

Научный журнал.

Основан в 2005 году Научным центром биомедицинских технологий РАМН

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати
Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-21324
09.06.2005г.

Подписной индекс 57995 в Каталоге «Издание органов научно-технической информации» ОАО «Роспечать»

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (редакция — март 2010 года)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Н. Н. Каркищенко,
академик РАН, член-корреспондент РАМН

Г. Д. Капанадзе (д.б.н., зам. главного редактора),
В. Н. Каркищенко (д.м.н., проф., зам. главного редактора),
Л. Х. Казакова (к.б.н.), Ю. С. Макляков (д.м.н., проф.), Е. Л. Матвеев (к.э.н., доц.),
А. Н. Мурашев (д.б.н., проф.), Г. В. Раменская (д.ф.н., проф.), А. О. Ревякин (к.б.н.),
И. В. Сарвилина (д.м.н.), Х. Х. Семёнов (к.б.н.), Н. В. Станкова (к.б.н., ответственный секретарь),
Д. А. Сычев (д.м.н., проф.), Д. Б. Чайванов (к.ф.-м.н.), Е. В. Ших (д.м.н., проф.)

Редакционный совет:

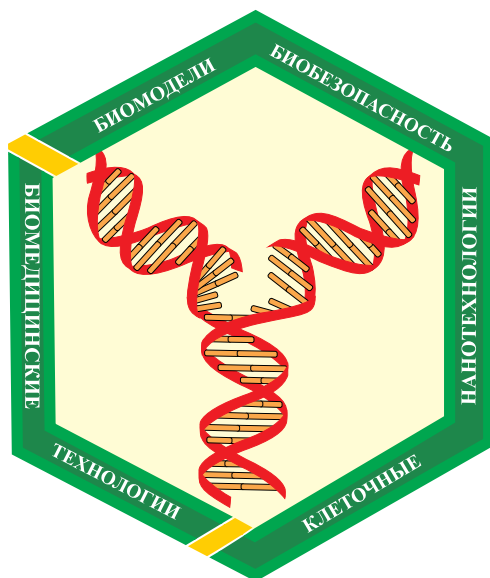
член-корр. РАН и РАМН К. В. Анохин, проф. Е. Е. Ачкасов, prof. Iorgen Backmen (Германия),
акад. РАМН и РАСХН В. А. Быков, проф. Витан Влахов (Болгария), акад. РАМН А. М. Дыгай,
prof. Moineao S.-F. D'Herelle (Канада), акад. РАМН С. И. Колесников, акад. РАМН А. А. Кубатиев,
акад. РАМН В. Г. Кукес, акад. РАН А. И. Мирошников, проф. С. П. Нечипоренко,
акад. РАН и РАМН М. А. Пальцев, акад. РАМН В. И. Петров, акад. РАМН К. В. Судаков,
акад. РАМН В. П. Фисенко, член-корр. РАМН Д. Ф. Хритинин, проф. Б. Д. Цыганков,
акад. РАМН В. Н. Ярыгин

Охраняется Законом Российской Федерации № 5351-1
«Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 года
и иными нормативно-правовыми актами. Воспроизведение
всего издания, а равно его части (частей) без письменного
разрешения издателя влечет ответственность в порядке,
предусмотренном действующим законодательством.

Адрес редакции:

105064, Москва
Малый Казенный пер. 5, стр. 1
scbmt@mail.ru www.scbmt.ru
Тел.: 8 (495) 561-52-64

Отпечатано в типографии «Лин-Интер»
127591, Москва, ул. Дубнинская, д. 83а
Подписано в печать 07.09.2012 г.
Тираж 3 000 экз.





Аппаратное обеспечение физических методов психотерапии

Н.Н. Каркищенко¹, Д.Б. Чайванов²

¹ – ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАМН, Московская область

² – НИЦ «Курчатовский институт», Москва

Контактная информация: академик РАН, член-корр. РАМН

Каркищенко Николай Николаевич niknik2808@yandex.ru,

к.ф.-м.н. Чайванов Дмитрий Борисович chaivanov@yandex.ru

В статье рассмотрены технологии нейромодуляции и их применение в контексте психоанализа.

