

РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА ЖИВОТНЫХ НА ИМПЛАНТАТЫ РАЗЛИЧНОГО ТИПА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ

ANIMALS' BRAIN ELECTRICAL ACTIVITY REACTIONS TO VARIOUS TYPES OF IMPLANTS USED TO REPLACE DEFECTS IN THE DURA MATER

Харченко А.В. Kharchenko A.V.
Цветовский С.Б. Tsvetovsky S.B.
Филипенко М.Л. Filipenko M.L.
Фоменко В.В. Fomenko V.V.
Юзов Д.А. Yuzov D.A.
Ступак В.В. Stupak V.V.

ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна»
Минздрава России,

Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт химической биологии и фундаментальной
медицины Сибирского отделения Российской академии наук,

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии
им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук,

г. Новосибирск, Россия

Novosibirsk Research Institute of Traumatology
and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan,

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine
of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,

Novosibirsk Institute of Organic Chemistry
named after N.N. Vorozhtsov of Siberian Branch
of Russian Academy of Sciences,

Novosibirsk, Russia

В настоящее время не существует идеальных трансплантатов для закрытия дефектов твердой мозговой оболочки, возникающих у больных при хирургическом лечении черепно-мозговой травмы и другой нейрохирургической патологии. Все они имеют ряд недостатков, иногда существенных. Поэтому поиск новых материалов является актуальной проблемой нейрохирургии.

Цель исследования – на основании регистрации и анализа электроэнцефалограммы у животных изучить функциональное состояние головного мозга в различные сроки после операции при использовании имплантатов из различных материалов для закрытия дефекта твердой мозговой оболочки.

Материалы и методы. В данной работе на основе анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у 55 животных (крыс) изучено функциональное состояние головного мозга при использовании бактериальной наноцеллюлозы, бактериальной наноцеллюлозы, пропитанной Новохизолем™ и ванкомицином, лиопланта и дурапатча. Использовался спектральный анализ ЭЭГ, рассматривались соотношения мощности различных ритмов, имеющихся в составе ЭЭГ и определяющих ее структуру. С этой целью регистрировалась и сопоставлялась ЭЭГ-активность оперированного и интактного полушарий при отведениях «лоб-затылок». Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью игольчатых электродов, изготовленных из инъекционных игл, устанавливаемых перед записью на наркотизированном животном. Для записи и количественного анализа ЭЭГ использовался аппаратно-программный комплекс «Мицар ЭЭГ-03/35-201».

Currently, there are no ideal grafts for closing defects of the dura mater arising in patients during the surgical treatment of traumatic brain injury and other neurosurgical pathology. All of them have a number of, sometimes significant, disadvantages. Therefore, the search for new materials is an urgent problem in neurosurgery.

Objective – to study the functional state of the brain in animals when using implants made of various materials to close the dura mater defect, based on the registration and analysis of EEG.

Materials and methods. In this work, based on EEG analysis in 55 animals (rats), we studied the functional state of the brain using bacterial nanocellulose, bacterial nanocellulose impregnated with Novokhizol™ and vancomycin, Lyoplant™ and Durapatch™. Spectral analysis of the EEG was used, the ratios of the power of various rhythms present in the EEG composition and determining its structure were considered. For this purpose, the EEG activity of the operated and intact hemispheres had been recorded and compared with the "forehead-occiput" leads. EEG recording was carried out using needle electrodes made of injection needles installed on an anesthetized animal before recording. For recording and quantitative analysis of EEG, the hardware-software complex "Mizar EEG-03/35-201" was used.

Для цитирования: Харченко А.В., Цветовский С.Б., Филипенко М.Л., Фоменко В.В., Ступак В.В. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА ЖИВОТНЫХ НА ИМПЛАНТАТЫ РАЗЛИЧНОГО ТИПА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ // ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2022. № 1, С. 72-83.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/329>

DOI: 10.24412/1819-1495-2022-1-72-83

Результаты. На всех сроках наблюдения показатели ЭЭГ-активности в диапазонах частот, наименее зависимых от влияния наркоза и дыхательной ритмики, у групп животных с различными типами пластического материала статистически не различались. Ни в одном случае не наблюдалось судорожной ЭЭГ-активности, как и поведенческих судорог в промежутках между этапами регистрации нейрофизиологических показателей состояния головного мозга.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что влияние на электрическую активность коры головного мозга животных предложенных нами материалов для пластики твердой мозговой оболочки не отличается принципиально от влияния трансплантатов, используемых в клинической практике.

Ключевые слова: трансплантаты для пластики дефектов твердой мозговой оболочки; ЭЭГ; эпилепсия.

Results. It was found that at all periods of observation, the indicators of EEG activity in the frequency ranges least dependent on the effect of anesthesia and respiratory rhythm in animals' groups with different types of graft's material did not differ statistically. There were no cases where convulsive EEG activity observed, as well as behavioral seizures in the intervals between the stages of registration of neurophysiological indicators of the state of the brain.

Conclusion. The effect on the electrical activity of the cerebral cortex of animals between materials proposed by us for the repair of dura mater does not differ fundamentally from the effect of grafts used in clinical practice.

Key words: grafts for plastics of defects of the dura mater; EEG; epilepsy.

В настоящее время в нейрохирургии остается актуальной проблема выбора наилучшего материала для пластики твердой мозговой оболочки, который удовлетворял бы требованиям к отсутствию на него иммунологической или воспалительной, токсической реакции, был бы прочным, обеспечивая герметичное ее закрытие, не обладал нейротоксичностью, канцерогенностью и не создавал бы условий для передачи вирусных и прионных инфекций [1, 2].

Гнойно-воспалительные процессы в оболочках и ткани головного мозга нередко возникают после оперативных вмешательств на мозге в основном при тяжелой черепно-мозговой травме, являясь следствием негерметичного закрытия твердой мозговой оболочки [3, 4]. Они являются тяжелыми осложнениями, которые могут привести впоследствии не только к тяжелым клиническим проявлениям, развитию эпилептиформных, но и к смерти больного. В связи с этим изоляция полости черепа от внешней среды путем герметичного закрытия твердой мозговой оболочки является чрезвычайно важной задачей для нейрохирургов [5-7].

Для этого в клинической практике используются различные пластические материалы. Разработка подобных перспективных материалов на первых этапах требует изучения воздействия их на функциональное состояние коры головного мозга животных для исключения их токсического (эпилептогенного) воздействия. Классификация ПАЕ [8] подразделяет судорожные припадки на фокальные, или парциальные, исходящие из одного

полушария, и генерализованные, при которых электрическая судорожная активность инициируется в обоих полушариях. Для оценки функционального состояния мозга животных, подвергшихся в эксперименте пластике твердой мозговой оболочки, наряду с визуальными наблюдениями за их поведением, неврологическим статусом, целесообразно применение инструментальных количественных методов.

