

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ
ТАВРИЧЕСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. В.И. ВЕРНАДСКОГО

ФОКИНА ЮЛИЯ ОЛЕГОВНА

УДК 612.822.3+612.825.5

**РОЛЬ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ КОШКИ В
ФОРМИРОВАНИИ ЭФФЕКТОВ СЕАНСОВ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ПО
ХАРАКТЕРИСТИКАМ ЭЭГ**

03.00.13 – физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
биологических наук

Симферополь – 2010

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Регистрация и анализ электроэнцефалограммы (ЭЭГ) являются эффективным способом оценки функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС); соответствующие методы широко используются в исследовательской и клинической практике. В то же время следует признать, что механизмы, лежащие в основе формирования и модификаций частотных компонентов (ритмов) ЭЭГ, во многих аспектах остаются не вполне ясными [Steriade, 1990; Nunez, 1995; Knyazev, 2003; Rose, 2009]. Очевидный интерес вызывают связи между активностью нейромодуляторных церебральных систем и характеристиками ЭЭГ. К таким системам относят системы, берущие начало в голубом пятне, ядрах шва и вентральном тегментуме/черной субстанции (ВТ/ЧС). Это, соответственно, норадренергическая, серотонинергическая и дофаминергическая (ДА-) системы. В 1997 г. Д. Любаром было высказано предположение, согласно которому на процесс формирования ритмов ЭЭГ критически влияет активность нейронов аминергических систем ствола мозга [Lubar, 1997]. Установлено, что импульсная активность нейронов аминергических систем непрерывно варьирует, всегда опережая на сотни миллисекунд последующие изменения ЭЭГ компонентов [Жадин, 1986; Berridge, 2000]. В проведенных ранее исследованиях [Колотилова, Павленко, Фокина, 2005–2008], мы обнаружили наличие достаточно выраженных связей между параметрами импульсной активности серотонинергических нейронов ядер шва и норадренергических клеток голубого пятна ствола мозга, с одной стороны, и изменениями спектральной плотности мощности (СПМ) ряда основных ритмов ЭЭГ – с другой. Наряду с указанными системами, еще одной важнейшей аминергической системой ствола головного мозга является ДА-система, которая имеет непосредственное отношение к организации двигательных актов [Раева, 1988; Doudet, 1990; Dunnett, 1992], формированию энграмм памяти [Routtenberg, 1978] изменениям состояния механизмов, обеспечивающих внимание [Malone, 1997], развитию положительных эмоций [Schultz, 1999; Malone, 1997]. ДА-система связана с механизмами мотивации [Грей, 1993], оказывая существенное модуляторное действие на психофизиологические состояния животных и человека. Можно ожидать, что указанная система, как и другие аминергические системы, вносит определенный вклад в формирование ритмов ЭЭГ и влияет на их показатели.

Нужно отметить, что в настоящее время достаточно распространенным средством коррекции ряда поведенческих расстройств и нарушений функционирования ЦНС стали процедуры с использованием метода обратной связи (ОС) по характеристикам ЭЭГ (нейротерапии, neurofeedback, ЭЭГ–ОС) [Федотчев и др., 2006]. Данный метод воздействия на массовую электрическую активность ЦНС человека и его психофизиологическое состояние является неинвазивным и во многих случаях весьма эффективным. В зависимости от характера и выраженности неврологических нарушений проводятся сеансы ЭЭГ–ОС различной направленности. При этом модификации подвергаются те или иные ритмы ЭЭГ, выраженность которых коррелирует с определенными видами

поведенческих проявлений [Budzynski, 1999; Эйсмонт, Павленко, 2008–2009].

В то же время необходимо признать, что применение ЭЭГ–ОС в значительной степени базируется на эмпирических подходах, а нейрофизиологические механизмы корригирующего действия этого метода остаются практически неизученными [Пузин, 2002]. В данном аспекте особого внимания заслуживают влияния подобных процедур на аминергические системы мозга. Эти системы, как известно, играют ключевую роль в запуске и контроле ряда критически важных поведенческих феноменов [Abarbanal, 1995]. Однако, существуют лишь предположения о роли нейронов аминергических систем головного мозга в формировании эффектов тренингов ЭЭГ-ОС [Abarbanal, 1995; Lubar, 1997; Sterman, 1996], а экспериментальные исследования по изучению этого вопроса не проводились.

Наши исследования выполнены на бодрствующих кошках, в условиях хронического эксперимента. Выбор хронического эксперимента обусловлен тем, что роль активности ДА-системы ВТ в формировании рисунка текущей ЭЭГ можно оценить только в экспериментах на бодрствующих животных, в условиях поведения приближенного к свободному, во время которых сохранены не только конкретные естественные модулирующие связи между нервными элементами, но и сохранен естественный рисунок ЭЭГ [Сторожук, 2008].

Таким образом, данная работа позволит получить новые сведения о роли ДА-системы ВТ ствола мозга в образовании текущего паттерна ЭЭГ, а также с помощью разработанной модели получить первые экспериментальные данные о механизмах, лежащих в основе формирования эффектов тренингов ЭЭГ-ОС, и оценить роль ДА-системы ВТ в этих процессах. Прогресс таких исследований важен в плане физиологически обоснованного и рационального использования метода ЭЭГ-ОС для коррекции психических расстройств различного характера.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательскими планами кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврического национального университета им. В.И. Вернадского по программе: «Физиологические и биофизические механизмы биологического действия факторов разной природы и интенсивности на функциональное состояние организма человека и животных» (№ гос. регистрации 0106U003976) и проблемной лаборатории высшей нервной деятельности по темам «Корекція несприятливих психофізіологічних станів за допомогою біологічного зворотного зв'язку за електроенцефалограмою» (№ гос. регистрации 0106U001265) и «Нейрофізіологічний аналіз взаємовідносин емоційних і когнітивних процесів та їх корекція» (№ гос. регистрации 0109U002192). Тема диссертационной работы утверждена Ученым советом Таврического национального университета им. В.И. Вернадского 27.02.2008 г., протокол № 2.

Целью настоящей диссертационной работы было выявить связи между частотой фоновой импульсной активности (ФИА) ДА-нейронов ВТ ствола мозга и характеристиками массовой электрической активности коры (ЭЭГ) бодрствующих кошек, а также выяснить характер изменения активности ДА-нейронов ВТ и ЭЭГ при проведении сеансов ЭЭГ-ОС различной направленности.

Задачи исследования:

1. Используя параллельные отведения импульсной активности отдельных ДА-нейронов ВТ и ЭЭГ у бодрствующей кошки, выявить характер корреляций частоты ФИА отдельных нейронов ДА-системы ствола мозга и мощности спектральных компонентов ЭЭГ.

2. Установить возможность обучения животного управлять ритмами своей ЭЭГ при проведении сеансов ЭЭГ-ОС.

3. Оценить модификации мощностей ритмов ЭЭГ в ходе сеансов ЭЭГ-ОС различной направленности.

4. Выявить модификации активности ДА-нейронов ВТ при проведении сеансов ЭЭГ-ОС различной направленности.

Объект исследования – импульсная активность отдельных нейронов ДА-системы ВТ ствола мозга и массовая электрическая активность разных зон неокортекса бодрствующей кошки.

Предмет исследования – связь между частотой ФИА ДА-нейронов ВТ и величиной СПМ ритмов ЭЭГ при их параллельной регистрации, а также модификации импульсной активности ДА-нейронов ВТ и СПМ ритмов ЭЭГ при проведении сеансов ЭЭГ-ОС.

Методы исследования – в работе использовали внеклеточное отведение импульсной активности нейронов и монополярную регистрацию ЭЭГ. Электрофизиологические данные регистрировали с помощью «Компьютерной программы для параллельной регистрации нейронной активности та електроенцефалограми тварини при проведенні сеансів біологічного зворотнього зв'язку», разработанной Зинченко Е. М., Куличенко А. М., Фокиной Ю. О., Павленко В. Б. (свидетельство о регистрации авторского права № 29335). Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики.

