передних отделов. Соответствующие зоны ретикулярной формации получили название тормозящей и активирующей зон.

Таким образом, данный метод позволяет проводить прямое количественное измерение возбудимости структур мозга при любых состояниях.

В НЦБМТ ФМБА России данные исследования проводятся с помощью генератора электрических импульсов «Hantek-HDG2002B» и собственного программного обеспечения. Некоторые результаты исходных значений и изменения возбудимости после введения 0,1 мг/кг оланзапина представлены в таблице.

Таблица

Эффекты электростимуляции некоторых областей головного мозга

Электрод (зона мозга)	Фоновое значение (В)	Оланзапин, 0,1 мг/кг (В)	Реакция
1 электрод (CD)	6,8	3,6	моргание, беспокойство
2 электрод (кора)	5,8	6,7	облизывание
3 электрод (NHP)	3,4	4,2	втягивание подбородка
4 электрод (GC)	4,0	5,6	отведение головы

Примечания: CD – *nucleus caudatus* – хвостатое ядро, кора – кора больших полушарий мозга, NHP – *nucleus hypothalamicus posterior* – заднее ядро гипоталамуса, GC – *gyrus cinguli* – поясная извилина конечного мозга.

Таким образом, при локальной электрической стимуляции головного мозга наблюдаются изменения пороговых значений реакций, характеризующие параметры интрацентральных отношений.

• Регистрация вызванных потенциалов

При электрической стимуляции в лимбической коре возникают вызванные потенциалы, регистрацию которых используют в качестве метода для исследований функций коры.

Вызванные потенциалы представляют собой регистрируемые с поверхности коры электрические реакции в ответ на раздражение рецепторов, периферических нервов, таламических ядер и других образований, связанных с проведением сенсорных сигналов.

Метод регистрации вызванных потенциалов может быть использован при анализе процессов, связанных с формированием условного рефлекса. Одним из показателей этих процессов является описанная Г. Уолтером волна ожидания, или условное негативное отклонение. Если животные обучаются нажимать кнопку на второй из двух последовательных сигналов, то после ряда сочетаний первый раздражитель (звуковой щелчок) начинает вызывать волну ожидания, которая продолжается до подачи второго раздражителя (вспышка света). Волну ожидания регистрируют от поверхности головы в зоне лобных и теменных долей, она представляет собой медленное негативное колебание с амплитудой порядка 40 мкВ. Волна ожидания предшествует движению, которое должен произвести испытуемый, и, по-видимому, является электрофизиологическим отражением процессов подготовки к целенаправлен-

ному движению. Однако более детально связь волны ожидания с психическими процессами у человека пока не расшифрована [9, 13, 36].

В лаборатории нейротехнологий НЦБМТ ФМБА России этот феномен обозначается как УРВП – условно-рефлекторные вызванные потенциалы.

• Нейровизуализация интрацентральных отношений с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ)

Вместе с современными интраскопическими методами нейровизуализации (рентгеновская и магнитно-резонансная томография, ультразвуковое сканирование и т.д.) метод оценки функционирования головного мозга по его биоэлектрической активности – электроэнцефалографии (ЭЭГ) – широко используется в исследованиях когнитивных процессов, заболеваний нервной системы, однако клиническое значение ряда выявляемых с помощью нее феноменов продолжает оставаться предметом дискуссий [19, 21, 22, 23].

Результаты многочисленных исследований однозначно свидетельствуют о том, что регистрируемая с помощью стандартной ЭЭГ биоэлектрическая активность головного мозга является производной корковых процессов, в которых находит отражение когнитивная активность [6, 20].

Установлено, что электрограммы, регистрируемые в глубоких образованиях головного мозга и с его поверхности (ЭКоГ, ЭЭГ и т.д.), являются интегральными показателями деятельности разных его образований, отражают синаптические процессы и влияния на них, т.е. достаточно тонкие нюансы различных сторон психической деятельности. Электрограммы мозга представляют

собой стохастический (вероятностный) процесс, протекающий во времени и в пространстве [13].

У крупных животных и человека при закрытых глазах регистрируется основной α -ритм (α -волны с частотой 8-12 Гц, в среднем 10 Гц), или синхронизированная ЭЭГ. При открытых глазах или поступлении сигналов от других органов чувств α -волны исчезают (блокада α -ритма) и сменяются β -волнами с большей частотой (14-30 Гц; в среднем 20 Гц) и меньшей амплитудой. Это десинхронизированная ЭЭГ. Более медленные и высокоамплитудные колебания: θ -волны (тета-ритм: 4-7 Гц, в среднем 6 Гц) и δ -волны (дельта-ритм: 0,5-3,5 Гц, в среднем 3 Гц), но в норме у людей, в отличие от животных, они выявляются только во сне. В ЭЭГ детей характерны более медленные и нерегулярные ритмы даже в бодрствующем состоянии. «Созревание» четкого α -ритма у детей происходит к 5-7 годам. У животных же (обезьяны, мини-свиньи, собаки, кошки, кролики, крысы и т.д.) низкочастотные ритмы присутствуют в бодрствующем состоянии на протяжении всей жизни. При разложении ЭЭГ быстрым преобразованием Фурье спектральные плотности мощности у животных значительно обеднены в высокочастотной области [9, 14].

У человека частотные показатели α -ритма в лобно-височных отведениях достаточно выраженно коррелируют с высшими мозговыми функциями [30]. Мощность β -активности в процессе выполнения нагрузочных проб у здоровых испытуемых достоверно увеличивается. В нормальных условиях мощность β -активности положительно коррелирует с показателями психомоторной скоро-

сти, в патологических условиях наблюдается усиление характеристик этого ритма [21]. Что касается τ -активности, которая преобладает в лобно-центральных отведениях, ее частотные показатели обратно пропорциональны интеллекту. Частота δ -ритма отрицательно коррелирует с уровнем когнитивных функций, а его мощность – положительно [29].

У животных на кору головного мозга ретикулярная формация оказывает активирующее воздействие, поддерживая состояние бодрствования и концентрируя внимание. Если у спящей кошки с живленными в промежуточный мозг электродами включать раздражение ретикулярной формации, то кошка просыпается, открывает глаза. На ЭЭГ видно, что исчезают медленные волны, характерные для сна, и появляются быстрые волны, свойственные состоянию бодрствования [38].

В рамках данной работы нами было разработано программное обеспечение для математического анализа результатов.