Для выяснения вопроса о том, какое влияние на функциональное состояние мозга могут оказывать различные материалы в качестве имплантатов, замещающих дефекты твердой мозговой оболочки, нами использовался контроль электрической активности головного мозга в различные сроки после операции (регистрация и анализ электроэнцефалограммы (ЭЭГ)). Работы, характеризующие влияние различных типов имплантатов, используемых в клинической практике, и перспективных материалов в качестве их заменителей на электрофизиологическую активность мозга животных и проявление эпилепсии, в настоящее время в литературе отсутствуют.

Регистрация ЭЭГ у животных в последнее время применяется в некоторых ветеринарных клиниках для выявления электрофизиологических признаков судорог, эпилепсии и другие виды пароксизмов. В клинической практике она широко используется в оценке степени тяжести нарушений и динамики восстановления функции головного мозга после перенесенной травмы и дисциркуляторных изменений [9].

В литературе данные об использовании записи ЭЭГ для регистра-

ции явлений эпилепсии у животных представлены почти исключительно исследованиями на собаках [10, 11], редки сообщения о регистрации ЭЭГ у кошек [12] и очень редки — у кроликов [13]. Имеется описание результатов регистрации ЭЭГ у лабораторных животных (крыс), осуществлявшейся, например, для выявления признаков интоксикации мозга при вдыхании паров ртути [14]. При этом проводятся такие исследования в условиях седации или наркотизации, без которой, в частности, невозможно обеспечить запись ЭЭГ без артефактов, вызванных мышечной активностью, движениями животного.

Цель исследования — на основании регистрации и анализа ЭЭГ у животных изучить функциональное состояние головного мозга при использовании имплантатов из различных материалов для закрытия дефекта твердой мозговой оболочки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведены эксперименты на 55 животных, представленных самцами крыс «Вистар», возрастом 3 месяца, весом 200-250 граммов, разделенных на 6 групп. В зависимости от используемого имплантата для замещения дефекта твердой мозговой оболочки сформированы 4 экспериментальные группы (№№ 3-6). Две группы явились контрольными: № 1 — не оперированные и № 2 — оперированные без использования имплантата (табл.).

В каждой группе всем животным в динамике проводилась запись ЭЭГ на всех этапах эксперимента: на 7-е, 14-е сутки, через 1, 6 и

12 месяцев с момента проведения операции. Исключение составила лишь группа неоперированных — для этих крыс запись производилась лишь один раз. К последним этапам наблюдений 8 животных по разным причинам выбыли из эксперимента. Всего на всех этапах с учетом выбывших животных проведено 240 нейрофизиологических исследований.

Содержание животных и все экспериментальные процедуры проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1986 г.), Директивой 2010/63 / ЕС Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2010 года о защите животных, используемых в научных целях. Экспериментальное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Новосибирский НИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России (протокол № 094/17-1 от 08.12.2017).

Используемые имплантаты

В настоящее время идеальных трансплантатов для пластики дефектов твердой мозговой оболочки не существует, хотя экспериментальные исследования, в том числе работы по поиску материалов, наилучшим образом соответствующих комплексу требований, начаты уже достаточно давно [15]. В связи с этим нами предложены для этих целей два материала: 1) бактериальная nanoцеллюлоза (БНЦ) и 2) композит, состоящий из БНЦ + новохизоль™ + ванкомицин.

Нативную БНЦ получали путем стандартного культивирования в среде штамма бактерии *Komagataeibacter xylinus* JCM 7644 в институте «Химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН» [16]. Образцы БНЦ + новохизоль™ + ванкомицин были приготовлены в специальных условиях. Нативная БНЦ, выращенная в институте «Химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», была передана в институт «Органической химии им. Воровцова СО РАН» для обработки Новохизолем™ (зарегистрированная международная торго-

вая марка Новохизол № 1540749, U.S. Patent and Trademark Office 178 No. 6297647). Два других материала широко используются в клинической нейрохирургической практике: 1) Lyoplant®, В. Braun, Melsungen, Германия — коллагеновый 2-компонентный материал. Первый слой состоит из высокочистого коллагена из перикард крупного рогатого скота. Прочное соединение и изготовление самих материалов достигается с помощью очень щадящего процесса лиофилизации (сублимационной сушки), и при этом два слоя химически не сшиты. Второй слой состоит из коллагена высокой чистоты, который получают из расщепленной кожи крупного рогатого скота. Рунная и губчатая структура этого слоя позволяет имплантату надежно прилегать к твердой мозговой оболочке, окружающей дефект [17]; 2) Ethisorb Dura Patch (дуропатч) фирмы Codman — полностью синтетический рассасывающийся материал, стерилизованный оксидом этилена. Ethisorb Dura Patch состоит из полиглактина 910 и полидиоксанона. Рассасывающаяся пористая структура, напоминающая лист, обеспечивающий постепенную интеграцию имплантата за счет новообразованного фиброзного материала. Необходимо следить за тем, чтобы гладкая сторона была ориентирована в сторону коры головного мозга или поверхности спинного мозга. Дуропатч перед пластикой смачивают в физиологическом растворе [18].

Животные размещались в условиях вивария. В помещении вивария они находились при постоянной температуре (23 °С) и относительной влажности 60 % с фиксированным 12-часовым циклом свет/темнота и свободным доступом к пище и воде.

Методика наркоза

Для проведения оперативно-го вмешательства использовался 2-компонентный наркоз: телазол 100 мг, состоящий из тилатамина 50 мг и золазепам 50 мг, разведенный на 5 мл физраствора, и ксил, расфасованный во флаконы по 50 мл (ксилазин фирмы Interchemie). Для проведения анестезии из фла-

кона инсулиновым шприцом брали 0,1 мл раствора телазола и к нему добавляли 0,3 мл раствора ксила. Смесь телазола и ксила разводили 0,6 мл физиологического раствора. Из полученного 1 мл объема 2-компонентного раствора лекарств каждой крысе подкожно вводилось 0,3 мл до наступления полного наркоза с сохранением витальных функций (дыхание, сердцебиение, температура и артериальное давление). Данная анестезия давала возможность полноценно осуществить эксперимент и провести оперативное вмешательство.