Научная новизна полученных результатов. Впервые получены данные о связи частоты импульсной активности ДА-нейронов ВТ ствола мозга с выраженностью определенных ритмов ЭЭГ. Впервые показано, что частота ФИА ДА-нейронов ВТ ствола мозга и СПМ альфа- и бета-ритмов ЭЭГ в подавляющем большинстве случаев позитивно коррелируют. Впервые предложена модель для изучения механизмов формирования эффектов тренингов ЭЭГ-ОС (Патент Украины № 35239, МПК (2006) А61В 6/02 “Спосіб вивчення механізмів біологічного зворотнього зв'язку”, Опубл. 10.09.2008. Бюл. № 17). Впервые изучены модификации импульсной активности ДА-нейронов области ВТ при проведении сеансов ЭЭГ-ОС. Показано, что при проведении сеансов акустической ЭЭГ-ОС активность ДА-системы ВТ достоверно изменяется. Учитывая значительную близость характеристик ЭЭГ человека и кошек [Кратин, 1987; Шевко, 1987], в работе предпринята попытка с определенной осторожностью применить полученные на животных данные о связи импульсной активности ДА-нейронов ВТ с СПМ ритмов ЭЭГ и о возможной роли ДА-системы ВТ в формировании эффектов тренингов ЭЭГ-ОС для объяснения ряда недостаточно изученных вопросов функционирования ЦНС человека.

Практическое значение полученных результатов. Полученные результаты имеют теоретическую ценность, так как углубляют знания о связях ствольных

структур мозга с неокортексом, вносят вклад в развитие представлений о механизмах генерации текущего паттерна ЭЭГ и механизмах формирования эффектов тренингов ЭЭГ-ОС. Практическое значение состоит в том, что исследованы особенности изменения активности нейронов ДА-системы во время сеансов ЭЭГ-ОС, что представляет определенный интерес для использования этого метода на практике. Полученные данные позволят более дифференцированно подходить к решению вопросов о назначении сеансов ЭЭГ-ОС, а также выбора их направленности, поскольку выявленные факты раскрывают некоторые механизмы формирования эффектов таких сеансов. Результаты работы, рассматривающей специфические реакции ДА-нейронов ВТ, как один из факторов формирования индивидуального паттерна корковых ЭЭГ-потенциалов, а также модификации активности ДА-нейронов во время тренингов ЭЭГ-ОС, могут представлять интерес для нейрофизиологов, психофизиологов, нейропсихологов и др.

Полученные в работе сведения о связи частоты разрядов ДА-нейронов ВТ с СПМ ритмов ЭЭГ, а также данные об изменении импульсной активности ДА-нейронов ВТ при проведении сеансов ЭЭГ-ОС включены в общие курсы «Физиология человека и животных», «Биофизика», специальные курсы «Электрофизиология», «Психофизиология» и «Медицинская биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврического национального университета им. В.И. Вернадского.

Личный вклад соискателя. Методика, схема экспериментов, основные принципы анализа полученных данных разработаны совместно с научным руководителем. Способ изучения механизмов ЭЭГ-ОС, технические задания для написания компьютерной программы и отладка работы компьютерной программы разрабатывались и проводились совместно с соавторами. Самостоятельно были проведены: обзор литературы, электрофизиологические серийные экспериментальные исследования на животных, которые выполнялись в ходе данной работы, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертации доложены на V Международном симпозиуме «Актуальные проблемы биофизической медицины» (Киев, 2007), International neuroscience school (Днепропетровск, 2008), IV конференции Украинского общества нейронаук, посвященной 100-летию со дня рождения академика НАН Украины Ф.Н. Серкова (Донецк-Славянск, 2008), IV Всеукраинской научной конференции «Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології» (Киев, 2008), Международной научной конференции "Системна організація психофізіологічних та вегетативних функцій" (Луцк, 2009), XVII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов–2010» (Москва, 2010), XVIII Зїзді Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю (Одеса, 2010), ежегодных научных конференциях профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов Таврического национального университета им. В.И. Вернадского (Симферополь, 2006 – 2010).

Публикации. По результатам исследований, вошедших в диссертацию, опубликовано 17 научных работ, из них 8 публикаций в журналах и периодических изданиях из списка, утвержденного ВАК Украины, 7 тезисов в материалах конференций и съездов, 1 патент Украины на изобретение, 1 свидетельство о регистрации авторского права на компьютерную программу.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 151 странице, состоит из перечня условных сокращений, вступления, четырех разделов: обзора литературы (1 раздел), описания материалов и методов исследования (2 раздел), результатов исследования (3 раздел), обсуждения результатов исследования (4 раздел), выводов и списка из 256 источников литературы, среди которых 93 работы на украинском и русском языках и 163 работы на английском языке. Диссертация иллюстрирована 40 рисунками и включает 7 таблиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено на шести кошках, обоего пола, массой 2,5 – 4,0 кг. Животных, с соблюдением принципов асептики и антисептики, предварительно оперировали под общим наркозом (нембутал, 40 мг/кг, внутривенно). В процессе операции в мозг животного вводили направляющую канюлю из нержавеющей стали, кончик которой располагался на расстоянии 5 мм над областью ВТ. Область отведения нейронной активности соответствовала стереотаксическим координатам А +4; L 0,5...2; Н 4...6 [Reinoso-Suarez, 1961]; именно в этой зоне расположены в наибольшем количестве ДА-нейроны. ЭЭГ отводили монополярно; четыре активных электрода располагали над лобной, затылочной (по сагиттальной линии), правой и левой височными областями коры, а референтный электрод – в лобной пазухе. Электроды фиксировали с помощью быстротвердеющей пластмассы и соединяли с контактами миниатюрного разъема, также закрепленного на черепе. Разъем соединялся с электроэнцефалографом тонким гибким кабелем, что позволяло регистрировать ЭЭГ у бодрствующего животного. Через двое-трое суток после операции состояние животного позволяло приступать к проведению экспериментов. Импульсную активность нейронов ВТ и ЭЭГ регистрировали у бодрствующих кошек в состоянии двигательного покоя. Для отведения активности отдельных нейронов использовали подвижный серебряный электрод (диаметр 12 мкм) в стеклянной изоляции (диаметр 70 мкм) с кончиком, заточенным подобно инъекционной игле. Исследуемые нейроны квалифицировали как предположительно ДА-клетки соответственно их локализации в стволе мозга, относительно низкочастотной ФИА – не выше 8 с^{-1} в состоянии бодрствования животного, полифазности потенциалов действия и их большой продолжительности (2,5–5,0 мс) в условиях внеклеточного отведения [Foote et al., 1987]. ЭЭГ-сигналы через интерфейс, выполненный на базе 10-разрядного аналого-цифрового преобразователя, поступали на вход компьютера. ЭЭГ подвергали стандартному спектральному анализу, выделяя следующие частотные компоненты: 1–3, 4–7, 8–13, 14–30 и 31–48 Гц (дельта-, тета-, альфа-,

бета- и гамма-ритмы соответственно) и рассчитывая текущие значения их СПМ ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$).

Сеансы ЭЭГ-ОС проводили по следующей схеме: регистрация фоновых показателей, подача звукового сигнала ОС («белый» шум, 1–5-я мин воздействия), последствие (6-я мин). Управляемым параметром являлась интенсивность шума, которая менялась в пределах 50–80 дБ в зависимости от значений отношения СПМ различных ритмов ЭЭГ (сеансы действия, экспериментальная серия). С разными животными проводили два вида тренингов. Первый, был направлен на увеличение отношения СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма затылочного отведения. Второй – на увеличение отношения СПМ бета-ритма к СПМ тета-ритма лобного отведения. Чем бóльшим было значение отношений мощностей указанных ритмов ЭЭГ, тем меньшую громкость имел «белый» шум. Согласно наблюдениям поведенческих проявлений высокая громкость «белого» шума являлась фактором, беспокоящим животное и, видимо, в определенной степени неприятным для него. Вначале, проводя сеансы обучения без регистрации импульсной активности стволовых нейронов, добивались того, чтобы животное начинало связывать значения управляемого параметра ЭЭГ (СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма или СПМ бета-ритма к СПМ тета-ритма) с уровнем шума. Проводили такое количество обучающих сеансов, чтобы на протяжении 10 последних отмечалось увеличение отношения тренируемых ритмов. Обычно их число составляло 50–70. Затем приступали к проведению сеансов, при которых параллельно регистрировали и ЭЭГ, и активность нейронов ВТ.

После 7–10 таких сеансов начинали проводить плацебо-сеансы (контрольная серия). В этой серии уровень громкости звукового сигнала не был связан с паттерном текущей ЭЭГ; применялись звуковые сигналы записей, которые были сделаны ранее. В ходе регистрации активности каждого нейрона проводили один сеанс действия (активный сеанс) и один плацебо-сеанс. Если во время регистрации активности одного нейрона осуществляли сначала сеанс действия, а затем плацебо-сеанс, то при записи импульсной активности следующего нейрона последовательность была обратной. Такая организация эксперимента была применена для более четкого выявления различия в реакциях одних и тех же нейронов на звуковые сигналы, которые зависели от рисунка текущей ЭЭГ животного (экспериментальная серия) или менялись хаотично (контрольная серия), и одновременной оценки возможного вклада активности исследуемых ДА-нейронов в формирование эффектов ЭЭГ-ОС.