В основе метода сравнительного анализа лежит методика оценки изменений в частотной области спектра снятых ЭЭГ до воздействия исследуемых факторов (фоновые данные) и после. Метод позволяет увидеть возбуждение или депрессию активности исследуемых областей мозга в определенных ЭЭГ-ритмах.

Метод оценки спектра частотной области ЭЭГ известен давно, но сравнительный анализ спектров с разницей по времени применяется впервые. Основой является преобразование отсчетов оцифрованного сигнала ЭЭГ $x(t)$ в амплитудный спектр $f(\omega)$ посредством преобразования Фурье (1).

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

В реальной практике применен вариант быстрого преобразования Фурье (2), поскольку он обеспечивает высокую скорость работы программного комплекса.

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

где $k = 0, 1 \dots N-1$ (2)

Как известно из теоремы Котельникова (Шеннона-Найквиста), максимальная частота оцифровки сигнала должна быть как минимум в два раза выше максимальной частоты исследуемого амплитудного спектра, из чего следует, что при частоте оцифровки ЭЭГ в 500 Гц на используемом оборудовании (электроэнцефалограф «Нейрон-Спектр 1/В», ООО «Нейрософт», г. Иваново, Россия; электроэнцефалограф-анализатор «Энцефалан-131-03», ООО НПКФ «Медиком МТД», г. Таганрог, Россия) максимальная частота исследуемого спектра не может быть выше 250 Гц, что гораздо выше верхней частоты интересующего нас β -диапазона (35 Гц).

Следует отметить, что одного лишь перехода в амплитудно-спектральную область в данном случае недостаточно, поэтому в программном комплексе применен цифровой полосовой фильтр с граничными частотами 0,5-35 Гц. Нижний диапазон фильтрации (до 0,5 Гц) необходим для отсеивания помех низкочастотных составляющих сигнала ЭЭГ, которые очень часто меняются даже в рамках одного измерения, а фильтрация выше 35 Гц позволяет отсеять неисследуемые частоты высшего порядка (высшие γ -ритмы).

Одним из немаловажных вопросов явился выбор количества точек квантования амплитудного спектра (точек отображения спектра на Герц), поскольку от этого во многом зависит удобство визуального восприятия спектра и быстрый поиск аномалий, трендов и особенностей спектра во время анализа. Эмпирическим путем было установлено, что оптимальным является диапазон 5-15 точек на Герц. Также нужно отметить, что от выбора точек квантования напрямую зависит длительность снятия ЭЭГ, и минимизация этого временного интервала при работе с животными существенно увеличивает достоверность результата.

Однако основной новизной разработанной программы является возможность математического сравнения двух или более спектров с помощью необходимых математических операций над ними (вычитание, деление и т.д.), которая позволяет четко проследить увеличение или уменьшение спектральной составляющей на конкретной частоте или в диапазоне частот.

На рис. 4 представлен анализ ЭЭГ, полученный с применением программного обеспечения, на примере сравнения фонового спектра и спектра спустя 4 ч после однократного перорального введения 1 мг/кг препарата клоzapин (спектр пронормирован по фоновому спектру ЭЭГ) в области CD (*nucleus caudatus*, хвостатое ядро).

Из данного рисунка следует, что действие препарата характеризуется преимущественным повышением значений практически всех ЭЭГ-ритмов по сравнению с фоновыми значениями, однако в некоторых частотных областях δ - и β -ритмов отмечается значительная депрессия биоэлектрических импульсов.

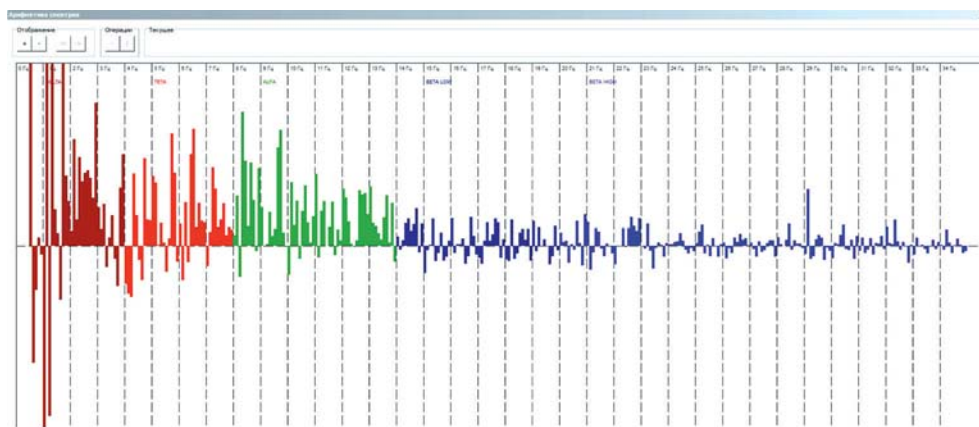


Рис. 4. Сравнительный спектр ЭЭГ при действии клозапина (1 мг/кг).

Конвергентная и дискриминантная валидность в пространстве когнитивных процессов

Умеренные когнитивные расстройства определяют необходимость поиска новых инструментальных методов исследования, в т.ч. электроэнцефалографических. Значимые различия у больных дисциркуляторной энцефалопатией и здоровых испытуемых имели место в фоновой записи, а также при выполнении тестов на память и речевую активность, причем больше – в передних отведениях (лобных, центральных и височных), преимущественно в области α - и τ -диапазонов [16, 20].

Однако пока отсутствуют высокоинформативные методы дифференциальной диагностики синдромов когнитивных нарушений, сопровождающихся изменением интеллектуальной деятельности.

Современные информационные технологии позволяют количественно установить степень близости прямой и обратной связей (конвергентная валидность) или отсутствие связей (дискриминантная валидность) различных

органов и систем организма, биопотенциалов, поведенческих реакций и т.д.

Исследователями ЭЭГ выявлены корреляции мощности различных ритмов ЭЭГ с уровнем познавательной деятельности, в т.ч. и при выполнении нагрузочных проб [21, 29], когда животным предъявляются сигналы различной модальности (свет, звук, электроток) и вырабатываются простейшие навыки познавательного поведения.

Обнаружены достоверные изменения в различных диапазонах ЭЭГ при интеллектуальной нагрузке, в т.ч. изменения мощности α -, τ - и β -ритмов при запоминании слов в случае их звукового предъявления [1].