Ключевые слова: психотерапия, физиотерапия, нейротерапия, нейростимуляция.

Применяемые сегодня методы психотерапии можно условно разделить на фармакологические, физиотерапевтические, психотерапевтические и нейрохирургические методы. Физиотерапевтические методы имеют такие существенные преимущества как возможность пространственной и временной локализации, простота изменения под нужды конкретного пациента, минимальные побочные эффекты, возможность синхронизации с психофизиологическими процессами пациента. В настоящей работе описывается созданный в лаборатории нейростимуляции НИЦ «Курчатовский институт» транскраниальный полимодальный биоуправляемый нейромодулятор, сочетающий в себе все известные методы транскраниальной нейромодуляции с возможностью управления параметрами воздействия по физическим маркерам

психофункционального состояния. Также высказаны некоторые предложения по применению данного прибора в контексте психотерапии.

Для выявления места физических методов психотерапии рассмотрим их в сравнении с прочими методами.

Фармакологические методы оказывают направленное воздействие на биохимические процессы в головном мозге. Они заключаются в фармакологическом лечении, вызывающем длительные изменения биохимии мозга и, как следствие, коррекции когнитивных процессов. Следует подчеркнуть, что характерные времена изменения существенно больше характерных времен когнитивного акта. Можно сказать, что вследствие фармакологических воздействий меняется фон, на котором протекает когнитивный процесс. Наряду с невозможностью времен-

ной локализации воздействия затруднена и пространственная локализация. Такая локализация частично обеспечивается тем, что лекарственные препараты влияют преимущественно на один из биохимических процессов. Однако один и тот же биохимический процесс может обеспечивать различные когнитивные акты. Поэтому необходима локализация и на определенных структурах мозга. Такая локализация, так же как и локализация по времени, не может быть обеспечена фармакологическим воздействием.

Психотерапевтические методы ориентированы, прежде всего, на намерения, мотивы, ментальные стратегии пациента. Такие методы позволяют работать в реальном режиме времени и тем самым корректировать когнитивные процессы, опосредованно влияя и на динамические, пространственно локализованные биохимические процессы. К сожалению, возможности такого влияния в ряде случаев

недостаточны. Кроме того, многие психотерапевтические методы трудно формализовать и воспроизводить.

Нейрохирургические методы, в силу возможных опасных и необратимых последствий, вероятно, вообще не стоит подробно рассматривать в контексте психотерапии.

Физиотерапевтические методы позволяют локально и динамически воздействовать на когнитивные процессы. В основе такого воздействия лежат изменения биохимических процессов под действием различных физических факторов. В любом когнитивном процессе, как правило, одновременно протекает множество когнитивных актов, реализуемых различными участками мозга. По этим причинам физические методы имеют ряд существенных преимуществ перед другими методами (табл. 1).

Следует подчеркнуть, что первой и самой важной задачей при проведении

Таблица 1

Сравнение различных методов психокоррекции

Психофармакология	Психотерапия	Нейрохирургия	Физиотерапия
<ol style="list-style-type: none"> Отсутствие пространственной локализации (действуют на организм человека в целом). Отсутствие временной локализации (время действия существенно превосходит время когнитивного процесса). Многочисленные побочные эффекты. Сложность разработки новых препаратов. 	<ol style="list-style-type: none"> Сложность формализации. Зависимость от субъекта воздействия (психотерапевта). Зависимость от объекта воздействия (пациента). Недостаточная эффективность (сила воздействия). 	<ol style="list-style-type: none"> Высокая смертность пациентов. Возможность тяжелых физиологических побочных эффектов. Необратимость вмешательства. Опасность деградации и распада личности пациента. Высокая вероятность отсутствия ожидаемого результата. Длительная потеря трудоспособности пациента. Высокая стоимость вмешательства. 	<ol style="list-style-type: none"> Возможность временной локализации (возможность воздействия на головной мозг в течение любого сколь угодно короткого промежутка времени). Возможность пространственной локализации (возможность воздействия на заданные структуры мозга). Простота изменения под нужды конкретного пациента (простота изменения алгоритмов воздействия с учетом индивидуальных особенностей пациента) Минимальные побочные эффекты. Возможность синхронизации с психофизиологическими процессами пациента.