С каждым животным работали 2–3 мес. После завершения экспериментов животных подвергали эвтаназии путем введения нембутала в сверхдозе. Для контроля области отведения нейронной активности изготавливали срезы мозга, используя общепринятую методику.

Для выявления корреляций между частотой ФИА ДА-нейронов ВТ и значениями СПМ ритмов ЭЭГ, а также различий в ЭЭГ и активности ДА-нейронов ВТ при проведении сеансов ЭЭГ-ОС экспериментальной и контрольной серий, в зависимости от характера распределения данных применяли параметрические и непараметрические методы. Статистически значимыми

считали показатели с $p < 0,05$.

Эксперименты проводились с соблюдением принципов «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и научных целей» (Страсбург, 18 марта 1986 года), Постановления первого национального конгресса по биоэтике (Киев, 2001) (Збірка договорів Ради Європи: Українська версія // Є.М. Вишневський (пер. та ред.). – Київ: Парламентське видавництво, 2000. – 654 с.), Законом Украины №3447–IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», принятого 21 февраля 2006 года) и одобрены комитетом по биоэтике Таврического национального университета им. В.И. Вернадского (протокол № 1 от 04 февраля 2010).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в процессе исследований была зарегистрирована активность 148 ДА-нейронов ВТ. Для них была характерна одиночная, реже групповая ФИА со средней по популяции частотой $4,1 \pm 0,2 \text{ с}^{-1}$, при крайних значениях от 0,3 до $8,0 \text{ с}^{-1}$.

Потенциалы действия были полифазными и продолжительными – 2,5-5,0 мс. Морфологический контроль показал, что все исследуемые клетки были расположены в области ВТ, где по данным морфологических исследований сконцентрированы тела ДА-нейронов [Оленев, 1987; Carr, 2000; Tzschentke, 2001; Рук. психиатрии, 1999].

Связь частоты импульсной активности дофаминергических нейронов со спектральными характеристиками ЭЭГ. В ходе данного этапа исследований была зарегистрирована активность 62 ДА-нейронов. Анализируя связи частоты импульсации ДА-нейронов ВТ с СПМ различных ритмов ЭЭГ, с помощью корреляционного критерия Спирмена, оценивали относительные количества случаев, в которых частота ФИА этих нейронов значимо коррелировала со значениями СПМ данных ритмов в каждом из четырех отведений, а также интенсивность таких связей. Выделяли следующие уровни достоверных корреляций [Дворецкий, 1971]: если значение r находилось в пределах 0,31–0,5, связь рассматривалась как умеренная, при $r = 0,51–0,7$ – как значительная, при $r = 0,71–0,9$ – как тесная и при $r \geq 0,91$ – как очень тесная.

Анализ корреляций частоты ФИА ДА-нейронов и СПМ ритмов ЭЭГ по всей совокупности отведений (рис. 1) позволил заключить, что наиболее тесно частота разрядов ДА-нейронов ВТ связана с СПМ альфа-ритма. В целом доля ДА-нейронов, частота ФИА которых проявляла статистически значимую положительную корреляцию с СПМ альфа-ритма ЭЭГ, составляла 40,7 % (101 случай из 248 возможных для 62 нейронов по четырем отведениям ЭЭГ). Из них количество случаев, когда частота разрядов ДА-нейронов умеренно коррелировала с СПМ альфа-ритма ЭЭГ, составляло 49 (19,8 %); в 14,1 % случаев (35 корреляций) связь была значительной, в 4,4 % случаев (11 корреляций) – тесной и в 2,4 % (шесть корреляций) – очень тесной. Весьма высоким оказался также уровень статистически значимых положительных корреляций частоты

ФИА ДА-нейронов ВТ и СПМ бета-ритма ЭЭГ. Доля таких корреляций по всей совокупности отведений составляла 37,1 % (92 значимых корреляций из 248 возможных; см. выше). Интенсивность связи частоты ФИА исследуемых ДА-нейронов ВТ и СПМ бета-ритма ЭЭГ по всей совокупности отведений распределялась следующим образом: в 38 случаях (15,3 %) частота разрядов ДА-нейронов положительно коррелировала с СМ бета-ритма в умеренной степени, в 48 случаях (19,4 %) – значительно и в шести случаях (2,4 %) – тесно. Случаи отрицательных корреляций между исследованными показателями встречались значительно реже. В отличие от корреляций с СПМ альфа- и бета-ритмов позитивные связи мощностей дельта-, тета- и гамма-ритмов ЭЭГ с частотой ФИА ДА-нейронов ВТ не были преобладающими. При этом в большинстве случаев корреляционные отношения вообще не достигали уровня значимости.

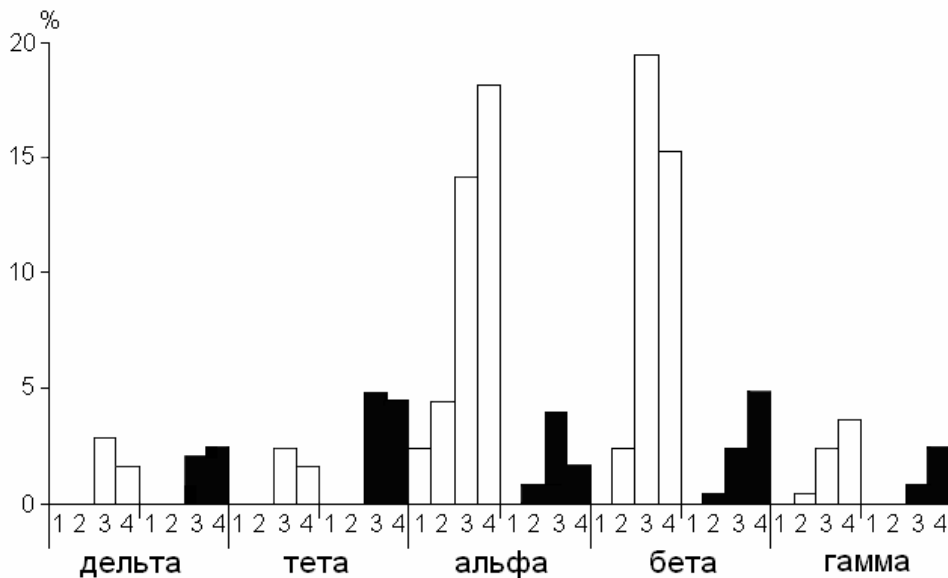


Рис. 1. Относительные количества исследованных дофаминергических нейронов (%), чья активности проявляла достоверные положительные (белые столбики) и отрицательные (черные столбики) корреляционные связи разной интенсивности со спектральной плотностью мощности ритмов ЭЭГ по всей совокупности отведений.

1 – очень тесная ($r \geq 0,91$), 2 – тесная ($r = 0,71-0,90$), 3 – значительная ($r = 0,51-0,70$) и 4 – умеренная корреляция ($r = 0,31-0,50$).

Наличие выраженных альфа- и бета-ритмов в паттерне текущей ЭЭГ связано с определенным уровнем активации таламо-кортикальных нейронных сетей [Lopes da Silva et al., 1997]. Вероятно, ДА-система ВТ играет важную роль в модуляции активности интракортикальных и таламо-кортикальных путей, участвующих в генерации альфа- и бета-ритмов.

Количество ДА-нейронов ВТ исследуемой группы, активность которых положительно и достоверно коррелировала с СПМ альфа- и бета-ритмов ЭЭГ, отводимой от лобных участков, составляло 22 (35,5 %) и 24 (38,7 %) соответственно. В то же время для «затылочной» ЭЭГ-активности соответствующие значения составляли 29 (46,8 %) и 23 (37,1 %). При этом отмечалась более высокая степень связей частоты ФИА ДА-нейронов ВТ с СПМ

бета-ритма, зарегистрированного в лобном отведении, по сравнению с аналогичными данными для затылочных отведений. Для «лобной» ЭЭГ значительная выраженность положительных корреляций ($r = 0,51-0,7$) отмечалась в активности 12 ДА-нейронов (19,4 %) (рис. 2, А). Ряд авторов связывают высокий уровень бета-ритма с усилением активности двигательной коры, которая интенсивно иннервирована ДА-системой [Foote et al., 1987; Гнездицкий, 2000].