Спектральный анализ также показал, что когнитивные нарушения отражались на параметрах α - и δ -ритма. Чем ниже мощность α -ритма и выше δ -ритма, тем более выражены патологические процессы, связанные с когнитивными нарушениями, в головном мозге у больных с энцефалопатиями. Спектральные характеристики α -активности, по данным литературы, слабо коррелируют с уровнем интеллекта, но сам α -ритм является

производным когнитивной деятельности, поэтому снижение его мощности по сравнению с контрольной группой можно рассматривать как отражение более низкой когнитивной активности [5, 16].

Таким образом, изменения когнитивной деятельности находят отражения в ЭЭГ, отличающихся у животных, у больных с энцефалопатиями и здоровых лиц. Особенно значимые изменения получены в α - и δ -диапазонах, что может служить одним из критериев когнитивных нарушений и делает возможным расширение экспериментов на животных.

Психофармакологический аспект интрацентральных отношений

Большинство научных исследований в области фармакологии обычно сконцентрировано на оценке характеристик действия различных синтетических препаратов на организм. Но оценка воздействия на мозг эндогенных соединений и выявления сходства между реакциями эндогенных соединений и психотропными веществами приобрела особое значение в связи с тем, что рецепторные и нейрохимические механизмы, которые формировались, а затем использовались в течение миллионов лет эволюции для защиты организма от неблагоприятных воздействий внешней среды, – те же самые, что используются организмом и в настоящее время. Когда мы изучаем качественные и количественные аспекты влияния психотропных средств на мозг человека, мы на самом деле исследуем эволюционные варианты, адаптацию и нюансы, которые использовались мозгом и развивались так, чтобы организм мог приспособиться и выжить в окружении ксенобиотиков.

Безотносительно к тому, в какой форме мозг в ответ на психотропные воздействия восстанавливает свое равновесие, которое можно описать с помощью концепций Г. Спенсера, гомеостаза по В. Кэнону, или же с помощью принципа Ле-Шателье в биологии, общность этой проблемы носит фундаментально термодинамический характер, т.е. несмотря на разнообразие воздействий со стороны различных групп психотропных препаратов, общность их воздействий на мозг стремится к поддержанию высокоупорядоченного, или неэнтропийного, состояния с помощью неспецифических адаптационных механизмов, сформировавшихся в процессе эволюции.

Поэтому характер реакций мозга на воздействие психотропных препаратов может рассматриваться как согласованная адаптация на различных уровнях иерархии мозга, направленная на то, чтобы поддержать поведенческое, нейрохимическое, мембранное и другие состояния, имеющие очень малую вероятность своего появления в обычных условиях (табл., рис. 4).

Таким образом, иерархия психоуниротропизма связана с иерархией неспецифических адаптационных механизмов мозга к внешним и внутренним воздействиям, а общая ответная реакция организма на самые разные психотропные препараты – единая. Просто отдельные вещества вносят свои мазки в многоцветную палитру и спектр психической деятельности, что мы познаем через крупинки знаний, одной из которых является нейровизуализация эффектов психотропных средств [10].

Процессы, происходящие в мозге с клетками и молекулами, лежат в основе нашей психической жизни, и именно за

счет манипуляций с такими процессами работают самые впечатляющие физические методы психотерапии. Так, антидепрессанты воздействуют на нейромедиаторы, обычно усиливая действие тех, которые относятся к группе аминов: серотонина, дофамина и норадреналина. Проводимые в настоящее время исследования микроскопических реакций в мозге помогают разрабатывать препараты для борьбы с приобретенным слабоумием, болезнью Паркинсона и последствиями инсульта. Некоторые ученые полагают, что ключ к тайнам сознания кроется именно в таких реакциях или что его нужно искать на еще более глубоком уровне – в квантовых процессах, происходящих где-то в недрах крошечных клеток нашего мозга [35].

Нейровизуализация эффектов психотропных средств на основе фарм-ЭЭГ

Полученные двумерные распределения потенциалов активности корковых и подкорковых структур мозга по поверхности коры мозга или в той или иной подкорковой нейронной структуре анализируются с помощью методов гармонического спектрального анализа (Фурье-преобразование), кластеризации, нелинейных методов (вейвлет-анализ), корреляционным, когерентным и стохастическим приемами. Эти тесты выявляют функциональные связи разных областей мозга, которые, возможно, лежат в основе высших психических функций.

Двумерное представление биопотенциалов преобразуется в трехмерное путем анализа локализации в мозге эквивалентных токовых диполей или построения динамических картин, на-

пример, при спектральном анализе. Разработка новых математических методов анализа ЭЭГ и ВП, на основе теории хаоса, а также совместные исследования в сопоставимых условиях с другими методами функционального тестирования мозга – например, с фМРТ – открывает широкие горизонты оценки функционально-динамических процессов, фармакодинамики лекарств и токсикодинамики ксенобиотиков.

Использование методов фарм-ЭЭГ позволило выявить сходство ЭЭГ-реакций внутри каждого класса и отличия между разными классами психотропных препаратов – нейролептиками, транквилизаторами, антидепрессантами и психостимуляторами [10, 26]. Фарм-ЭЭГ-исследования с достаточной достоверностью выявляют любые вещества, влияющие на ЦНС, т.к. позволяют нейровизуализировать наличие изменений в ЭЭГ. В то же время отсутствие таких изменений при систематическом изучении вещества свидетельствует об отрицательном функциональном влиянии на ЦНС. Кроме того, при использовании этих методов создается основа для проведения скрининга с целью выявления нейротропных свойств, а, в некоторых случаях, и прогнозирования психотропных свойств препарата [10, 26, 27].

В качестве примера приведем исследование препарата Флафензин – агониста дофаминовых рецепторов мозга, обладающего антидепрессивной активностью с психостимулирующим эффектом. Отведения ЭЭГ осуществлялись от прореальной извилины, медиодорсального ядра таламуса, дорсального отдела гиппокампа и базолатерального отдела миндалевидного комплекса мозга кошек.