Методика проведения операции

После наступления глубокого сна выбривали и обрабатывали спиртовым раствором поле хирургического вмешательства. Разрез мягких тканей выполняли на своде черепа по средней линии длиной 3,5-4 см, с продолжением на левую височную область. Далее выполняли скелетирование лобной, теменной и височной костей слева с откидыванием кожно-мышечного лоскута к основанию черепа. При помощи высокооборотной дрели с наборами лепестковых фрез в левой теменной и лобной кости с использованием увеличения 4,4 формировали трепанационное окно размером 1,5 × 1,5 см, после чего, пересекая твердую мозговую оболочку диаметром 1 см, образовывали в ней дефект. Используя различные типы имплантатов размером 1,5 × 1,5 см, имеющийся дефект твердой мозговой оболочки закрывали внахлест с захватом краев костного дефекта. Осуществляли гемостаз, производили послойное закрытие раны. Кожу ушивали внутрикожным швом синтетической рассасывающейся нитью 5/0. Накладывали асептическую повязку. После выполненных хирургических вмешательств животных наблюдали в условиях вивария. У всех животных оперировалось только левое полушарие. В контрольной группе, где имплантат не использовали, осуществляли только трепанацию в левой теменной области без вскрытия твердой мозговой оболочки.

Вывод животных из эксперимента по окончании последнего этапа наблюдения для данной группы

производили путем внутривенного введения летальной дозы тиопентала натрия

Методика исследования электрической активности головного мозга

В литературе имеются различные данные о действии анестетиков на электрическую активность мозга, есть, в том числе, данные о свойствах определенных анестетиков провоцировать судорожную активность, однако преобладают сведения о противосудорожном действии анестезии. Поэтому нами использовался анализ соотношения мощности различных ритмов, имеющих в составе ЭЭГ и определяющих ее структуру, то есть спектральный анализ ЭЭГ. С этой целью регистрировалась и сопоставлялась ЭЭГ-активность оперированного (левого) и интактного (правого) полушарий при отведениях «лоб-затылок». Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью игольчатых электродов, изготовленных из инъекционных игл, устанавливаемых перед записью на наркотизированном животном. Для записи и количественного анализа ЭЭГ использовался аппаратно-программный комплекс «Мицар ЭЭГ-03/35-201».

Анализируются отрезки записи ЭЭГ, заведомо достаточные по длительности для осуществления спектрального анализа, по 18-22 сек. В течение этих записей ЭЭГ оставались стационарными, без видимых всплесков, пароксизмов. Лишь редко, при длительной записи ЭЭГ по мере ослабления действия наркоза, регистрировались одиночные высокоамплитудные отклонения, определенно являющиеся артефактами, обусловленными возникновением движений.

В целом в ЭЭГ-активности как левого, так и правого полушария в основном преобладала медленноволновая ритмика, соответствующая дельта-диапазону в ЭЭГ людей, которая может определяться наркозом и содержать артефакты дыхательной периодики. Регистрируются также более «физиологичные» составляющие ЭЭГ-активности в тета, альфа и бета диапазонах. Рассматривались соотношения активности в этих частотных диа-

пазонах с регистрируемой медленноволновой ритмикой, для чего определялись отношения мощности дельта-диапазона к суммарной мощности активности в диапазонах тета, альфа и бета (коэффициенты Д/ТАБ). Для оценки возможных различий взаимодействия имплантатов из разных материалов с тканью мозга в разные сроки после оперативного вмешательства рассматривалась динамика активности в этих диапазонах, различия этой активности в оперированном и интактном полушариях.

Статистические методы

Исследовались непрерывные показатели, дескриптивные характеристики которых представлены в виде медиана [первый квартиль; третий квартиль]. Проверка нормальности критерием Шапиро-Уилка и однородности дисперсий F-критерием Фишера в сравниваемых группах выявила менее 5 % нормально распределенных и гомоскедантических показателей, поэтому для сравнения динамики в группах использовался параметрический критерий Вилкоксона, сравнение между группами проводилось непараметрическим U-критерием Манна-Уитни, производился расчет смещения распределений (в таблицах обозначено как различие) с построением 95%-го доверительного интервала. Коррекция ошибки множественного сравнения рассчитывалась методом Бенджамини-Хохберга.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$.

Статистические расчеты проводились в программе RStudio (версии 1.1.463 – © 2009-2018 RStudio, Inc., USA) на языке R (Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Неоперированные животные, группа № 1

У неоперированных животных межполушарные различия суммарной мощности ритмов тета, альфа, бета практически отсутствовали, отношение их количественных оценок для левого и правого полу-

шария составило 0,96. Немного больше различалась выраженность дельта (Д) ритма, отношение левого и правого полушарий было равно 1,08. В целом количественные оценки суммарной мощности активности в диапазонах тета, альфа и бета (ТАБ) (медианные по группе значения) были высокими: 1594 мкВ² для левого полушария и 1669 мкВ² для правого (значимой разницы нет), отношения Д/ТАБ соответственно 1,41 и 1,38.

Прооперированные, без имплантата, группа № 2

На 7-е сутки после операции (первый этап исследования) у животных этой группы зарегистрированы наиболее высокие значения мощности ритмов ЭЭГ в диапазонах тета, альфа и бета (ТАБ), а также в медленноволновом диапазоне. При этом в оперированном левом полушарии суммарная мощность ритмов ТАБ-диапазона была меньше, чем в правом «интактном», соотношение оценок для левого и правого полушария равно 0,73. Ниже в левом полушарии была и активность в дельта-диапазоне, соотношение 0,78. В целом в ЭЭГ-активности как левого, так и правого полушария на этом этапе преобладала медленноволновая ритмика, соответствующая дельта-диапазону в ЭЭГ людей, которая может определяться наркозом и содержать артефакты дыхательной периодики. Зарегистрирована намного более высокая мощность активности в диапазоне дельта, чем у наркотизированных неоперированных животных, – в 2,6 раза для левого полушария и в 3,1 в правом. Отношения Д/ТАБ были высокими (3,04 в левом и 3,13 в правом полушарии). На 14-е сутки (второй) и через месяц (третий этап исследования) показатели для диапазонов ТАБ существенно не изменились, медленноволновая же активность значительно уменьшилась – в 2,6 раза, уменьшились соотношения Д/ТАБ (1,1 и 1,4 соответственно). Через полгода (четвертый этап) показатели активности в диапазонах ТАБ у животных этой группы мало отличались от зарегистрированных через месяц, но наблюдалась тенденция к увеличению соотношения

Д/ТАБ (различия недостоверны). Спустя год (пятый этап) отмечено небольшое увеличение суммарной активности ТАБ в левом полушарии, при этом увеличилась и медленноволновая составляющая, и отношение Д/ТАБ (рис. 1).

В послеоперационном периоде не наблюдалось снижения суммарной ЭЭГ-активности в диапазонах ТАБ, характеризующие эту активность были даже несколько выше, чем у неоперированных, хотя различия недостоверны. В отличие от неоперированных в этой группе было более выраженным доминирование медленноволновой ритмики, среднее отношение Д/ТАБ для левого и правого полушарий составляло соответственно 3,04 и 3,13, у неоперированных – 1,43 и 1,36, отличия достоверны: $p = 0,03$. Через две недели после операции мощность

медленноволновой составляющей ЭЭГ активности уменьшилась, отношения Д/ТАБ стали практически равны таковым у неоперированных (1,44 и 1,5).