психотерапевтической стимуляции является обеспечение безопасности воздействия. Именно это накладывает главные ограничения на применяемые методики.

Проанализируем известные физиотерапевтические методы на предмет эффективности и безопасности воздействия.

Импульсная стимуляция с помощью долгосрочных вживленных электродов в настоящее время является одним из наиболее распространенных способов направленной коррекции структурно-функциональной организации мозга человека [1]. Применение этих весьма травматичных способов оправдано только в случае серьезных патологий и, вероятно, нецелесообразно в контексте психотерапии.

Судорожная электростимуляция предполагает генерацию в нервной ткани токов настолько большой силы, что они вызывают деполяризацию мембраны и потенциал действия. Хотя электросудорожная терапия и используется в психиатрии, наркологии, неврологии, а также исследованиях когнитивных функций [2], возможность применения ее в психотерапии является весьма спорной, поскольку необходимые при судорожной электростимуляции токи многократно больше физиологических.

Частицы с высокой энергией и жесткое излучение даже при невысоких интенсивностях могут вызывать необратимое повреждение тканей мозга и даже спровоцировать образование недоброкачественных опухолей. Поэтому риски применения таких методов в психотерапии, вероятно, нельзя считать оправданными.

Ультразвуковое воздействие на мозг человека рассматривалось, прежде всего, для задачи лечения опухолей [3], направленной лекарственной терапии [4],

уничтожения тромбов [5]. По-видимому, только фокусированный ультразвук может оказывать локализованное воздействие на подкорковые структуры [6]. Сегодня, однако, не проведены достаточно детальные клинические испытания ультразвуковой стимуляции, позволяющие утверждать, что данный тип воздействия вполне безопасен.

Ритмическая электрическая стимуляция, микрополяризация, транскраниальная магнитная стимуляция, ультразвуковая транскраниальная стимуляция, транскраниальный ультрафонофорез в контексте их применимости в психотерапии и психофизиологическом эксперименте были рассмотрены ранее [7, 8]. Приведем сравнительную таблицу этих методов (табл. 2).

Таким образом, при современном уровне развития науки можно говорить о безопасности и эффективности воздействия микрополяризации, ритмической электростимуляции и транскраниальной магнитной стимуляции. Ритмическую электростимуляцию и микрополяризацию можно осуществлять через общие электроды. Поскольку, как было показано [10], радиус электрода, обеспечивающего затекания более 5% тока в мозг, не может быть меньше 12 мм, а расстояние между электродами не может быть меньше их диаметра, нет необходимости создавать прибор более чем с 24 каналами стимуляции. Размер коиллов, стимулирующих головной мозг, не позволяет использовать более четырех каналов транскраниальной магнитной стимуляции одновременно. Биологическое управление может осуществляться по неэлектрическим маркерам психофункционального состояния, поскольку электрические помехи, наводимые электрической и магнитной стимуляцией,

Сводная таблица основных методов, применимых в психофизиотерапии и психофизиологическом эксперименте

Метод стимуляции	Локализация в пространстве	Локализация во времени	Область действия	Апробация в клинике
Микро-поляризация	10-30 мм	30-300 сек	Кора	Высокая
РЭС ¹	50-100 мм	1-60 сек	Кора и подкорковые структуры	Высокая
ТМС ²	30-60 мм	0,01-30 сек	Кора	Высокая
УЗС ³	Вероятно, 3-10 мм	Вероятно, 0,1-30 сек	Подкорковые структуры	Низкая

Примечание: ¹ – ритмическая электростимуляция (воздействие переменным током различной частоты и формы сигнала); ² – транскраниальная магнитная стимуляция; ³ – ультразвуковая стимуляция.