Результаты кластерного анализа ди-

намических спектров мощности ЭЭГ после введения Флафензина представлены на рис. 5 и 6. В прореальной извилине в период Т1 наблюдалось значительное увеличение вероятности появления (0,85) сегментов ЭЭГ, отнесенных в кластер А1. Амплитудно-частотные характеристики фрагментов ЭЭГ кластера А1 были характерны для процессов десинхронизации биоэлектрической активности. Одновременно отмечалось некоторое увеличение (0,715) вероятности появления сегментов ЭЭГ, принадлежащих к кластеру А3 и имеющих пик спектральных составляющих в диапазоне 10-13 Гц. Подобные изменения структуры наблюдались в отведениях ЭЭГ от дорсального отдела гиппокампа и медиодорсального ядра таламуса, т.е. значительно увеличивалась вероятность появления сегментов ЭЭГ со стохастической

низкоамплитудной активностью за счет уменьшения вероятности и появления сегментов с высокоамплитудной ритмической активностью.

В миндалевидном комплексе в период Т1 наблюдалось повышение вероятности появления сегментов ЭЭГ с низкоамплитудной ритмической активностью в диапазоне 1-6 Гц. В период Т2 наиболее существенные изменения структуры ЭЭГ происходили в медиодорсальном ядре таламуса и, в меньшей степени, в дорсальном отделе гиппокампа. Основные изменения динамической структуры ЭЭГ в этих отведениях происходили за счет увеличения вероятности появления сегментов ЭЭГ из кластеров Г2 и Б2. Спектр мощности этих сегментов имел два пика составляющих в диапазонах 10-13 и 1-4 Гц.

Таким образом, Флафензин вызывал

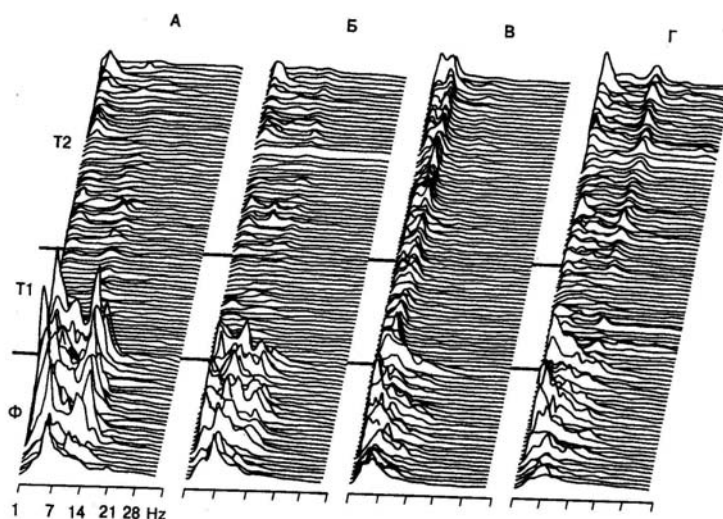


Рис. 5. Влияние Флафензина в дозе 1 мг/кг на динамические спектры мощности фарм-ЭЭГ. А – прореальная извилина; Б – дорсальный отдел гиппокампа; В – базолатеральные отделы миндалевидного комплекса; Г – медиодорсальное ядро гипоталамуса; Ф (фон) – время анализа ЭЭГ до введения препарата (60 мин); Т1=40 мин и Т2=140 мин после введения препарата.

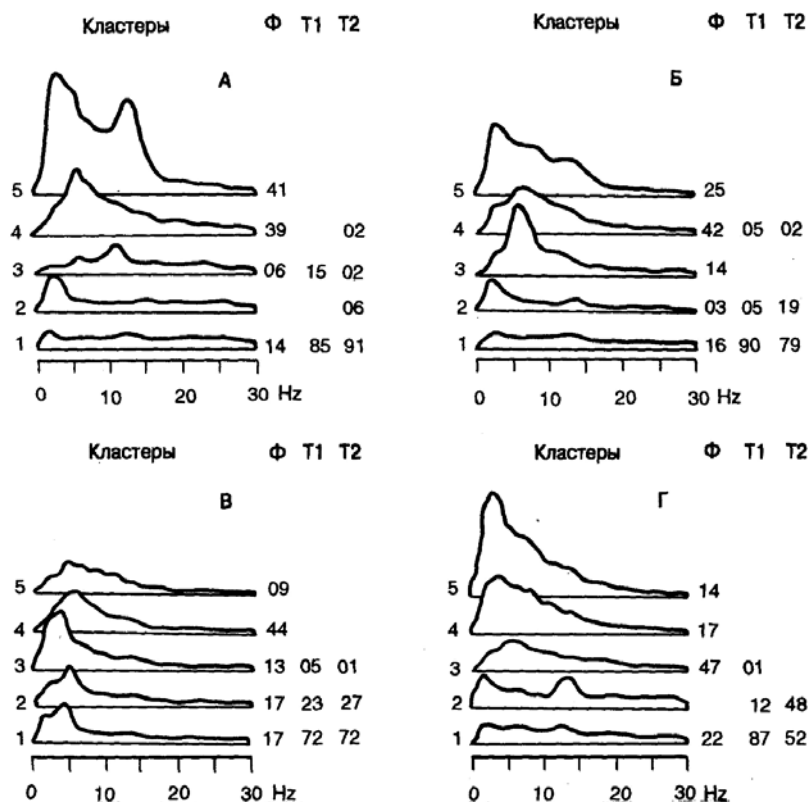


Рис. 6. Влияние Флафензина в дозе 1 мг/кг на кластерную структуру фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что и на рис. 5. Ф (фон) – вероятность появления каждого кластера в течение 60 мин до введения препарата; T1=40 мин и T2=140 мин после введения препарата.

следующие основные изменения в динамической структуре ЭЭГ: значительно снижалась мощность спектральных составляющих в диапазоне 1-21 Гц; увеличивался вклад в структуру ЭЭГ частот в диапазоне 21-32 Гц; на ЭЭГ, регистрируемой в миндалевидном комплексе, появлялся пик спектральной мощности в диапазоне 1-4 Гц; на ЭЭГ медиодорсального ядра таламуса спустя примерно 50 мин после введения препарата появлялся пик спектральных составляющих в диапазоне 10-13 Гц.

Известно, что в ЦНС действует метод

аналогии: чем сильнее воздействие, тем мощнее электрический импульс в нейроне. В нейроэлектрехимических процессах природа предусмотрела альтернативный путь передачи интенсивности сигнала за счет изменения его частоты, а не интенсивности. Иными словами, расширение диапазона интенсивности ощущений и предотвращение сбоев в ЦНС достигается более мощными стимулами за счет генерации умеренной мощности сигналов, но с более высокой частотой. Это в конечном итоге обеспечивает выброс тех или иных трансмис-

теров, в пространстве которых действуют психотропные средства.