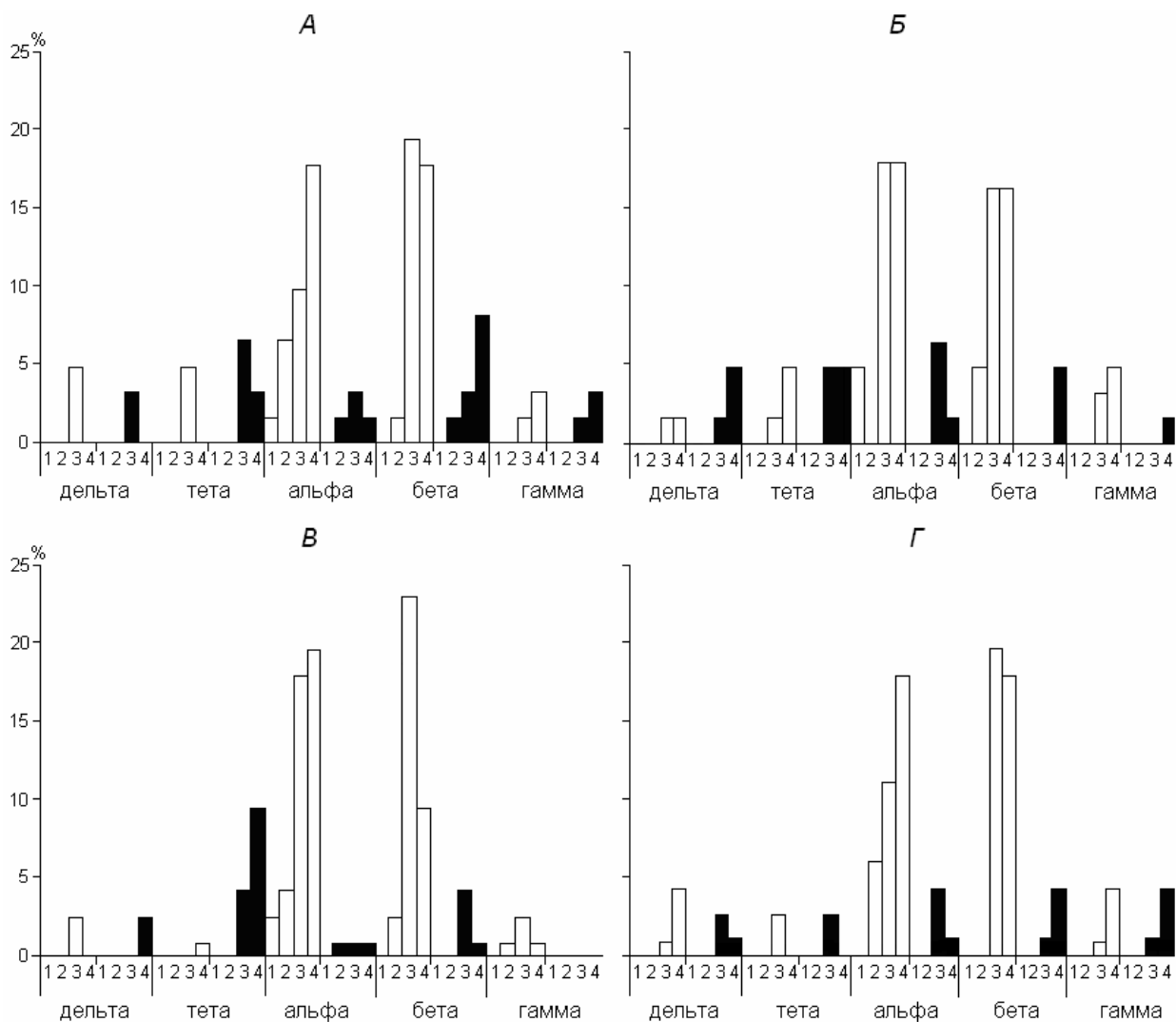


Рис. 2. Относительные количества исследованных дофаминергических нейронов (%), активность которых достоверно положительно (белые столбики) и отрицательно (черные столбики) коррелировала со спектральной мощностью ритмов ЭЭГ в каждом из отведений: лобном (А), затылочном (Б), левом (В) и правом (Г) височных.

Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Выраженность корреляционных связей частоты фоновых разрядов ДА-нейронов ВТ с СПМ альфа-ритма ЭЭГ в затылочном отведении была выше, чем связей частоты ФИА ДА-нейронов с СПМ бета-ритма ЭЭГ в том же отведении. Корреляции частоты разрядов с СПМ альфа-ритма ЭЭГ в указанном отведении были умеренными у 15 нейронов (24,2 %) и значительными у 11 ДА-клеток (17,7

%), а частота импульсации трех ДА-нейронов (4,8 %) демонстрировала очень тесную положительную корреляцию с СПМ альфа-ритма в указанном режиме (рис. 2, Б). Полученные данные выглядят несколько неожиданными, поскольку установлено, что плотность ДА-иннервации неокортекса в затылочных областях наиболее низка [Foote et al., 1987], а колебания альфа-диапазона, как известно, имеют наибольшие амплитуду и устойчивость именно в затылочных и теменных отделах коры [Гнездицкий, 2000]. Логично предположить, что ДА, выделяемый клетками ДА-системы, оказывает модулирующее воздействие не только непосредственно на клетки неокортекса, но и на нейроны таламуса, играющие важную роль в формировании альфа-ритма [Lopes da Silva F et al., 1997].

Анализ связи частоты ФИА ДА-нейронов ВТ и СПМ ритмов ЭЭГ, отведенной от контралатерального (справа) и ипсилатерального (слева) височных локусов, также позволил выявить преобладание положительных статистически значимых корреляций с СПМ альфа- и бета-ритмов ЭЭГ. Частота ФИА 28 исследуемых ДА-нейронов ВТ (45,2 %) наиболее выражено коррелировала с СПМ альфа-ритма в левом височном локусе (данный показатель был выше, чем во всех других отведениях). При этом чаще всего такие связи характеризовались умеренной интенсивностью (рис. 2, В). Так, значения r от 0,31 до 0,50 для положительных корреляций частоты ФИА ДА-нейронов с СПМ альфа-ритма в левом височном отведении наблюдались в 21,0 % случаев (13 нейронов). Значительная корреляция была отмечена в 17,7 (11 нейронов), тесная и очень тесная – в 3,2 % случаев (по два нейрона) (рис. 2, В). Количество случаев значимых корреляций частоты ФИА ДА-нейронов ВТ с СПМ бета-ритма, наблюдавшегося в разных височных отведениях, было примерно одинаковым и составляло 35,5 % (22 нейрона) в ипсилатеральном отведении и 37,1 % (23 нейрона) – в контралатеральном, однако в левом височном отведении высокие значения r для связи частоты разрядов ДА-нейронов с СПМ бета-ритма встречались чаще. Так, распределение интенсивности связи частоты ФИА ДА-нейронов с СПМ бета-ритма ЭЭГ, отводимой от левого височного локуса, было следующим: уровень корреляции частоты разрядов шести исследуемых ДА-нейронов (9,7 %) с СПМ бета-ритма был умеренным, 14 нейронов (22,6 %) – значительным, двух нейронов (3,2 %) – тесным, в то время как уровень корреляции частоты разрядов с СПМ бета-ритма в правом височном отведении ЭЭГ 11 (17,7 %) и 12 (19,4 %) нейронов был лишь умеренным и значительным соответственно (рис. 2, В, Г). Более тесные корреляции частоты ФИА ДА-нейронов с СПМ альфа- и бета-ритмов ЭЭГ в левом височном отведении можно объяснить тем, что левое полушарие в большей степени подвержено модуляционным влияниям катехоламинергических систем [Симерницкая, 1986].

Изменения ЭЭГ-ритмов и импульсной активности дофаминергических нейронов при проведении сеансов обратной связи различной направленности. В связи с тем, что активность исследованных ДА-нейронов наиболее выражено коррелирует с СПМ альфа-ритма в затылочном отведении и с СПМ бета-ритма в лобном отведении, мы проводили сеансы ЭЭГ-ОС, направленные на увеличение этих ритмов в данных отведениях. Различия в ЭЭГ и активности ДА-нейронов ВТ при проведении сеансов ЭЭГ-ОС

экспериментальной и контрольной серий оценивали с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Всего с двумя бодрствующими кошками при параллельной регистрации активности ДА-нейронов и ЭЭГ был проведен 41 сеанс ЭЭГ–ОС, направленный на увеличение отношения СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма и сделана 21 контрольная запись. Показано, что в опытной серии уровень отношения СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма в затылочном отведении возрастал по сравнению с контрольными значениями (рис. 3, А, I). При этом статистически значимые изменения ($p < 0,05$) проявлялись начиная с 3-й мин (значения отношений указанных ритмов в среднем составляли $79,8 \pm 2,2$ % в контрольных регистрациях и $88,8 \pm 1,9$ % в экспериментальной серии). На 4-й мин данные показатели равнялись $80,1 \pm 2,1$ и $96,5 \pm 2,7$, на 5-й мин – $82,2 \pm 1,9$ и $101,7 \pm 2,7$, а на 6-й мин – $82,7 \pm 1,9$ и $109,9 \pm 2,3$ % соответственно. Таким образом, в пределах всех перечисленных временных интервалов отношение СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма увеличивалось по сравнению с контролем на 16–27 %.