Оперированные с дуропатч, группа № 3

В целом амплитудные показатели ЭЭГ-активности, общая мощность всех ритмов при первом наблюдении на 7-е сутки была ниже, чем у прооперированных без установки имплантата ($p = 0,002$), на 14-е сутки существенно выше, чем при первом наблюдении – в 4,2 раза для левого полушария ($p = 0,029$), в 3,76 раза для правого полушария ($p = 0,006$). Латеральные различия суммарной мощности физиологических ритмов ТАБ на первых двух этапах наблюдения практически отсутствовали, через месяц же от-

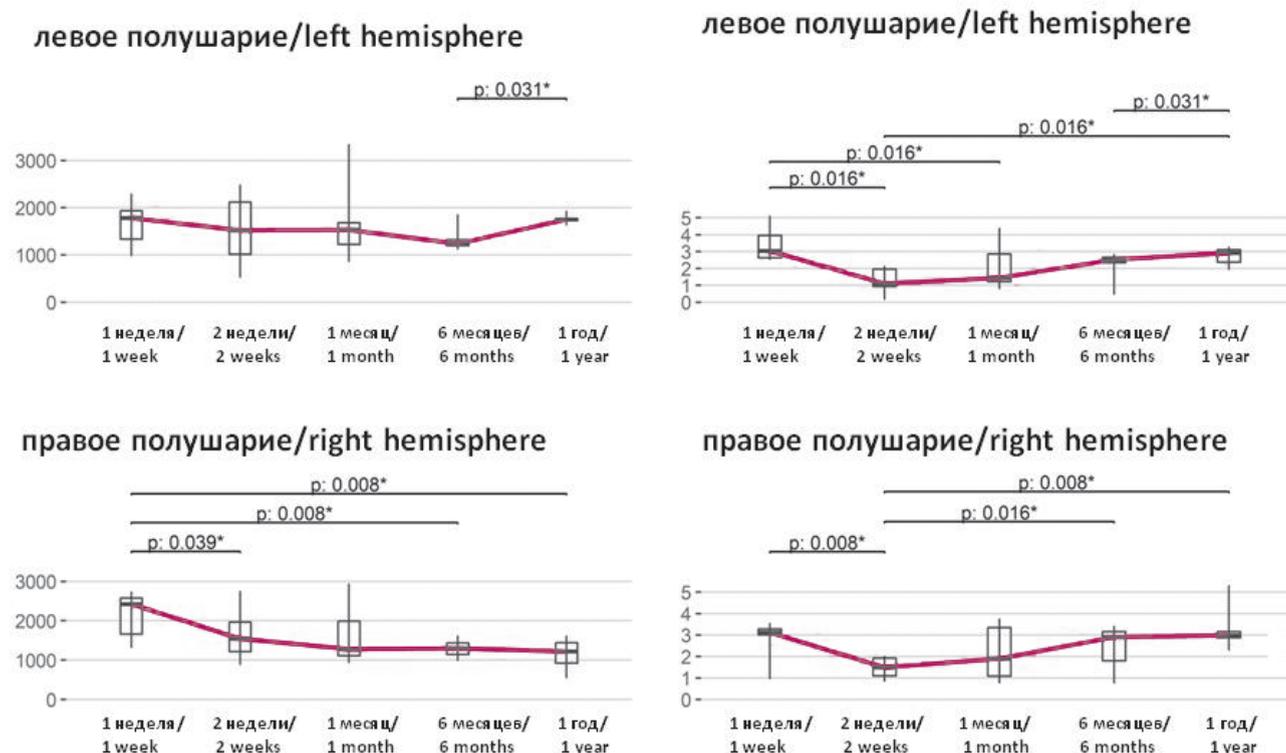
мечена выраженная тенденция к более высокой мощности этого спектрального диапазона в левом полушарии. В отличие от группы без импланта, здесь не отмечено уменьшения к 14-му дню вклада активности в медленноволновом диапазоне, не столь выраженным было уменьшение по сравнению с первым этапом отношений Д/ТАБ. При этом и на 7-е, и на 14-е сутки отношение мощности медленной ритмики, соответствующей дельта-диапазону, к суммарной мощности физиологических ритмов ТАБ в левом полушарии немного выше, т. е. отмечена тенденция к большей выраженности в оперированном полушарии медленноволновой активности. Соотношение мощностей ритмов изменилось «в пользу» ТАБ через месяц, в конце срока наблюдения; через год снова несколько

Рисунок 1

Динамика мощности ЭЭГ активности в суммарном диапазоне тета, альфа и бета и отношения дельта/тета, альфа и бета у экспериментальных животных на этапах исследования в группе без импланта

Figure 1

Dynamics of the power of EEG activity in the total range of theta, alpha and beta and the ratio of delta/theta, alpha and beta in experimental animals at the stages of the study in the group without an implant



Примечание: а – по вертикали значение мощности ЭЭГ активности в диапазоне тета, альфа и бета мкв²; б – отношение дельта/тета, альфа и бета. Горизонтальные линии на графиках отображают значимые различия между значениями, полученными на разных этапах обследования.

Note: a – vertical value of EEG activity power in the range of theta, alpha and beta μv^2 ; b – the ratio delta/theta, alpha and beta. Horizontal lines on the graphs show significant differences between the values obtained at different stages of the survey.

«ухудшилось», поскольку при увеличении мощности диапазона ТАБ одновременно увеличена и мощность дельта-диапазона (рис. 2).

Оперированные с бактериальной наноцеллозой, группа № 4

Общая мощность всех ритмов при первом наблюдении на 7-е сутки была ниже, чем у прооперированных без установки имплантата ($p = 0,001$), на 14-е сутки выше, чем на первом этапе наблюдений, медианные значения различаются примерно в 2 раза ($p = 0,008$).

На 7-е сутки в оперированном левом полушарии ЭЭГ-активность несколько ниже, чем в интактном правом. Медленноволновая ритмика превалирует в обоих полушариях, в большей степени в левом, соотношение Д/ТАБ в левом полушарии выше – 2,96, в правом – 1,98.