Нелинейный анализ интрацентральных отношений как детерминированного хаоса

Анализ ЭЭГ методами описания нелинейных динамических систем приобретает все более широкое распространение. В этом плане исследуемые процессы ЭЭГ скорее являются хаотическими, или содержат в себе детерминированный хаос [8]. С точки зрения линейных методов анализа, эти процессы, действительно, стохастические. Однако нелинейный анализ показывает, что хоть их и нельзя причислить к детерминированным, абсолютно случайными они тоже не являются [28]. Существуют различные формальные характеристики хаотических процессов, показывающие, насколько они стохастичны [25], причем, в этом случае важны только прогнозируемые значения изучаемого временного ряда, который, в свою очередь, является изменяющейся во времени характеристикой данного объекта.

При использовании этого подхода исследователь получает не конкретные значения нелинейных характеристик ЭЭГ, а их изменения под влиянием внешних или внутренних факторов [7]. Численные значения нелинейных характеристик ЭЭГ пока трудны для интерпретации [18, 31]. Хаотичный процесс располагается в пространстве и представляет собой нечто среднее между шумом и детерминированным процессом.

Из вышесказанного следует, что для представителей основных классов психотропных средств существуют информативные диапазоны фарм-ЭЭГ в области 9-12 Гц и информативные

зоны, находящиеся в лобном полюсе мозга человека, а у животных – в прореальной извилине. Выявить некоторые признаки психоунитропизма по фарм-ЭЭГ возможно, воспользовавшись подходом применения нелинейного анализа динамических систем на основе анализа процесса как детерминированного хаоса [8, 17, 18] и его нейровизуализации.

Несмотря на отсутствие системы уравнений, моделирующих биоэлектрическую активность мозга, можно изучать поведение системы по выходным данным ЭЭГ, когда под понятием динамической системы подразумевается информация, необходимая для определения всего будущего поведения системы. Применение методов теории детерминированного хаоса для анализа ЭЭГ обусловлено тем, что мозг как нестатическая система является чувствительной к начальным условиям, а значит, следует выделять такие динамические инварианты системы как фрактальная размерность траектории, совпадающая с корреляционной размерностью [15].

Анализ нелинейных систем связан с расчетом ее аттракторов (to attract – тянуть, притягивать). При любых начальных условиях виртуальные перемещения системы приводят ее в определенную область фазового пространства в соответствии с ее фазовой траекторией. Эту функцию фазовой траектории потому и называют аттрактором системы, что все траектории ее состояния стягиваются к ее аттрактору.

Хаотический процесс в пределах аттрактора зависит от начальных условий, но как бы далеки системы не оказались, сходясь, они, в силу гамильтонианы, никогда не пересекутся. Поэтому раз-

мерность хаотической системы всегда меньше, чем размерность фазового пространства. Аттракторы имеют целочисленные значения размерностей, а системы с нецелочисленной размерностью называются фракталами. Однако существуют системы с детерминированным периодическим процессом, относимые к аттракторам, хотя их размерность целочисленна. Аттракторы хаотических процессов, или странные аттракторы, следует отнести к фракталам, но математически это не доказано.

Программно-аппаратный комплекс (нейромодуль) для оценки интрацентральных отношений головного мозга

В результате проведенной прикладной научно-исследовательской работы разработан программно-аппаратный комплекс (нейромодуль), в структуре которого заложены методики и подходы, необходимые для оценки интрацентральных отношений головного мозга. Схема нейромодуля представлена на рис. 7.

Заключение

В рамках Государственного задания на выполнение прикладной научно-исследовательской работы по теме: «Разработка принципов и методов оценки нейропсихоактивных соединений на основе модулирования интрацентральных отношений головного мозга», согласно техническому заданию на 2017 г., разработаны методы и критерии оценки интрацентральных отношений головного мозга животных.

Описана конвергентная валидация интрацентральных отношений, основанная на общности результатов, полу-

чаемых с помощью различных методов и критериев оценки работы головного мозга и высшей нервной деятельности исследуемых животных-биомоделей.

Изучены психофизиологический, электрофизиологический и психофармакологический аспекты интрацентральных отношений головного мозга.

Разработан программно-аппаратный комплекс (нейромодуль) для анализа интрацентральных отношений головного мозга и их конвергентной валидации.

В хроническом эксперименте вживлены изготовленные электродные конструкции в информативные области головного мозга кошек.

Осуществлена регистрация параметров ЭЭГ и вызванных потенциалов на основе локальной электрической активации головного мозга крупных лабораторных животных.

Разработано программное обеспечение для проведения электрической активации информативных областей головного мозга и анализа результатов ЭЭГ.

Составляется база и банк данных по исследуемым с помощью указанных методик животным.

Сопоставление аттракторов фармако-ЭЭГ и показателей психофизиологического тестирования позволяет выделить психоактивирующие и психонормализующие компоненты фармакологических средств.

Установлено, что конвергентные психоактивирующие влияния характеризуются уплотнением ядра аттрактора в диапазоне 9-11 Гц, смещением к большим значениям по оси Z и подъемом трех «хвостов» по оси Y, а психогармонизирующие проявления сопровождаются значительным расширением ядра преимущественно в низкочастотный ди-