Для выяснения природы наблюдаемых изменений мы провели отдельный анализ динамики СПМ альфа- и тета-ритмов, зарегистрированной в затылочном отведении во время сеансов ЭЭГ–ОС. Оказалось, что изменения интенсивности шумового звукового сигнала, соответствующие модуляции текущей ЭЭГ, обуславливают некоторый рост СПМ альфа-ритма (рис. 3, А, II). Однако эти сдвиги были не очень значительными, и изменения мощности указанного частотного диапазона колебаний ЭЭГ становились статистически значимыми ($p < 0,05$) лишь на 6-й мин, т. е. уже в период последствия подачи звукового сигнала (нормированная СПМ альфа-ритма в контрольной серии в данном временном интервале составляла в среднем $99,5 \pm 1,7$, а в экспериментальной серии – $104,4 \pm 1,5$ % фонового значения).

СПМ тета-ритма на протяжении сеансов ЭЭГ–ОС уменьшалась (рис. 3, А, III). Так, в пределах 2-й мин СПМ тета-ритма составляла в контрольных реализациях в среднем $116,7 \pm 2,5$, в экспериментальной серии – $110,0 \pm 1,8$ % фонового значения. На 3-й мин эти показатели равнялись $118,1 \pm 2,4$ и $107,0 \pm 1,7$, на 4-й мин – $116,6 \pm 2,7$ и $102,4 \pm 1,7$, на 5-й мин – $115,0 \pm 2,5$ и $99,8 \pm 1,9$ и на 6-й мин – $111,0 \pm 2,3$ и $99,6 \pm 1,8$ %, соответственно ($p < 0,001$) (рис. 3, А, III).

После проведения всех таких сеансов выявлено увеличение СПМ альфа-ритма, зарегистрированного в затылочном отведении (СПМ альфа-ритма составила $111,5 \pm 8,32$ % относительно исходных значений контрольной серии, принятых за 100 %) и снижение СПМ тета-ритма, зарегистрированного в затылочном и правом височном отведениях ($93,0 \pm 9,51$ % и $92,8 \pm 9,20$ %, соответственно).

Тот факт, что в наших исследованиях, проведенных на животных, увеличение отношения СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма происходило в основном за счет снижения СПМ тета-ритма, в целом согласуется с результатами других авторов. Было установлено, что наибольшее число успешных реализаций ЭЭГ–ОС (83 %) приходится на сеансы, направленные на уменьшение испытуемыми мощности тета-активности [Федотчев и др., 2006].

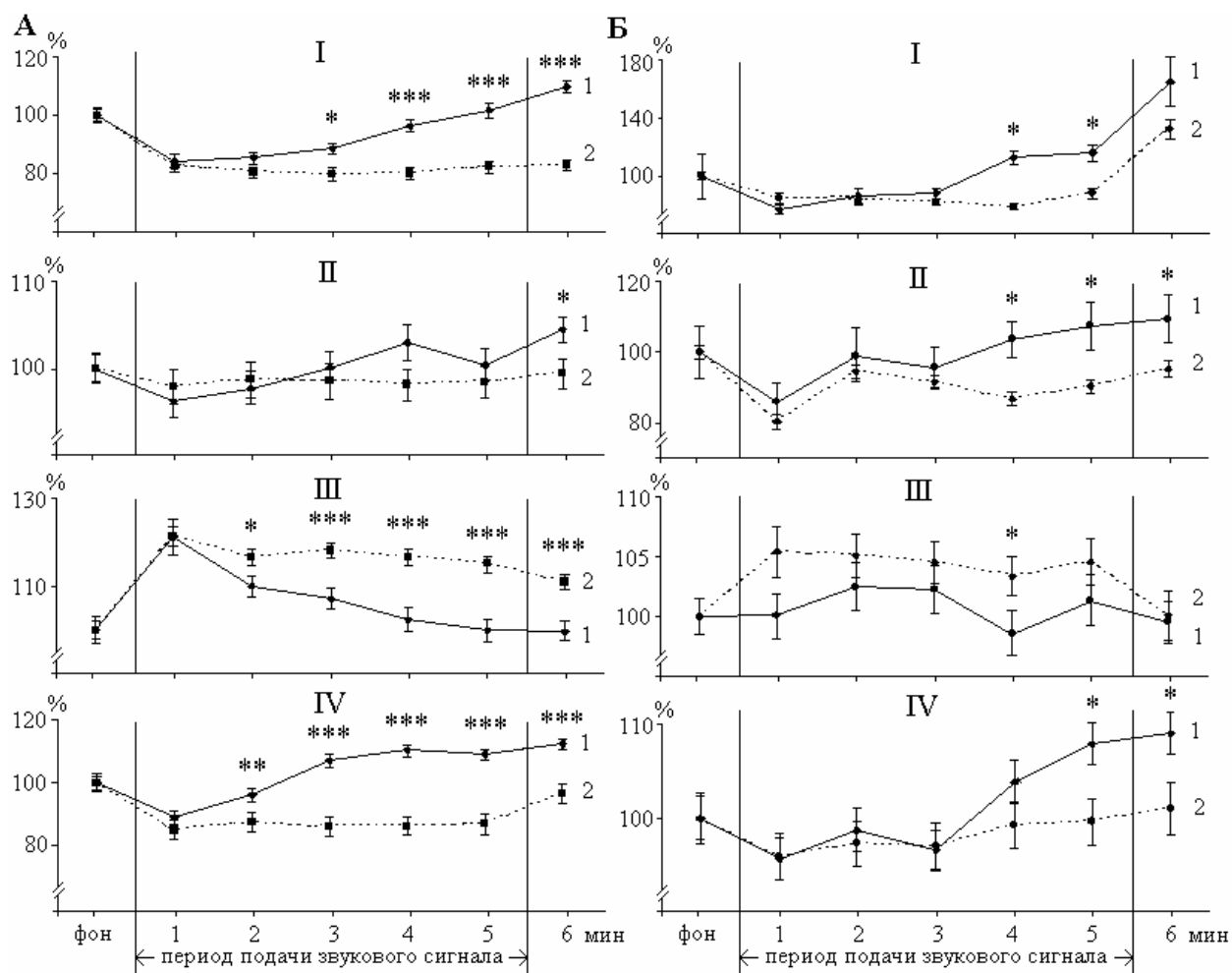


Рис.3. Динамика среднегрупповых значений исследуемых показателей ЭЭГ и активности дофаминергических (ДА-) нейронов во время сеансов обратной связи (ЭЭГ–ОС, 1) или их имитации (2).

А – сеансы ЭЭГ-ОС, направленные на увеличение отношения спектральной плотности мощности (СПМ) альфа-ритма к СПМ тета-ритма затылочного отведения; Б - сеансы ЭЭГ-ОС, направленные на увеличение отношения СПМ бета-ритма к СПМ тета-ритма лобного отведения.

I – отношение СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма (А) и отношение СПМ бета-ритма к СПМ тета-ритма (Б), II – СПМ альфа-ритма (А) и СПМ бета-ритма (Б), III – СПМ тета-ритма, IV – частота импульсации ДА-нейронов вентрального тегмента. По оси абсцисс – время записи, мин; вертикальными линиями ограничен интервал, в течение которого подавался шумовой звуковой сигнал; по оси ординат – нормированные значения исследуемых показателей, % (за 100 % приняты исходные уровни каждого из них). Звездочками отмечены случаи достоверных различий по сравнению с контролем: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Во время сеансов ЭЭГ–ОС, направленных на увеличение отношения СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма в затылочном отведении мы зарегистрировали активность 41 стволового нейрона. На основании упомянутых выше электрофизиологических критериев данные нейроны были отнесены к ДА-

клеткам. Проведенный анализ позволил выявить статистически значимые изменения активности этих нейронов на протяжении сеансов ЭЭГ–ОС (рис. 3, *А, И*). Уже с 1-й мин подачи звукового сигнала частота разрядов ДА-нейронов как в экспериментальной серии, так и в контрольных реализациях снижалась. Данное снижение частоты ФИА нейронов, вероятно, было связано с общим изменением функционального состояния животного – развитием ориентировочной реакции на включение звукового сигнала. Однако уже со 2-й мин действия такого сигнала частота ФИА исследованных ДА-нейронов в опытной серии статистически значимо возрастала, в то время как в контрольных реализациях частота разрядов этих нейронов в интервале с 3-й по 6-ю мин так и оставалась ниже исходной. Уровень значимости различий между частотой ИА, зарегистрированной в контрольной и экспериментальной сериях, был весьма высоким ($p < 0,01$ и $p < 0,001$) начиная со 2-й мин записи. Так, на протяжении этой минуты частота разрядов ДА-нейронов в контрольной серии составляла в среднем $87,4 \pm 3,1$ % значений, характерных для фона, а в экспериментальной серии – $96,1 \pm 2,0$ %. На 3-й мин данные величины равнялись $86,0 \pm 3,1$ и $106,9 \pm 2,0$, на 4-й мин – $86,0 \pm 3,1$ и $110,2 \pm 1,9$, а на 5-й мин – $86,8 \pm 3,12$ и $109,0 \pm 1,8$ %, соответственно. После прекращения подачи звукового сигнала (на 6-й мин) наблюдалось некоторое увеличение частоты активности ДА-нейронов в обеих сериях исследования (до $96,5 \pm 2,9$ и $112,4 \pm 1,8$ % соответственно).