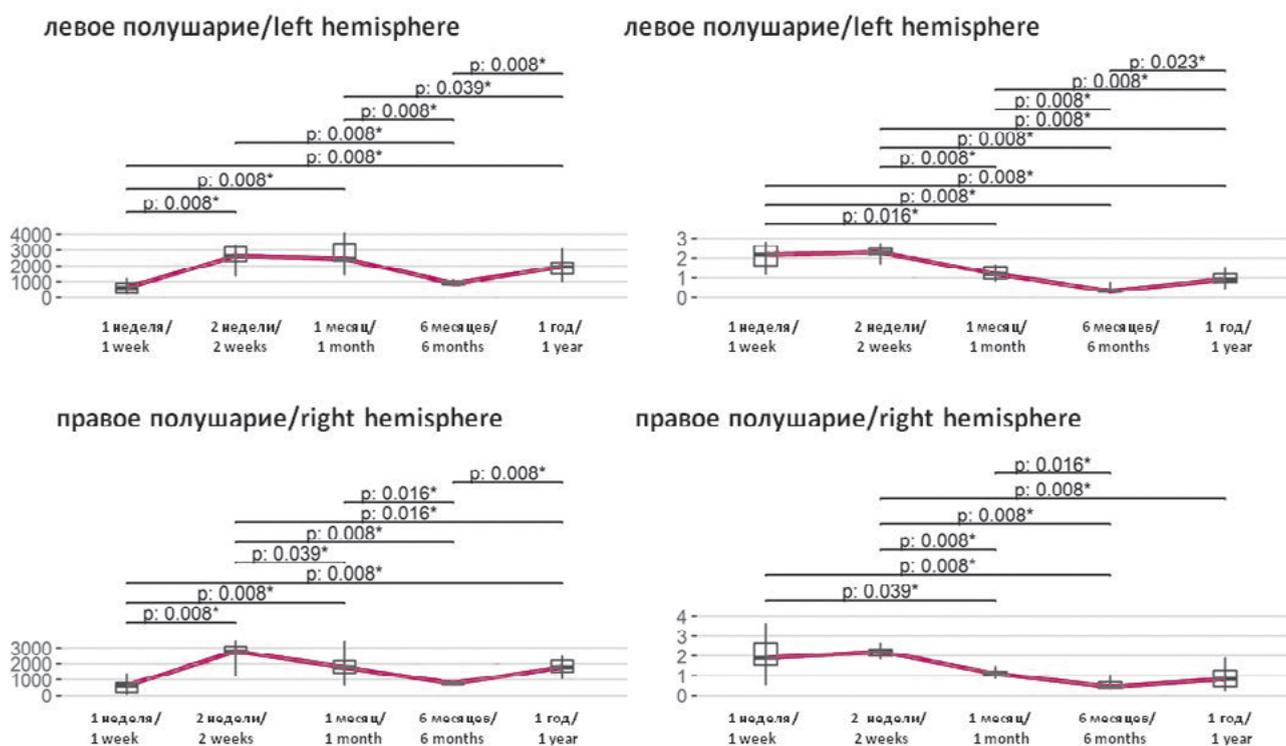
На 14-е сутки общая ЭЭГ-активность повышается, «доминирование» медленных волн уже не наблюдается, межполушарные различия в соотношениях Д/ТАБ отсутствуют, количественные показатели этих соотношений практически одинаковы: 0,88 для левого полушария, 1,07 – для правого. Через месяц после операции показатели амплитуды, мощности ритмов ЭЭГ-активности оказались намного выше, чем на 7 и 14-е сутки. По сравнению с 14-ми сутками суммарная мощность ритмики ТАБ-диапазона увеличилась в левом полушарии в 3,05 раза, в правом в 1,95 раза. При этом, как и на 7-е сутки, в оперированном левом полушарии более представлена медленноволновая активность, отношение Д/ТАБ в левом полушарии равно 2,62, в правом – 2,3.

На этапе 6 месяцев отношения Д/ТАБ составляют 0,95 для левого и 1,0 для правого полушария, т. е. низкочастотные колебания не превалируют, в спектре ЭЭГ составляющая «физиологических» ритмов увеличилась, отличия от данных на этапе 1 месяц: для левого полушария $p = 0,008$, для правого $p = 0,016$. Через год эти соотношения еще уменьшились (0,38 для обоих полушарий, $p = 0,008$), межполушарные различия отсутствовали (рис. 3).

Оперированные с композитным материалом (БНЦ + новоизо-ль™ + ванкомицин), группа № 5

Как и у животных выше рассмотренных групп, при обследовании на 7-е сутки после операции суммарная ЭЭГ-активность относительно низкая, на 14-е сутки она

Рисунок 2
Динамика мощности ЭЭГ активности в суммарном диапазоне тета, альфа и бета и отношения дельта/тета, альфа и бета у экспериментальных животных на этапах исследования в группе с дуропатч
Figure 2
Dynamics of the power of EEG activity in the total range of theta, alpha and beta and the ratio of delta/theta, alpha and beta in experimental animals at the stages of the study in the group with duropatch



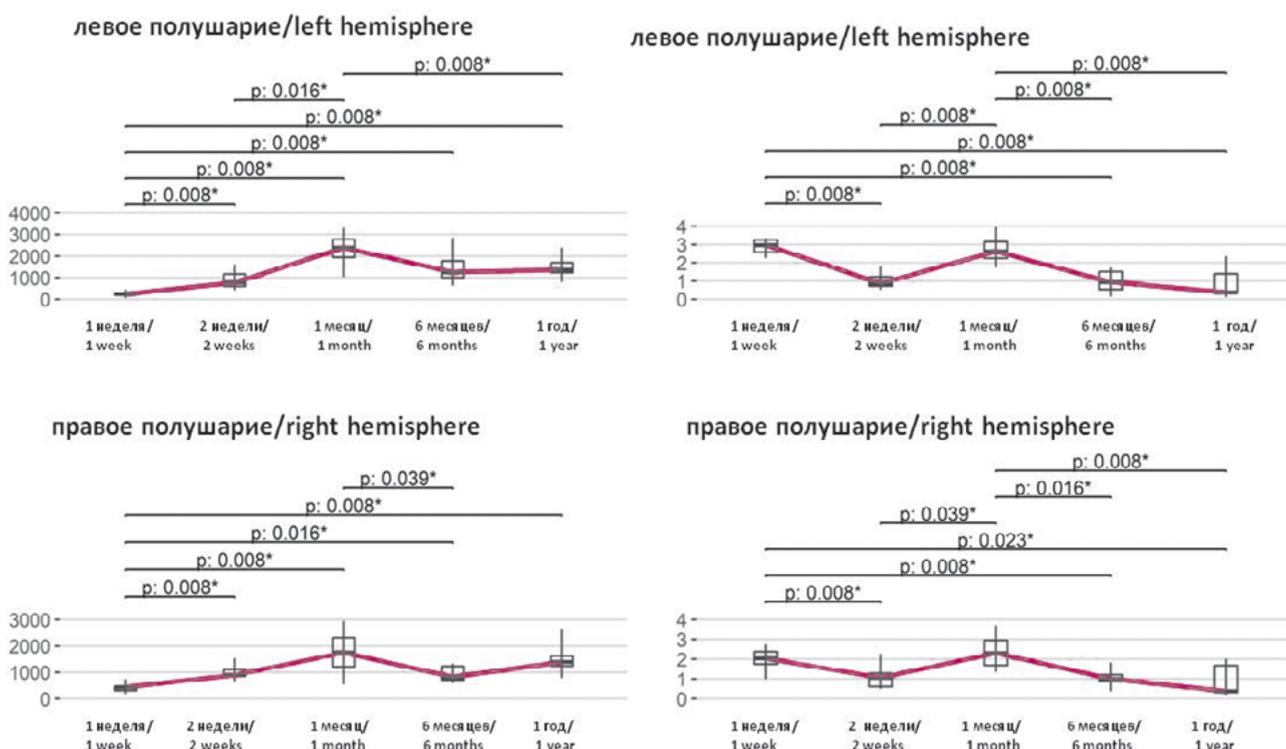
Примечание: а – по вертикали значение мощности ЭЭГ активности в диапазоне тета, альфа и бета μV^2 ; б – отношение дельта/тета, альфа и бета. Горизонтальные линии на графиках отображают значимые различия между значениями, полученными на разных этапах обследования.