слишком велики и делают невозможным измерения. Измерение электрических маркеров психофункционального состояния (ЭЭГ, ЭКГ и т.д.) возможно сразу после окончания стимуляции.

Особенность применения методов электрической и магнитной стимуляции состоит в том, что, как правило, они используются самостоятельно. Для исследования независимых эффектов воздей-

ствия разных видов электромагнитной стимуляции и эффектов в результате интеграции этих воздействий для создания наиболее эффективных способов коррекции функционального состояния и когнитивных функций был создан уникальный прибор – многоканальный полимодальный динамический нейромодулятор с возможностью реализации биологической обратной связи (рис. 1).



Рис. 1. Прибор нейромодуляции (фото).

Данный прибор имеет следующие технические характеристики:

Технические характеристики блока транскраниальной, динамической, многоканальной электростимуляции:

- Количество каналов стимуляции – 24;
- Максимальная суммарная амплитуда тока каналов – 20 мА;
- Максимальная амплитуда тока канала – 20 мА;
- Полоса спектра генерируемых сигналов – 0-20 кГц;
- Форма сигнала в диапазоне частот пропускания – произвольная.

Генерация сигнала может осуществляться посредством:

- Виртуального синтезатора любого типа;
- Виртуального сэмплера, в том числе гранулярного;
- Произвольной комбинации сэмплеров и синтезаторов;
- Многоканальных эквалайзеров.
- Любая характеристика генерируемого сигнала может по произвольному закону задаваться психофизиологическими параметрами пациента.

Технические характеристики двухканального транскраниального магнитного стимулятора:

- Количество каналов стимуляции – 2;
- Виды индукторов, применяемых для стимуляции, – кольцевой и угловая восьмерка;
- Максимальная амплитуда магнитного поля – 2.5 Тл;
- Максимальная скорость нарастания магнитного поля – 30 Тл./сек.;
- Форма сигнала – однополярный, двухполярный;
- Частота следования генерируемого сигнала может по произвольному закону задаваться психофизиологическими параметрами пациента.

Возможности измерения психофизиологических параметров:

- ЭЭГ – 19 каналов и 2 референта;
- ЭКГ – 7 отведений;
- До 8 полиграфических каналов одновременно.

Управление генерируемыми сигналами может осуществляется в режиме реального времени посредством измеряемых физических маркеров психофункционального состояния пациента и терапевта, перемещения ручек виртуальных приборов на экране монитора, нажатия клавиш пианинной клавиатуры предварительно установленной последовательности (рис. 2).

Функциональная схема разработанного нами нейромодулятора представлена на рис. 3. Прибор состоит из четырех синхронно работающих компьютеров, к которым подключены генераторы сигналов и датчики регистрации физических маркеров физиологических параметров. Оператор может управлять комплексом как посредством обычных компьютерных клавиатур и мышей, так и посредством чувствительной к скорости нажатия пианинной клавиатуры. За счет применения пианинных клавиатур осуществляется динамическое градуальное управление потоком паттернов стимуляции. Прием, запись и динамическая обработка сигналов осуществляется посредством ПК4. К этому компьютеру приходят данные от полиграфических датчиков, электроэнцефалографических датчиков и кнопочного отметчика событий (кнопочный отметчик событий служит для фиксации реакции пациента на события). Данные с ПК4 через платы синхронизации поступают на центральный компьютер – ПК3. Центральный компьютер управляет сценарием модуляции. Параметры такого сценария