На двух других животных при одновременной регистрации активности ДА-нейронов и ЭЭГ проведено 45 сеансов ЭЭГ–ОС, направленных на увеличение отношения СПМ бета-ритма к СПМ тета-ритма в лобном отведении и сделана 31 контрольная запись.

Результаты исследований показали, что в опытной серии уровень отношения СПМ бета- к СПМ тета-ритма ЭЭГ, зарегистрированной в лобном отведении бодрствующей кошки, возрастал по сравнению с контрольными значениями (рис. 3, *Б, Л*). При этом статистически значимые изменения ($p < 0,05$) проявлялись на 4-й мин (значения отношений указанных ритмов в среднем составляли $78,9 \pm 2,3$ % в контрольных регистрациях и $112,8 \pm 4,7$ % в экспериментальной серии) и на 5-й мин (данные показатели равнялись $88,3 \pm 3,3$ и $116,0 \pm 5,7$ %, соответственно). На 6-й мин сохранялась тенденция к повышению отношения СПМ бета-ритма к СПМ тета-ритма ЭЭГ в экспериментальной серии по сравнению с контрольной. Таким образом, во всех временных интервалах отношение СПМ бета-ритма к СПМ тета-ритма увеличивалось по сравнению с контролем на 4-33%.

Как и в предыдущей серии исследований, мы провели отдельный анализ динамики СПМ бета- и тета-ритмов ЭЭГ, зарегистрированной в лобном отведении во время сеансов ЭЭГ–ОС. Оказалось, что проведение указанных сеансов обуславливает рост СПМ бета-ритма (рис. 3, *Б, И*). Эти сдвиги были достаточно значительными, и изменения мощности указанного частотного диапазона колебаний ЭЭГ становились статистически значимыми ($p < 0,05$), начиная с 4-й мин (значения СПМ бета-ритма ритма в среднем составляли $86,6 \pm 2,0$ % в контрольных регистрациях и $103,7 \pm 5,0$ % в экспериментальной серии). На 5-й мин данные показатели равнялись $90,3 \pm 1,9$ % и $107,5 \pm 6,6$ %, а на 6-й мин – $95,3 \pm 2,48$ % и $109,4 \pm 6,7$ % соответственно (рис. 3, *Б, И*).

СПМ тета-ритма в отличие от СПМ бета-ритма демонстрировала противоположную динамику, т.е. на протяжении сеансов ЭЭГ–ОС уменьшалась (рис. 3, Б, III). Однако изменения мощности тета-ритма становились статистически значимыми ($p < 0,05$) лишь на 4-й мин, (нормированная СПМ тета-ритма в контрольной серии в данном временном интервале составляла в среднем $103,4 \pm 1,7$ %, а в экспериментальной серии – $98,6 \pm 1,9$ % фонового значения). Следует отметить, что на 6-й мин СПМ тета-активности практически возвращалась к уровню фона, как в контрольной, так и в экспериментальной сериях исследования (рис. 3, Б, III).

После проведения всех таких сеансов выявлено увеличение СПМ бета-ритма, зарегистрированного в лобном и левом височном отведениях ($124,0 \pm 7,74$ % и $120,5 \pm 8,51$ %, соответственно, относительно исходных значений контрольной серии, принятых за 100%).

Полученные в нашем исследовании данные относительно изменений ЭЭГ согласуются с результатами исследований других авторов. Ф. Амзика с соавт. [Amzica et al, 1989] показали возможность обучения кошек генерировать быстрые (20-50 Гц) осцилляции при выработке инструментального условного рефлекса. В этих экспериментах кошки пространственно избирательно увеличивали генерацию групп быстрых осцилляций в моторной коре (поле 4) до 140%.

Во время сеансов ЭЭГ–ОС, направленных на увеличение отношения СПМ бета-ритма к СПМ тета-ритма в лобном отведении ЭЭГ, была зарегистрирована активность 45 стволовых нейронов. Проведенный анализ позволил выявить статистически значимые изменения активности исследованных нейронов на протяжении сеансов ЭЭГ–ОС, направленных на увеличение отношения СПМ бета-ритма к СПМ тета-ритма (рис. 3, Б, IV). Уже с 1-й мин подачи звукового сигнала частота разрядов ДА-нейронов как в экспериментальной серии, так и в контрольных реализациях снижалась и достигала уровня 96.5% относительно фоновых значений. Данное снижение частоты импульсной активности нейронов, вероятно, было связано с общим изменением функционального состояния животного – развитием ориентировочной реакции на включение звукового сигнала. Однако уже с 4-й мин действия такого сигнала частота импульсной активности исследованных ДА-нейронов в опытной серии возрастала, в то время как в контрольных реализациях частота разрядов этих нейронов в интервале с 1-й по 5-ю мин так и оставалась ниже фоновых значений. Изменения частоты разрядов исследованных ДА-нейронов ВТ становились статистически значимыми ($p < 0,05$), начиная с 5-й мин действия сигнала ОС. Так, на протяжении 5-й мин значения частоты разрядов ДА-нейронов составляли в среднем $99,6 \pm 2,4$ % в контрольных регистрациях и $107,9 \pm 2,2$ % в экспериментальной серии. На 6-й мин данные показатели равнялись $101,0 \pm 2,2$ и $109,0 \pm 2,8$ %, соответственно.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что активность ДА-нейронов ВТ при проведении сеансов ЭЭГ–ОС в целом увеличивается. Каковы же возможные механизмы участия ДА-системы мозга в формировании эффектов ЭЭГ–ОС-воздействий?

Известно, что ДА-система ВТ, модулируя активность нейронных сетей таламуса [Lopes et al, 1990; Serman, 1996], лимбической системы [Doyere et al.,

1993] и коры больших полушарий [Doyere et al., 1993; Laroche et al., 1990], участвует в запуске процессов, которые, приводят к общему повышению синаптической эффективности в данных сетях [Huang et al., 2004]. В паттерне текущей ЭЭГ это может проявляться как увеличение СПМ альфа- и бета-ритмов. Исходя из чего логично предположить, что решающим фактором, определяющим эффективность сеансов ЭЭГ-ОС, является создание повышенного уровня трансммитера (в нашем случае ДА) в достаточно обширных регионах мозга, что приводит к одновременной модификации состояния больших нейронных объединений, связанных с формированием альфа- и бета-ритмов ЭЭГ. Пластические изменения, происходящие в этих нейронных сетях, при повторениях тренировок ЭЭГ-ОС становятся структурными и сохраняются на длительное время. В тоже время мы не исключаем возможности участия других аминергических систем в формировании эффектов сеансов ЭЭГ-ОС.

Кроме того, возможен следующий механизм формирования эффектов сеансов ЭЭГ-ОС. Естественно, что во время сеансов ЭЭГ-ОС у животного ритмы ЭЭГ могут испытывать не только направленные, но и спонтанные изменения. При этом в некоторые моменты времени возможны такие ситуации, когда усиливается альфа- или бета-ритмы, а тета-ритм ослабляется; следовательно, в рамках парадигмы наших опытов громкость подаваемого звукового сигнала будет падать. Такие снижения интенсивности «белого» шума соответствуют эпизодам более комфортного состояния животного, что может сопровождаться усилением высвобождения эндогенных опиоидов [Peniston et al., 1989]. Возбуждение опиоидных рецепторов, в свою очередь, обуславливает пресинаптическое торможение тормозных входов ДА-нейронов и, таким образом, может обеспечивать усиление их активности. Активация ДА-нейронов приводит к генерализованным изменениям функционального состояния ЦНС, включающим в себя дополнительную активацию церебральной системы вознаграждения и запуск положительных эмоций [Schultz, 2004]. Подобные сдвиги благоприятствуют формированию условного рефлекса [Майоров и др., 1999; Сторожук, 2008] и способствуют обучению животного осуществлять управление ритмами своей ЭЭГ в использованных условиях.