Note: a – vertical value of EEG activity power in the range of theta, alpha and beta μV^2 ; b – the ratio delta/theta, alpha and beta. Horizontal lines on the graphs show significant differences between the values obtained at different stages of the survey.

Рисунок 3

Динамика мощности ЭЭГ активности в суммарном диапазоне тета, альфа и бета и отношения дельта/тета, альфа и бета у экспериментальных животных на этапах исследования в группе с наноцеллюлозой

Figure 3
Dynamics of the power of EEG activity in the total range of theta, alpha and beta and the ratio of delta/theta, alpha and beta in experimental animals at the stages of the study in the group with nanocellulose



Примечание: а – по вертикали значение мощности ЭЭГ активности в диапазоне тета, альфа и бета μV^2 ; б – отношение дельта/тета, альфа и бета. Горизонтальные линии на графиках отображают значимые различия между значениями, полученными на разных этапах обследования.

Note: a – vertical value of EEG activity power in the range of theta, alpha and beta μV^2 ; b – the ratio delta/theta, alpha and beta. Horizontal lines on the graphs show significant differences between the values obtained at different stages of the survey.

значительно увеличилась, оставаясь такой же на третьем этапе наблюдений, разница между 2 и 3-м этапами очень небольшая. Межполушарная асимметрия на 14-е сутки практически отсутствовала, отношение левое/правое для ТАБ составило 1,02, для дельта-ритма – 1,05.

Эту группу отличало от рассмотренных выше групп № 3 и № 4 меньшее преобладание медленноволновой ритмики на первых двух этапах обследования. Если на первом этапе отношение Д/ТАБ составляло 1,15 для левого и 1,34 для правого полушария, то на втором этапе эти отношения уменьшились соответственно до 1,09 и 1,07, отличие от соответствующих данных на этом этапе для групп № 3 и № 4 соответствовало критерию $p < 0,001$. Еще больше

составляющая ЭЭГ-активности в диапазонах ТАБ увеличилась на третьем этапе, через месяц, отношения Д/ТАБ (медианы) составили 1,05 в левом и 0,96 в правом полушарии, но на этом этапе большей была дисперсия, соответствующие отношения снижались также в группе № 2, потому столь же высокозначимых межгрупповых различий не выявлено. Также высокая составляющая активности «физиологических» ритмов отмечена при обследовании через год: отношение Д/ТАБ для левого полушария 0,7, для правого – 0,63. При этом на 4-м этапе, через полгода при снижении в целом мощности ЭЭГ-активности по сравнению с этапами 2 и 3, относительная выраженность медленной ритмики была ближе к таковой на 7-е сутки, отношения Д/ТАБ равны 1,29 и 1,45 (рис. 4).

Оперированные с лиоплантом, группа № 6

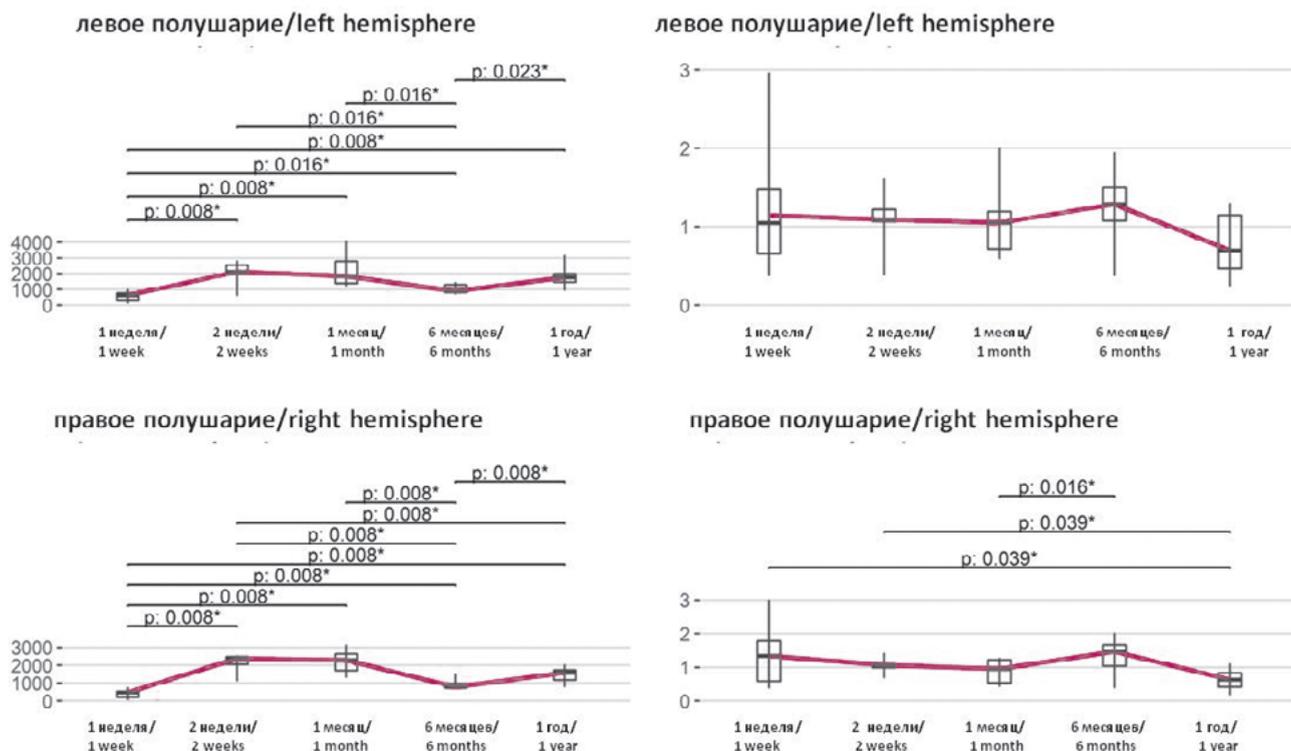
На первом этапе амплитудные показатели ЭЭГ-активности животных этой группы были в 1,5-2 раза более высокими, чем у выше рассмотренных групп, критерии оценки межгрупповых различий для левых и правых полушарий от $p = 0,001$ до $p = 0,035$. При этом не наблюдалось такого же, как у групп № 3 и № 5 увеличения ЭЭГ-активности на втором этапе и у группы № 4 на третьем, то есть не было столь выраженной «отдачи» после начальной депрессии. Если на 7-е сутки мощность диапазона ТАБ в левом полушарии была ниже, чем в правом, то на втором этапе это соотношение поменялось. Отношения Д/ТАБ в левом и правом полушарии также, как у групп № 3 и № 4, значительно снизились