могут варьироваться как посредством данных, получаемых от пациента, так и посредством органов управления, находящихся в распоряжении оператора. К таким органам управления, наряду с обычной компьютерной клавиатурой и мышью, относится пианинная клавиатура, подключенная к ПК3 через плату синхронизации. Кроме того, центральный компьютер управляет восьмиканальной акустической системой, двухканальным транскраниальным магнитным стимулятором и двумя свободными каналами, к которым могут подключаться произвольные приборы стимуляции – например, фотовспышка и кинестетические стимуляторы. Управляющие сигналы с центрального компьютера через плату синхронизации поступают на ПК1 и ПК2. На этих компьютерах установлены виртуальные синтезаторы сигналов. Параметры сигналов этих синтезаторов задаются центральным компьютером ПК3. Каждый из компьютеров (ПК1 и ПК2)

синтезируют сигналы по двенадцати каналам. Данные цифровые сигналы, проходя через два параллельно работающих цифроаналоговых преобразователя, и управляют работой 24-канального генератора тока – электростимулятора.

В качестве операционной системы, установленной на компьютерах, выбрана наиболее устойчивая на момент создания прибора система Windows XP. Для динамического управления параметрами стимуляции используется виртуальная музыкальная студия CUBASE, для синтеза сигналов используется виртуальный синтезатор РЕАКТОР и, наконец, для записи и передачи физических маркеров психофункционального состояния применен программно-аппаратный комплекс ЭНЦЕФАЛАН-РЕАКОР.

Благодаря универсальности воздействия и гибкости изменения алгоритмов нейромодулятор может быть полезным инструментом в клинических испытаниях новых методик нейростимуляции.

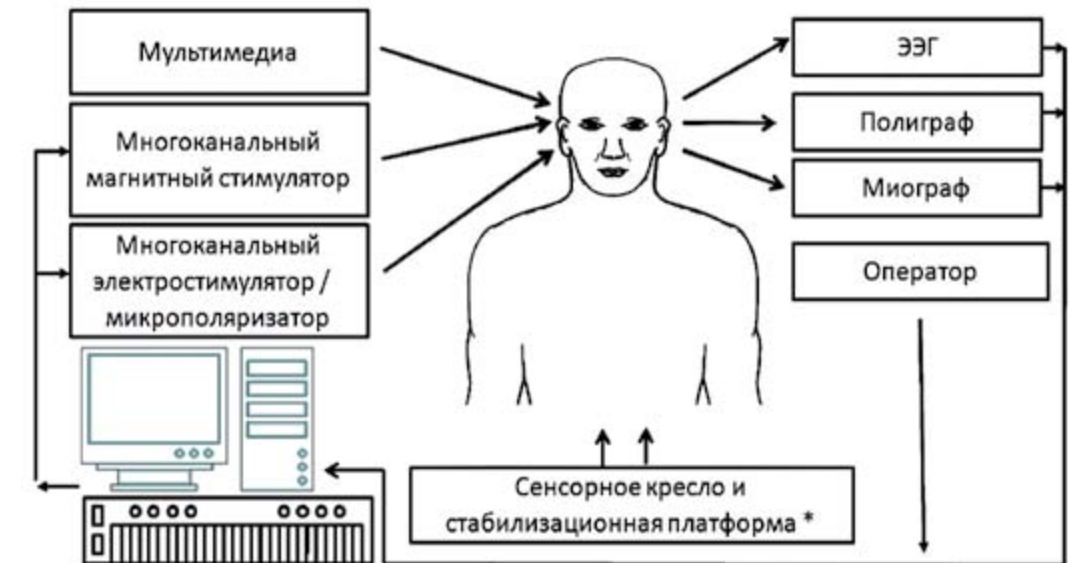


Рис. 2. Функциональная схема управления нейромодуляцией (* – оборудование планируется к закупке в 2012 г.).

Рассмотрим для иллюстрации перспективы его применения в контексте классической психодинамической терапии.