ВЫВОДЫ

1. При помощи комплексного метода анализа, включающего в себя параллельное отведение импульсной активности нейронов и регистрацию ЭЭГ, получены данные о корреляционных взаимосвязях частоты фоновой импульсной активности нейронов дофаминергической системы вентрального тегмента со спектральной плотностью мощности (СПМ, $\text{мкВ}^2/\text{Гц}$) основных ритмов ЭЭГ. Также исследован характер изменения активности дофаминергических нейронов вентрального тегмента и СПМ ритмов ЭЭГ во время сеансов обратной связи, направленных на увеличение отношения СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма затылочного локуса, и сеансов, направленных на увеличение отношения СПМ бета-ритма к СПМ тета-ритма лобного локуса.

2. Выраженность спектральных компонентов текущей ЭЭГ, регистрируемой у ненаркотизированных бодрствующих кошек, определенным образом коррелирует с частотой фоновой импульсной активности отдельных дофаминергических нейронов вентрального тегмента ствола мозга. Так, частота фоновой импульсной активности дофаминергических нейронов вентрального тегмента статистически значимо положительно коррелирует с СПМ альфа-ритма (в зависимости от места отведения коэффициент корреляции r составлял от 0,37 до 0,93) и бета-ритма ЭЭГ ($r = 0,37 - 0,88$). Для СПМ дельта-, тета-, гамма-ритмов ЭЭГ не было выявлено преобладания достоверных связей с частотой фоновой импульсной активности исследованных дофаминергических нейронов вентрального тегмента, в большинстве случаев корреляции с СПМ этих ритмов проявлялись только на уровне тенденции к связи.

3. Кошка способна обучаться управлять ритмами своей ЭЭГ при проведении сеансов обратной связи по характеристикам ЭЭГ различной направленности. Так, при проведении сеансов обратной связи по характеристикам ЭЭГ, направленных на увеличение отношения СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма затылочного отведения, отношение СПМ указанных ритмов растет до $129,7 \pm 7,3$ %, относительно контрольных значений, принятых за 100 %. Такие изменения наблюдаются за счет увеличения СПМ альфа-ритма (до $105,3 \pm 4,7$ %) и снижения СПМ тета-активности (до $88,9 \pm 3,5$ %) в составе ЭЭГ бодрствующей кошки. После проведения всех сеансов выявлено увеличение СПМ альфа-ритма, зарегистрированного в затылочном отведении (СПМ альфа-ритма составила $111,5 \pm 8,32$ % относительно исходных значений) и снижение СПМ тета-ритма, зарегистрированного в затылочном и правом височном отведениях ($93,0 \pm 9,51$ % и $92,8 \pm 9,20$ %, соответственно).

4. При проведении сеансов обратной связи по характеристикам ЭЭГ, направленных на увеличение отношения СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма зарегистрированных в затылочном отведении активность нейронов дофаминергической системы вентрального тегмента увеличивается до $116,3 \pm 5,7$ %, относительно контрольных значений, принятых за 100 %.

5. При проведении сеансов обратной связи по характеристикам ЭЭГ, направленных на увеличение отношения СПМ бета-ритма к СПМ тета-ритма лобного отведения, отношение СПМ указанных ритмов растет до $130,6 \pm 4,3$ %, относительно контрольных значений, принятых за 100 %. Такие изменения наблюдаются за счет увеличения СПМ бета-ритма (до $113,1 \pm 5,8$ %) и снижения СПМ тета-активности (до $98,0 \pm 19,1$ %) в составе ЭЭГ бодрствующей кошки. После проведения всех сеансов выявлено увеличение СПМ бета-ритма, зарегистрированного в лобном и левом височном отведениях ($124,0 \pm 7,74$ % и $120,5 \pm 8,51$ %, соответственно, относительно исходных значений).

6. При проведении сеансов обратной связи по характеристикам ЭЭГ, направленных на увеличение отношения СПМ бета-ритма к СПМ тета-ритма зарегистрированных в лобном отведении активность нейронов дофаминергической системы вентрального тегмента увеличивается до $107,9 \pm 2,8$ %, по сравнению с исходными значениями, принятыми за 100%.

7. Полученные данные позволяют предположить, что одним из решающих факторов, определяющих эффективность сеансов обратной связи по характеристикам ЭЭГ, является создание повышенного уровня дофамина в достаточно обширных регионах мозга, что приводит к одновременной модификации состояния больших нейронных объединений, связанных с формированием альфа- и бета-ритмов ЭЭГ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Фокина Ю. О. Вероятные механизмы генерации электроэнцефалограммы / Ю. О. Фокина, В. Б. Павленко, А. М. Куличенко // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2007. – Т.20 (59), № 4. – С. 96–108. *Особистий внесок дисертанта - аналіз літератури, спільно з співавторами підготовка статті до друку.*

2. Фокина Ю.О. Возможные механизмы действия биологической обратной связи по электроэнцефалограмме / Ю. О. Фокина, В. Б. Павленко, А. М. Куличенко // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2008. – Т.21 (60), № 1. – С. 107–116. *Особистий внесок дисертанта - аналіз літератури, спільно з співавторами підготовка статті до друку.*

3. Фокина Ю. О. Связь между активностью дофаминергических нейронов вентрального тегмента и спектральной мощностью ритмов ЭЭГ бодрствующей кошки / Ю. О. Фокина, А. М. Куличенко, В. Б. Павленко // Нейрофизиология/ Neurophysiology. – 2008. – Т.40, № 4. – С. 359–365. *Особистий внесок дисертанта - проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, спільно з співавторами аналіз літератури.*

4. Пат. 35239 Україна, МПК А61В6/02. Спосіб вивчення механізмів біологічного зворотного зв'язку / Павленко В. Б., Куличенко О. М., Фокіна Ю. О. ; заявник та патентовласник Таврійський національний університет ім. В. І. Вернадського. – № u2008 04257 ; заявл. 04.04.2008 ; опубл. 10.09.2008. Бюл. № 17. *Особистий внесок дисертанта - спільно з співавторами розробка способу вивчення механізмів біологічного зворотного зв'язку, оформлення заявки.*

5. Фокина Ю. О. Модификации спектральной мощности ритмов ЭЭГ животного после проведения сеансов альфа/тета тренинга / Ю. О. Фокина // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2009. – Т.22 (61), № 1. – С. 94–99.

6. Фокина Ю. О. Изменения спектральной мощности ритмов ЭЭГ животного после проведения сеансов бета/тета тренинга / Ю. О. Фокина, А. М. Куличенко, В. Б. Павленко // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2009. – Т.22 (61), № 2. – С. 140–145. *Особистий внесок дисертанта - проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, спільно з співавторами аналіз літератури.*

7. Куличенко А. М. Изменения ЭЭГ-ритмов и импульсной активности стволовых дофаминергических нейронов кошки при проведении сеансов обратной связи по характеристикам ЭЭГ / А. М. Куличенко, Ю. О. Фокина, В. Б.

Павленко // *Нейрофизиология/ Neurophysiology*. – 2009. – Т.41, № 3. – С. 235–241. *Особистий внесок дисертанта - проведення експериментальних досліджень, обробка результатів.*

8. А. с. 29335 Україна. Комп'ютерна програма для паралельної реєстрації нейронної активності та електроенцефалограми тварини при проведенні сеансів біологічного зворотнього зв'язку / Зінченко Є. М., Куличенко О. М., Фокина Ю. О., Павленко В. Б. ; дата реєстрації 01.07.2009. *Особистий внесок дисертанта - тестування роботи програми, оформлення заявки.*

9. Фокина Ю. О. Изменения мощностей ритмов ЭЭГ коры кошки при обучении с использованием сигналов акустической обратной связи / Ю. О. Фокина, А. М. Куличенко, В. Б. Павленко // *Журнал высшей нервной деятельности*. –2009. – Т. 59, № 5. – С. 586–590. *Особистий внесок дисертанта - проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, спільно з співавторами аналіз літератури.*

10. Фокина Ю. О. Роль дофаминергической системы мозга в формировании эффектов сеансов обратной связи по характеристикам электроэнцефалограммы / Ю. О. Фокина, А. М. Куличенко, В. Б. Павленко // *Бюллетень сибирской медицины*. –2010. – Т. 9, № 2. – С. 140–144. *Особистий внесок дисертанта - проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, спільно з співавторами аналіз літератури.*