Рисунок 4

Динамика мощности ЭЭГ активности в суммарном диапазоне тета, альфа и бета и отношения дельта/тета, альфа и бета у экспериментальных животных на этапах исследования в группе с композитным материалом бактериальная наноцеллюлоза + новохизоль ванкомицин

Figure 4

Dynamics of the power of EEG activity in the total range of theta, alpha and beta and the ratio of delta/theta, alpha and beta in experimental animals at the stages of the study in the group with a composite material of bacterial nanocellulose + novohizol vancomycin



Примечание: а – по вертикали значение мощности ЭЭГ активности в диапазоне тета, альфа и бета мкв²; б – отношение дельта/тета, альфа и бета. Горизонтальные линии на графиках отображают значимые различия между значениями, полученными на разных этапах обследования.

Note: a – vertical value of EEG activity power in the range of theta, alpha and beta μv^2 ; b – the ratio delta/theta, alpha and beta. Horizontal lines on the graphs show significant differences between the values obtained at different stages of the survey.

на втором и третьем этапе по сравнению с первым. При обследовании в поздние сроки после операции, через полгода и год, показатели суммарной мощности активности в диапазоне ТАБ не были сниженными по отношению к максимальным значениям, зарегистрированным на втором и третьем этапах, в отличие от групп № 3, № 4 и № 5. Также на поздних этапах наблюдений увеличивалось отношение Д/ТАБ, то есть относительно больше была выражена медленноволновая ЭЭГ-активность (различия с данными, полученными на этапах 2 и 3 достоверны, во всех случаях $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

У 57 экспериментальных животных исследовались возможные раз-

личия взаимодействия различных типов имплантатов твердой мозговой оболочки с головным мозгом крыс в динамике в течение года после проведения операции. Для этого изучена 241 запись ЭЭГ-активности, в том числе и отношения мощности дельта-диапазона к суммарной мощности активности в диапазонах тета, альфа и бета в оперированном и интактном полушарии у животных с имплантатами и без них. В литературе данные о подобных исследованиях отсутствуют.

Целесообразность такого подхода обусловлена тем, что появление медленноволновой активности обычно связывают с дистрофическими процессами, со сдавлением мозговой ткани, гипертензией.

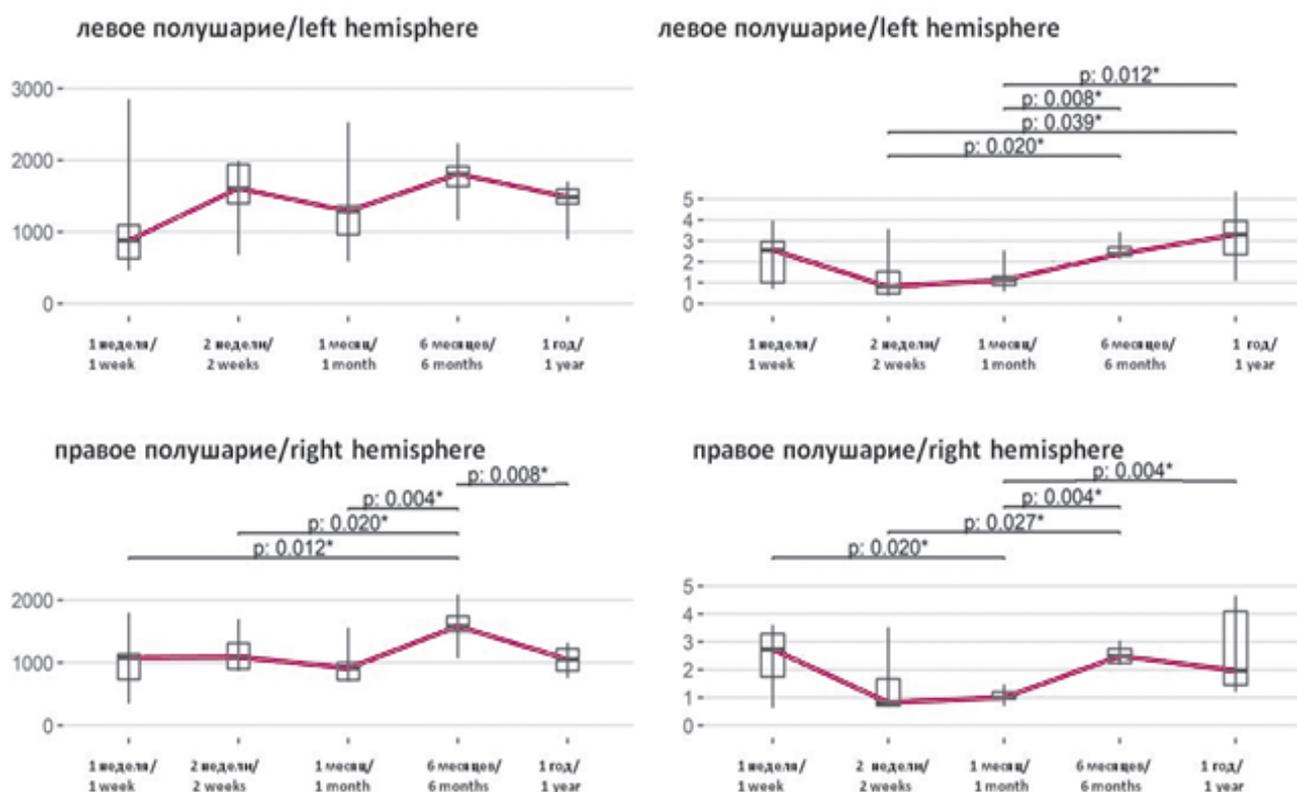
Односторонняя локальная медленноволновая активность считается признаком локального коркового поражения. Однако колебания в диапазоне низких частот, относящихся в ЭЭГ людей к дельта-ритму, у лабораторных животных регистрируются в обоих полушариях и являются артефактами дыхательных движений. Наличие медленноволновой ритмики считается также отражением деактивации, снижением активизирующих влияний ствола головного мозга, что по определению имеет место в условиях анестезии, причем амплитуда медленных волн может быть увеличена за счет действия анестезии не только на кору головного мозга, но и на артерии и вены [19]. В то же время имеются данные, что