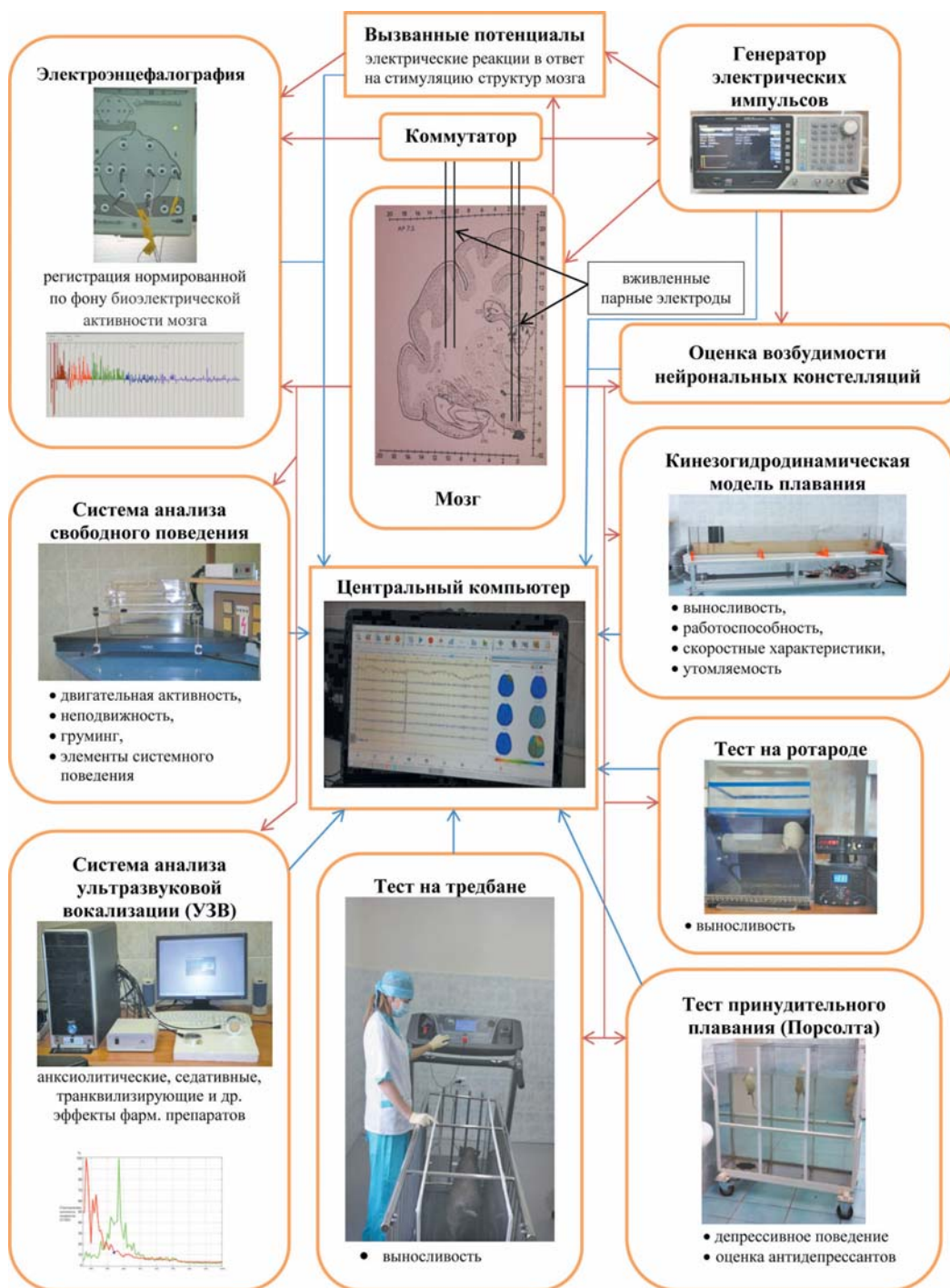


Рис. 7. Нейромодуль – программно-аппаратный комплекс для конвергентной валидации интрацентральных отношений головного мозга животных.

апазон и снижением «хвостов» по оси Y.

Все психотропные средства действуют в едином рецепторном пространстве ацетилхолина, серотонина, ГАМК и т.д., а сами нейротрансмиттеры активно взаимодействуют между собой. Выделить рациональное ядро, характеризующее именно «психотропность» лекарств в настоящем хаосе данных, является малореальной задачей, поэтому новые математические взгляды, в т.ч. теории хаоса и их современный математический аппарат, дают надежду на прогресс в направлении биомоделирования интрацентральных отношений.

Работа по данной теме продолжается.

Список литературы

1. **Адрианов О.С., Молодкина Л.Н.** К вопросу о влиянии лобэктомии на способность кошек решать экстраполяционную задачу // Журн. высш. нервн. деятельн., 1969, т. 19, вып. 4, с. 593-601.
2. **Бакузова Д.В., Кижеватова Е.А., Ефремов В.В., Омельченко В.П.** Возможности дискриминантного анализа электроэнцефалограммы в диагностике сосудистых умеренных когнитивных расстройств // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии, 2015, № 8, с. 41-45.
3. **Батуев А.С.** Высшие интегративные системы мозга. - Л.: Наука, 1981. 255 с.
4. **Батуев А.С.** Эволюция лобных долей и интегративная деятельность мозга. - Л.: Медицина, 1973, 128 с.
5. **Бехтерева Н.П.** Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. Изд. 2-ое, перераб. и доп. - Л.: Медицина, 1974. 151 с.
6. **Вейсман М.** Скрытые возможности нашего мозга. - СПб.: Вектор, 2012, 325 с.
7. **Гнездицкий В.В.** Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. - Таганрог: Изд-во ТРТУ, 2000, 268 с.
8. **Ефремова Т.Н., Куликов М.А.** Хаотическая составляющая высокочастотной ЭЭГ человека в состоянии спокойного бодрствования // Журн. высш. нервн. деятельности, 2002, т. 52, № 3, с. 283-291.
9. **Кануников И.Е., Антонова Е.В., Белов Д.Р., Марков Ю.Г.** Применение теории динамического хаоса для анализа энцефалограмм // Вестник СПбГУ, серия 3 (биология), 1998, вып. 1, № 3, с. 55-61.
10. **Каркищенко Н.Н.** Основы биомоделирования. - М.: Межакадемическое изд-во ВПК, 2004.
11. **Каркищенко Н.Н.** Психонитропизм лекарственных средств. - М.: Медицина, 1993.
12. **Каркищенко Н.Н.** Альтернативы биомедицины. Т.1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. - М.: Изд-во ВПК, 2007, 320 с.
13. **Каркищенко Н.Н.** Альтернативы биомедицины. Т.2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. - М.: Изд-во ВПК, 2007, 448 с.
14. **Каркищенко Н.Н.** Фармакология системной деятельности мозга. - Ростов: Ростиздат, 1975, 152 с.
15. **Каркищенко Н.Н., Омельченко В.П.** Критерии стационарности электрограмм как показатели функционального состояния мозга человека и животных // Тез. докл. Всесоюз. конф. по нейрокибернетике, Ростов-на-Дону, 1972, с. 132.
16. **Каркищенко Н.Н., Омельченко В.П.** Сравнительная оценка стационарности дисперсии электрограмм мозга при действии нейролептиков и антидепрессантов // В сб. Некоторые вопросы современной нейрофармакологии. - Ростов-на-Дону, 1972, с. 14.
17. **Кижеватова Е.А., Омельченко В.П.** Информационные технологии в исследовании когнитивных функций // Фундаментальные исследования, 2015, № 2, с. 3768-3772.
18. **Меклер А.А.** Обработка ЭЭГ методами фрактального анализа // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2004, т. 90, № 8, с. 77.
19. **Меклер А.А.** Применение аппарата нелинейного анализа динамических систем для обработки сигналов ЭЭГ // В сб.: Актуальные проблемы современной математики: ученые записки. Т. 13 (вып. 2) / Под ред. проф. Калашникова Е.В. - СПб.: Изд-во ЛГУ, 2004, с.112-140.
20. **Михальчик И.О., Омельченко В.П.** Нелинейный анализ ритмических составляющих электроэнцефалограммы человека в норме // Известия Южного федерального университета. Технические науки, 2014, № 10 (159), с. 52-59.
21. **Омельченко В.П., Тимошенко Е.А.** Применение дискриминантного анализа для классификации ЭЭГ больных диабетической энцефалопатией // Инженерный вестник Дона, 2012, т. 22, № 4-1(22), с. 16.
22. **Полунина А.Г.** Показатели электроэнцефалограммы при оценке когнитивных функций // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012, № 7, с. 74-82.