11. Фокина Ю. О. Характер корреляций активности дофаминергических нейронов вентрального тегмента и ритмов электроэнцефалограммы / Ю. О. Фокина, А. М. Куличенко, В. Б. Павленко // V Международный симпозиум «Актуальные проблемы биофизической медицины», 17-19 мая 2007 г. : Киев: тез. докл. – Киев, 2007. – С. 198–199. *Особистий внесок дисертанта - проведення експериментальних досліджень, обробка результатів.*

12. Фокина Ю. О. Возможные нейронные механизмы обратной связи по характеристикам ЭЭГ / Ю. О. Фокина, А. М. Куличенко, В. Б. Павленко // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти*. – 2008. – Т.4, № 1. – С. 66 (IV конференція Українського товариства нейронаук, 9–13 червня 2008 р. : тези доп. – Донецьк : ДНМУ, 2008). *Особистий внесок дисертанта - проведення експериментальних досліджень, обробка результатів.*

13. Фокина Ю. О. Активность дофаминергической системы во время тренинга обратной связи по электроэнцефалограмме / Ю. О. Фокина, А. М. Куличенко, В. Б. Павленко // IV Международная научная конференция «Психофизиологические и висцеральные функции в норме и патологии», 8-10 октября 2008 г. : Киев : тез. докл. – Киев : КНУ, 2008. – С. 195. *Особистий внесок дисертанта - проведення експериментальних досліджень, обробка результатів.*

14. Фокина Ю. О. Роль дофаминергической системы в формировании эффектов тренингов обратной связи по электроэнцефалограмме / Ю. О. Фокина, А. М. Куличенко, В. Б. Павленко // *Наукова конференція «Системна організація психофізіологічних та вегетативних функцій»*. – Луцьк : ВНУ, 2009. – С. 102–103. *Особистий внесок дисертанта - проведення експериментальних досліджень, обробка результатів.*

15. Фокина Ю. О. Роль активности дофаминергических нейронов в формировании эффектов сеансов обратной связи по характеристикам ЭЭГ / Ю. О. Фокина // XVII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов – 2010», 12 – 15 апреля 2010 г. : Москва : тез. докл. – Москва : МаксПресс, 2010. – С. 245.

16. Фокина Ю. О. Дофаминергические механизмы формирования эффектов сеансов обратной связи по характеристикам ЭЭГ / Ю. О. Фокина // XXXIX Научная конференция профессорско-преподавательского состава, аспирантов и студентов Таврического национального университета им. В. И. Вернадского «Дни науки», 20 – 22 апреля 2010 г. : Симферополь : тез. докл. – Симферополь : Диайпи, 2010. – С. 46.

17. Фокина Ю. О. Зміни електроенцефалограми та активності дофамінергічних нейронів при проведенні сеансів бета/тета тренінгу / Ю. О. Фокіна, О. М. Куліченко, В. Б. Павленко // Матеріали XVIII зїзду Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, 20-22 травня 2010 р. : Одеса : тез. докл. – Фізіологічний журнал. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 83–84. *Особистий внесок дисертанта - проведення експериментальних досліджень, обробка результатів.*

АНОТАЦІЯ

Фокіна Ю.О. Роль активності дофамінергічних нейронів кішки у формуванні ефектів сеансів зворотнього зв'язку за характеристиками ЕЕГ. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 - фізіологія людини і тварин - Таврійський національний університет ім. В.І. Вернадського, Сімферополь, 2010.

За допомогою методики позаклітинного відведення активності ДА-нейронів ВТ та паралельного монополярного відведення ЕЕГ (електроди розташовані на кістках черепа над лобовою, потиличною, правою і лівою скроневою ділянками кори) у кішок у стані неспання виявлено, що частота ФІА ДА-нейронів ВТ достовірно позитивно корелює з СЩП альфа-і бета-ритмів ЕЕГ; також показано, що при проведенні сеансів акустичної ЕЕГ-ЗЗ, спрямованих на збільшення відносини СЩП альфа-ритму до СЩП тета-ритму в потиличному відведенні, і сеансів, спрямованих на збільшення відносини СЩП бета-ритму до СЩП тета-ритму в лобовому відведенні, тварини здатні навчатися змінювати СЩП ритмів своєї ЕЕГ відповідно до гучності звукового сигналу зворотнього зв'язку. Це супроводжується достовірними змінами СЩП тренуваних ритмів ЕЕГ, при цьому активність досліджених ДА-нейронів ВТ достовірно збільшується.

Ключові слова: зворотній зв'язок за характеристиками ЕЕГ, спектральна щільність потужності ритмів ЕЕГ, дофамінергічні нейрони, вентральний тегментум.

АННОТАЦИЯ

Фокина Ю.О. Роль активности дофаминергических нейронов кошки в формировании эффектов сеансов обратной связи по характеристикам ЭЭГ – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.13 – физиология человека и животных – Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, 2010.

Исследование проводилось на шести бодрствующих кошках в два этапа. Сначала, с использованием внеклеточного отведения активности ДА-нейронов ВТ и одновременного монополярного отведения ЭЭГ (активные электроды располагали на кости черепа над лобной, затылочной, височной левой и правой областями коры) изучали вклад активности 63 ДА-нейронов в формирование СПМ каждого ритма ЭЭГ. Выявлено, что частота ФИА ДА-нейронов ВТ статистически значимо положительно коррелирует с СПМ альфа-ритма (в зависимости от места отведения коэффициент корреляции r составлял от 0.37 до 0.93) и бета-ритма ЭЭГ ($r = 0.37 - 0.88$). Для СПМ дельта-, тета-, гамма-ритмов ЭЭГ не было выявлено преобладания достоверных связей. Вторым этапом исследования явилось изучение изменений активности ДА-нейронов при проведении сеансов звуковой ЭЭГ-ОС. Животному во время такой записи подавался громкий «белый» шум. Компьютерная программа изменяла уровень громкости звукового сигнала в зависимости от значения отношения СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма (первая группа животных) или отношения СПМ бета-ритма к СПМ тета-ритма (вторая группа животных). При увеличении уровня альфа/тета или бета/тета отношения громкость подаваемого звукового сигнала становилась тише. В результате, животное обучалось управлять ритмами собственной ЭЭГ. В контрольной серии уровень громкости звукового сигнала, подаваемый животному, не зависел от мощности ритмов текущей ЭЭГ животного. Показано, что при проведении сеансов ЭЭГ-ОС наблюдалось статистически значимое увеличение отношения СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма до $129.7 \pm 7.3 \%$, относительно контрольных значений, принятых за 100 %, а также увеличение отношения СПМ бета-ритма к СПМ тета-ритма до $130.6 \pm 4.3 \%$. Активность ДА-нейронов ВТ достоверно увеличивалась до $116.3 \pm 5.7 \%$ и $107.9 \pm 2.8 \%$ при проведении альфа/тета и бета/тета тренировок, соответственно. Полученные данные позволяют предположить, что одним из решающих факторов, определяющих эффективность сеансов ЭЭГ-ОС, является создание повышенного уровня ДА в достаточно обширных регионах мозга, что приводит к одновременной модификации состояния больших нейронных объединений, связанных с формированием альфа- и бета-ритмов ЭЭГ.

Ключевые слова: обратная связь по характеристикам ЭЭГ, спектральная плотность мощности ритмов ЭЭГ, дофаминергические нейроны, вентральный тегментум.

ANNOTATION

Fokina Yu.O. Role of cat's dopaminergic neuron activity in forming the effects of neurofeedback sessions – Manuscript.

Thesis for a candidate degree of biological sciences on speciality 03.00.13 – physiology of man and animals – Taurida National University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, 2010.

Using extracellular recording technique for registration of VTA dopaminergic neuron activity and parallel monopolar EEG recording (electrodes were located on the skull bones over frontal, occipital, right and left temporal regions of the cortex) in awake cats it is revealed that the frequency of VTA dopamine neuron activity had a significant positive correlation with spectral power density (SPD) of alpha- and beta-EEG rhythms; besides it is shown that during acoustic neurofeedback sessions directed to ratio increase of SPD of alpha-rhythm to SPD of theta-rhythm in the occipital area, and during the sessions directed to ratio increase of SPD of beta-rhythm to SPD of theta-rhythm in the frontal area, the animals learned to change their SPD of the rhythms in accordance with a volume of a sound feedback signal. This is accompanied by significant changes in SPD of the trained EEG rhythms. Along with this the activity of the investigated VTA dopamine neurons significantly increased.

Key words: neurofeedback, spectral power density of EEG rhythms, dopaminergic neurons, ventral tegmental area.