Одной из основных техник классического психоанализа является техника свободных ассоциаций. Целью этой техники является вербальное проявление импульсов Ид через блокаду Эго. Иногда импульсы Ид прорываются через контроль Эго, что выражается в символах сна, оговорках, неврозах. Техника свободных ассоциаций направлена на исследование импульсов Ид, на воспроизведение событий из прошлого посредством регрессии и перемещения по следу актуального переживания. Оживляя инфантильные конфликты, пациент и аналитик исследуют путь, которым их ведут свободные ассоциации. Полное оживление инфантильных конфликтов затруднено тем, что мозг взрослого человека анатомически и функционально отличается от мозга ребенка. Таким образом, естественно предположить, что возрастная регрессия, совмещенная с частичным усыплением пациента, может дать необходимый эффект. Торможение фронтальной коры и третьичных зон обоих полушарий посредством транскраниальной микрополяризации и преимущественная модуляция медленных ритмов посредством транскраниальной магнитной стимуляции позволит осуществить возрастную регрессию [7]. Электросон с контролируемой по фотоплетизмограмме и датчикам дыхания амплитуде стимулирования позволит поддерживать заданный уровень бодрствования пациента [9].

Другой важной техникой психоанализа является техника преодоления сопротивлений и, в частности, сопротивления Суперэго, возникающего из бессознательного чувства вины и необходимости наказания. Важным механизмом форми-

рования Суперэго, включая его патологические проявления, является идентификация, т.е. включение черт другого человека в свое Я, происходящее обычно в детском возрасте. Поскольку анализу обычно подвергается взрослая личность, работа с Суперэго, сформировавшимся в детском возрасте, затруднена тем, что анатомически и функционально мозг взрослого человека существенно отличается от мозга ребенка. Описанная выше методика возрастной регрессии может оказаться полезной и в решении этой задачи.

Сопротивление Ид также часто формируется в раннем возрасте, когда слабое инфантильное Эго еще не в силах сублимировать удовлетворение потребностей Ид в социально приемлемые формы. Для выявления механизмов подобного сопротивления представляется полезной возрастная регрессия с усилением Ид и ослаблением Эго. Напротив, для преодоления сопротивления и инсайта необходимо усиление Эго, осознающего ослабленные импульсы Ид. В целом, поскольку замена Ид на Эго является ключевой целью психоанализа, усиление Эго с помощью стимуляции фронтальной коры левого полушария и третьичных зон обоих полушарий посредством транскраниальной микрополяризации и транскраниальной магнитной стимуляции [7] может рекомендоваться как физиотерапевтический инструмент психоанализа.

Для установки стимуляторов над заданными структурами мозга и расчета токов при микрополяризации можно использовать разработанные нами ранее методики [10, 11].

В заключении следует подчеркнуть, что данная методика требует обязательной экспериментальной апробации и уточнения. Целью настоящей публика-