23. *Смычков А.С.* Прогнозирование функционального восстановления и исхода острого периода полушарного ишемического инсульта по данным электроэнцефалографии: автореф. дис. ... к.м.н. - М., 2011, 27 с.
24. *Цыган В.Н., Боголюбовский М.М., Миротубов А.В.* Электроэнцефалография / Под ред. М.М. Дьяконова. - СПб.: Наука, 2008, с. 19-23.
25. *Adrianov O.S., Molodkina L.I., Mukhin E.I., Shugalev N.P., Yamshikova N.G.* Participation of caudate nucleus in different forms of voluntary activity in cats // *Acta neurolbiol. exp.*, 1980. V. 4-0. P. 729-70.
26. *Essex C., Nerenberg M.A.H.* Comment on «Deterministic Chaos: The Science and the Fiction» by D. Ruelle. - *Proc. R. Soc. Lond. A*, 1991, 435, pp. 287-292.
27. *Herrman W.N.* Pharmac EEG // *Meth. and. find. exp. clin. pharmacol.*, 1981. Vol. 3. Pp. 55-76.
28. *Itil T.M.* Short pharmac EEG analysis by measure. - Oxford Press, 2005, 314 p.
29. *Lutzenberger W., Birbaumer N., Flor H., et al.* Dimensional analysis of the human EEG and intelligence // *Neurosci Lett.*, 1992. Vol. 143. No. 1-2. Pp.10-40.
30. *Marosi E., Rodriguez H., Harmony T., Yanez G., Rodriguez M., Bernal J., Fernandez T., Silva J., Reyes A., Guerrero V.* Broad band spectral EEG parameters correlated with different IQ. Measurements // *Int. J. Neuroscience*. 1999. No. 97. P. 17-27.
31. *Polunina A.G., Davydov D.M.* EEG correlates of Wechsler Adult Intelligence Scale // *Int. J. Neurosc.* 2006. No. 116(10). P. 1231-1248.
32. *Pribram K.* Languages of the brain: Experimental paradoxes and principles in neuropsychology. - N.Y.: Prentice Hall/Brandon house, 1971.
33. <http://www.activestudy.info/emocii-kak-faktor-povedeniya-zhivotnyx/>
34. <http://biofile.ru/bio/4686.html>
35. https://elementy.ru/bookclub/chapters/432272/Kak_rabotaet_mozg_Glava_iz_knigi
36. <http://medimet.info/gipotalamus.html>
37. <http://odn.org.ua>
38. <https://psychneuro.wordpress.com/2014/02/21/money-the-reticular-formation/>
3. *Batuev A.S.* Vysshie integrativnye sistemy mozga. - L.: Nauka, 1981, 255 s.
4. *Batuev A.S.* Ehvoluciya lobnyh dolej i integrativnaya deyatel'nost' mozga. - L.: Medicina. 1973. 128 s.
5. *Bekhtereva N.P.* Nejrofiziologicheskie aspekty psicheskoy deyatel'nosti cheloveka. Izd. 2-oe, pererab. i dop. - L.: Medicina. 1974. 151 s.
6. *Vejsman M.* Skrytye vozmozhnosti nashego mozga. - SPb.: Vektor. 2012. 325 s.
7. *Gnezdkij V.V.* Obratnaya zadacha EhEhG i klinicheskaya ehlektroehcefalografiya. - Taganrog: Izd-vo TRTU. 2000. 268 s.
8. *Efremova T.N., Kulikov M.A.* Haoticheskaya sostavlyayushchaya vysokochastotnoj EhEhG cheloveka v sostoyanii spokojnogo boдрst-vovaniya // *Zhurn. vyssh. nervn. deyatel'nosti*, 2002, t. 52, № 3, s. 283-291.
9. *Kanunikov I.E., Antonova E.V., Belov D.R., Markov YU.G.* Primenenie teorii dinamicheskogo haosa dlya analiza ehncefalogramm // *Vestnik SPbGU, seriya 3 (biologiya)*. 1998, vyp. 1, № 3, s. 55-61.
10. *Karkischenko N.N.* Osnovy biomodirovaniya. - M.: Mezhakademicheskoe izd-vo VPK. 2004.
11. *Karkischenko N.N.* Psihounitropizm lekarstvennyh sredstv. - M.: Medicina. 1993.
12. *Karkischenko N.N.* Al'ternativy biomeditsiny. T. 1. Osnovy biomeditsiny i farmakomodirovaniya. - M.: Izd-vo VPK. 2007. 320 s.
13. *Karkischenko N.N.* Al'ternativy biomeditsiny. T. 2. Klassika i al'ternativy farmakotoksikologii. - M.: Izd-vo VPK. 2007. 448 s.
14. *Karkischenko N.N.* Farmakologiya sistemnoj deyatel'nosti mozga. - Rostov: Rostizdat. 1975. 152 s.
15. *Karkischenko N.N., Omel'chenko V.P.* Kriterii stacionarnosti ehlektrogramm kak pokazateli funkcional'nogo sostoyaniya mozga cheloveka i zhivotnyh // *Tez. dokl. Vsesoyuzn. konf. po nejro kibernetike*, Rostov-na-Donu, 1972, s. 132.
16. *Karkischenko N.N., Omel'chenko V.P.* Sravnitel'naya ocenka stacionarnosti dispersii ehlektrogramm mozga pri dejstvii nejroleptikov i antidepressantov // *V sb. Nekotorye voprosy sovremennoj nejrofarmakologii*. - Rostov-na-Donu, 1972, s. 14.
17. *Kizhevatoва E.A., Omel'chenko V.P.* Informacionnye tekhnologii v issledovanii kognitivnyh funkciy // *Fundamental'nye issledovaniya*, 2015, № 2, s. 3768-3772.
18. *Mekler A.A.* Obrabotka EhEhG metodami fraktal'nogo analiza // *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova*, 2004, t. 90, № 8, s. 77.
19. *Mekler A.A.* Primenenie apparata nelinejnogo analiza dinamicheskikh sistem dlya obrabotki signalov EhEhG // *V sb.: Aktual'nye problemy sovremennoj matematiki: uchenye zapiski*. T. 13 (vyp. 2) / Pod red. prof. Ka-

References

1. *Adrianov O.S., Molodkina L.N.* K voprosu o vliyaniy lobekhtomii na sposobnost' koshek resh-at' ehlektropolyacionnyu zadachu // *Zhurn. vyssh. nervn. deyatel'n.*, 1969, t. 19, vyp. 4, s. 593-601.
2. *Bakuzova D.V., Kizhevatoва E.A., Efremov V.V., Omel'chenko V.P.* Vozmozhnosti diskriminantnogo analiza ehlektroehncefalogrammy v diagnostike sosudistyh umerennyh kognitivnyh rasstrojstv // *Vestnik nevrologii, psikiatrii i nejrohirurgii*, 2015, № 8, s. 41-45.

- lashnikova E.V. - SPb.: Izd-vo LGU, 2004, s. 112-140.
20. **Mihal'chich I.O., Omel'chenko V.P.** Nelinejnyj analiz ritmicheskikh sostavlyayushchih ehlektroehncefalogrammy cheloveka v norme // *Izvestiya Yuzhnogo federal'nogo universiteta. Tekhnicheskie nauki*, 2014, № 10 (159), s. 52-59.
21. **Omel'chenko V.P., Timoshenko E.A.** Primenenie diskriminantnogo analiza dlya klassifikatsii EhEhG bol'nyh diabeticheskoy ehncefalopatiej // *Inzhenernyj vestnik Dona*, 2012, t. 22, № 4-1(22), s. 16.
22. **Polunina A.G.** Pokazateli ehlektroehncefalogrammy pri ocenke kognitivnyh funkciy // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2012, № 7, S. 74-82.
23. **Smychkov A.S.** Prognozirovanie funkcional'nogo vosstanovleniya i iskhoda ostrogo perioda polusharnogo ishemičeskogo insul'ta po dannym ehlektroehncefalografii: avtoref. dis. ... k.m.n. - M., 2011, 27 s.
24. **Cygan V.N., Bogolovskij M.M., Mirolyubov A.V.** Ehlektroehncefalografiya / Pod red. M.M. D'yakonova. - SPb.: Nauka, 2008, s. 19-23.
25. **Adrianov O.S., Molodkina L.I., Mukhin E.I., Shugalev N.P., Yamshikova N.G.** Participation of caudate nucleus in different forms of voluntary activity in cats // *Acta neurolbiol. exp.*, 1980. V. 4-0. P. 729-70.
26. **Essex C., Nerenberg M.A.H.** Coment on «Deterministic Chaos: The Science and the Fiction» by D. Ruelle. - *Proc. R. Soc. Lond. A*, 1991, 435, pp. 287-292.
27. **Herrman W.N.** Pharmac EEG // *Meth. and. find. exp. clin. pharmacol.*, 1981. Vol. 3. Pp. 55-76.
28. **Itil T.M.** Short pharmac EEG analisis by measure. Oxford Press. 2005. 314 p.
29. **Lutzenberger W., Birbaumer N., Flor H., et al.** Dimensional analysis of the human EEG and intelligence // *Neurosci Lett.*, 1992. Vol. 143. No. 1-2. Pp. 10-40.
30. **Marosi E., Rodriguez N., Harmony T., Yanez G., Rodriguez M., Bernal J., Fernandez T., Silva J., Reyes A., Guerrero V.** Broad band spectral EEG parameters correlated with different IQ. Measurements // *Int. J. Neuroscience*. 1999. No. 97. P. 17-27.
31. **Polunina A.G., Davydov D.M.** EEG correlates of Wechsler Adult Intelligence Scale // *Int. J. Neurosc.* 2006. No. 116(10). P. 1231-1248.
32. **Pribram K.** Languages of the brain: Experimental paradoxes and principles in neuropsychology. - N.Y.: Prentice Hall/Brandon house, 1971.
33. <http://www.activestudy.info/emocii-kak-faktor-povedeniya-zhivotnyx/>
34. <http://biofile.ru/bio/4686.html>
35. https://elementy.ru/bookclub/chapters/432272/Kak_rabotaet_mozg_Glava_iz_knigi
36. <http://medimet.info/gipotalamus.html>
37. <http://odn.org.ua>
38. <https://psychneuro.wordpress.com/2014/02/21/money-the-reticular-formation/>

Convergent validation of intracentral animals brain relations

N.N. Karkischenko, Yu.V. Fokin, V.N. Karkischenko, L.A. Taboyakova, M.I. Mokrousov, O.V. Alimkina

Convergent validation of intracentral relations is based on the generality of the results obtained with the help of various methods and criteria for evaluating the work of the brain and higher nervous activity of the studied animal biomodels. A software-hardware complex (neuromodule) is developed, which is necessary for studying the psychophysiological, electrophysiological and psychopharmacological aspects of intracentral brain relations. The methods and approaches laid down in the structure of the neuromodule are described in the article. In the chronic experiment, the make electrode constructions were implanted into informative regions of the brain of cats. By means of local electrical activation of the brain, the evoked potentials and the parameters of the electroencephalography were recorded, for the interpretation of the results of which software was developed on the basis of modern mathematical techniques. A unified database and a data bank are compiled for all animals that are studied with the help of these techniques, which facilitate the objectification of the results of the analysis of intracentral relationships of the brain.

Key words: intracentral relations, brain, convergent validation, neuromodule, electrode, electrical activation, evoked potentials, electroencephalography, cats