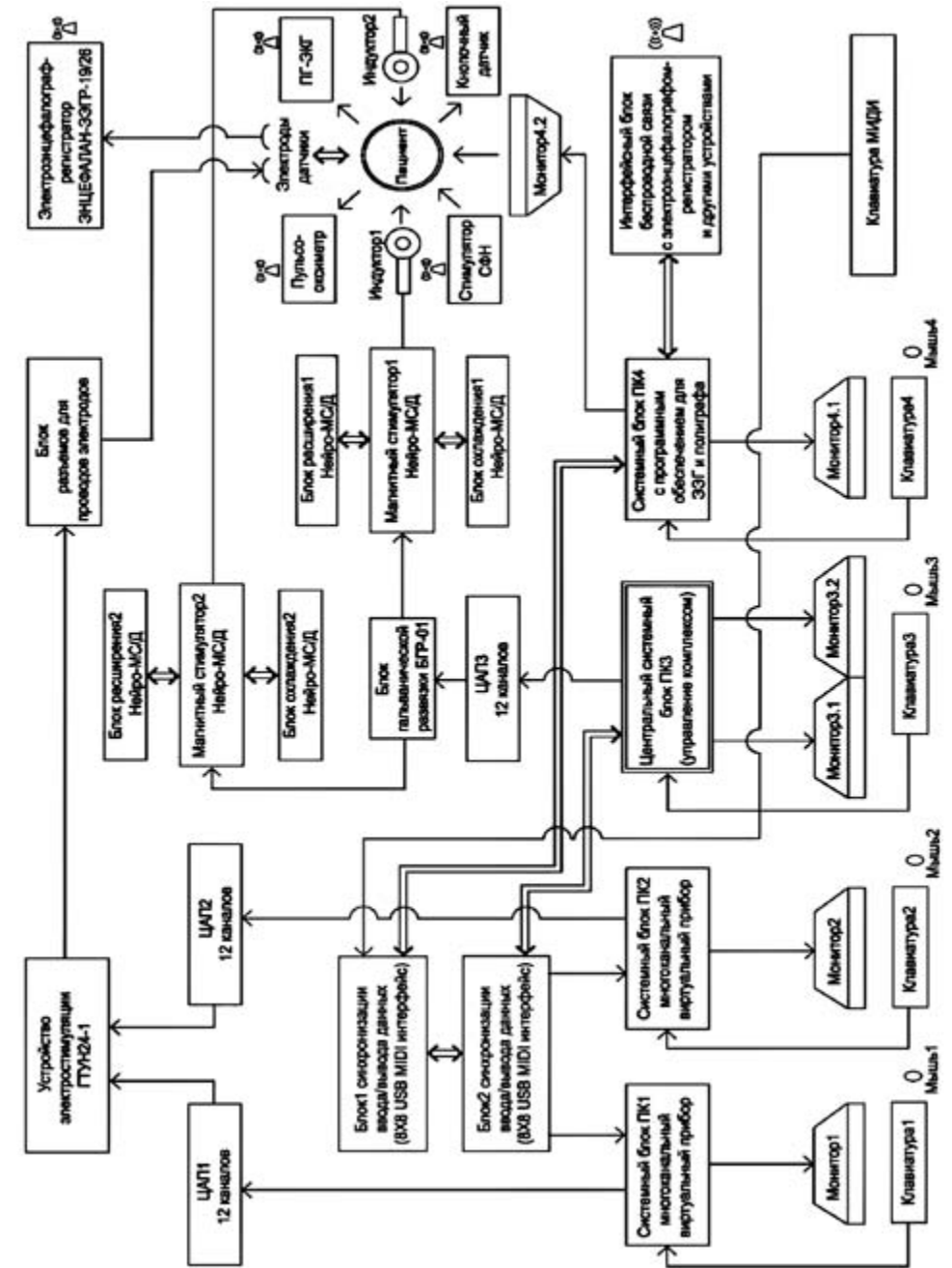


Рис. 3. Функциональная схема нейромодулятора.

ции является приглашение к сотрудничеству психотерапевтов и физиотерапевтов для клинической апробации высказанных выше гипотез на нашей экспериментальной базе.

Список литературы

1. *Бехтерева Н.П., Анничков А.Д., Гурчин Ф.А., Дамбинова С.А., Илюхина В.А. и др.* Лечебная электрическая стимуляция мозга и нервов человека / под ред. Н.П. Бехтеревой.-М.: АСТ; СПб.: Сова; Владимир: ВКТ. 2008. 464 с.
2. *Нельсон А.И.* Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии // М., БИНОМ. 2010.
3. *Fry F.J.* Transkull transmission of an intense focused ultrasonic beam // *Ultrasound. Med. Biol.* 1977; 3:179-184.
4. *Hynynen K., McDannold N., Vykhodtseva N., Jolesz F.A.* Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits // *Radiology* 2001; 220:640-646. [PubMed: 11526261].
5. *Behrens S., Spengos K., Daffertshofer M., Schroeck H., Dempfle C.E., Hennerici M.* Transcranialultrasound-improved thrombolysis: diagnostic vs. therapeutic ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 2001; 27:1683-1689. [PubMed: 11839413].
6. *Гаврилов Л.Р., Цирюльников Е.М.* Фокусированный ультразвук в физиологии и медицине // Л.: Наука. 1980.
7. *Чудина Ю.А., Чайванов Д.Б.* Применение нейростимуляции для коррекции особенностей личности в процессе транзактного анализа // «Вестник РУДН». 2011. № 4. Серия «Психология, педагогика».
8. *Чайванов Д.Б., Чудина Ю.А.* Нейромодулятор как инструмент психофизиотерапии. “Инновационные технологии в медицине”, 26-28 октября 2011 г. Санкт-Петербург.
9. *Чайванов Д.Б., Чудина Ю.А.* Применение биоуправляемого электросна для поддержания оптимального возбуждения головного мозга человека при обучении эффективным когнитивным стратегиям «Высшая школа: опыт, проблемы, перспективы», 19-20 апреля 2011 г. РУДН.
10. *Чайванов Д.Б., Каркищенко Н.Н.* Математическая модель биофизических процессов при транскраниальной микрополяризации // *Биомедицина*. 2011. № 3.
11. *Варманов А.А., Варманов А.В., Каркищенко Н.Н., Чайванов Д.Б.* Локализация проекции полей Бродмана коры головного мозга человека на поверхность скальпа // *Биомедицина*. 2011. № 3.

Hardware of physical methods of psychotherapy

N.N. Karkishchenko, D.B. Chayvanov

In article technologies of neuromodulation and its application in the context of psychoanalyses are consider.

Key words: psychotherapy, physiotherapy, neurotherapy, neurostimulation.



РЕЛЕВАНТНОЕ И АЛЬТЕРНАТИВНОЕ БИМОДЕЛИРОВАНИЕ

Оценка эффективности антибиотиков и бактериофагов альтернативными методами

Н.Н. Каркищенко, Л.Ю. Завальский

ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАМН, Московская область

Контактная информация: академик РАРАН, член-корр. РАМН
Николай Николаевич Каркищенко niknik2808@yandex.ru

В статье обсуждаются некоторые альтернативные способы биологического моделирования, в частности – способы определения активности антибиотиков и специфических бактериофагов в сравнении с традиционными методами лекарственной диагностики. Внедрение в практику новых методов имеет целью ускорение диагностики – минуты и часы против суток для принятой доклинической и клинической лабораторной практики.

Ключевые слова: антибиотики, бактериофаги, фаги, рост, движение, взаимодействие клеток, хемотаксис, тензор и анизотропия поляризуемости клеток, электрооптика.

Традиционные лабораторные методы изучения антибиотиков и бактериофагов включают:

- посев клеток на агаризованную среду, содержащую антибиотик;
- спот-тестирование фагового образца на бактериальном газоне;
- факт образования и размер выросших на газоне колоний;
- время определения – сутки.

В результате этих измерений получается интегральная характеристика – размер колоний, образовавшихся в результате гетеротрофного взаимодействия на границе субстрат-клетка.

В основу одного из альтернативных способов оценки эффективности антибиотиков и бактериофагов положено подавление хемотаксической активности бактериальных клеток антибиотиками и бактериофагами. Регистрируемыми величинами являются:

- смещение фронта бактериальной популяции в случае неметаболизируемого субстрата;
- скорость распространения фронта бактериальной популяции в случае неметаболизируемого субстрата;
- смещение мигрирующей полосы бактерий в случае метаболизируемого субстрата;
- скорость мигрирующей полосы бактерий в случае метаболизируемого субстрата;
- спектр: число, ширина (с учетом дисперсии) и площадь мигрирующих полос – количественно выражающий пространственное распределение концентрации бактерий в полосах;
- максимальная концентрация бактерий в полосах;
- интегральный параметр хемотаксиса, выражающий общее количество мигрировавших через границу клеток в результате хемотаксиса.