Рисунок 5

Динамика мощности ЭЭГ активности в суммарном диапазоне тета, альфа и бета и отношения дельта/тета, альфа и бета у экспериментальных животных на этапах исследования в группе с лиоплантом

Figure 5

Dynamics of the power of EEG activity in the total range of theta, alpha and beta and the ratio of delta/theta, alpha and beta in experimental animals at the stages of the study in the group in the group with lioplant



Примечание: а – по вертикали значение мощности ЭЭГ активности в диапазоне тета, альфа и бета мкв²; б – отношение дельта/тета, альфа и бета; * – значимые межполушарные различия; ** – достоверные отличия от данных на этапах 2 и 3. Горизонтальные линии на графиках отображают значимые различия между значениями, полученными на разных этапах обследования.

Note: a – vertical value of EEG activity power in the range of theta, alpha and beta μv^2 ; b – the ratio delta/theta, alpha and beta; * – significant interhemispheric differences; ** – significant differences from the data at stages 2 and 3. The horizontal lines on the graphs represent significant differences between the values obtained at different stages of the survey.

у животных тета и дельта волны несут гораздо большую информационную содержательность, чем у человека [20].

Контроль электрической активности головного мозга животных, подвергавшихся операции с установкой имплантата над левым полушарием мозга, осуществлялся в условиях наркотизации. Обзоры большого объема данных литературы [21] свидетельствуют о том, что многие препараты обладают просудорожными или противосудорожными свойствами, причем их влияние может зависеть от дозировки. Нами использовался двухкомпонентный препарат телазол, рекомендованный для применения

в ветеринарии. Входящий в состав телазола золазепам гидрохлорид усиливает анестетическое действие тилетамина гидрохлорида. Он также предотвращает возникновение мышечных судорог, которые могут возникать под действием тилетамин гидрохлорида, оказывающего выраженное болеутоляющее действие, но не вызывающего достаточное расслабление мышц.

При контроле электрической активности головного мозга в экспериментах с использованием стандартных и перспективных, по нашему мнению, имплантатов для замещения дефектов твердой мозговой оболочки ни в одном случае не были зарегистрированы паттерны

ЭЭГ, которые определенно можно было бы отнести к проявлениям судорожной активности. Лишь редко, при длительной записи ЭЭГ по мере ослабления действия наркоза, регистрировались одиночные высокоамплитудные отклонения, определенно являющиеся артефактами, обусловленными возникновением движений.

У животных, подвергавшихся операции с установкой имплантата, на первом этапе наблюдений суммарная мощность ЭЭГ-активности в диапазонах ТАБ снижалась по сравнению с неоперированными и оперированными без установки имплантата как в левом, так и в правом полушарии. Эти различия

Таблица

Распределение и количество животных по группам на различных сроках после оперативного лечения и выполнения ЭЭГ
Table
Distribution and number of animals in groups at different times after surgical treatment and EEG

№ группы, количество животных Group's number, amount of animals	1 неделя 1 week	2 недели 2 weeks	1 месяц 1 month	6 месяцев 6 months	Год One year	Итого Total
Группа № 1, неоперированные / Group 1, non-operated patients	7					7
Группа № 2, оперированные без имплантата Group 2, operated patients without implant	10	10	10	9	9	48
Группа № 3, с дуропатчем / Group 3, patients with duropatch	10	10	10	9	8	47
Группа № 4, с бактериальной наноцеллюлозой Group 4, patients with bacterial nanocellulose	10	10	9	9	8	46
Группа № 5, с бактериальной наноцеллюлозой + новохизол + ванкомицин Group 5, patients with bacterial nanocellulose + novokhizol + vancomycin	10	10	10	8	8	46
Группа № 6, с лиоплантом / Group 6, patients with lyoplant	10	10	9	9	9	47
Итого / Total	57	50	48	43	43	241

были существенны для групп № 3, № 4, № 5 ($p \leq 0,001$) и меньше, на границе достоверности ($p = 0,05$) для группы с лиоплантом. Значимых межполушарных различий активности в диапазонах ТАБ не выявлено. Таким образом, установка имплантата, особенно у животных первых трех групп, вызвала реакцию, выражавшуюся в снижении ЭЭГ-активности в диапазонах частот, наименее зависимых от действия наркоза и вклада артефактов, определяемых дыхательной периодикой.

У прооперированных без установки имплантатов такой депрессивной реакции ЭЭГ-активности в диапазоне ТАБ не наблюдалось. При этом по сравнению с неоперированными была высока активность в дельта-диапазоне, вследствие чего отношения Д/ТАБ выше, чем у наркотизированных не оперированных (2,84 для левого, 3,13 для правого полушария). У оперированных с установкой имплантата эти отношения были ниже, причем для группы с композитным материалом их значения были даже меньше аналогичных у не оперированных (1,15 левое и 1,34 правое). По этому параметру у двух групп с имплантацией обнаружены латеральные различия, выражавшиеся в том, что эти отношения в левом полушарии были выше, чем в правом: значимо для группы с наноцеллюлозой (2,96 в левом, 1,98 в правом), на уровне

выраженной тенденции для группы с дуропатч (2,18 в левом, 1,19 в правом). При этом более выраженное доминирование медленноволновой активности в оперированном полушарии в одном случае отмечено на фоне сниженной в целом ЭЭГ-активности на первом этапе наблюдений (группа с наноцеллюлозой), в другом – при меньшем снижении общей ЭЭГ-активности (животные с дуропатчем). Таким образом, реакции ЭЭГ-активности на установку имплантата для пластики дефектов твердой мозговой оболочки, оцениваемые через неделю после операции, статистически значимо различались от таковых у групп контроля, при этом достоверных различий между группами, в которых использованы различные имплантаты, не выявлено.

При обследовании через две недели и месяц показатели ЭЭГ-активности у животных всех групп были выше, чем на первом этапе исследования (от $p < 0,001$ до $p < 0,05$ в группе с лиоплантом), причем для групп № 3, № 5 и № 6 это увеличение было практически максимальным уже на четырнадцатый день, а в группе № 4 восстановление ЭЭГ-активности было более медленным, максимальное увеличение мощности ритмов ЭЭГ произошло по прошествии месяца после оперативного вмешательства. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что через месяц в группах

крыс с дуропатч, наноцеллюлозой и лиоплантом, то есть в трех из четырех групп с установленными имплантатами, ЭЭГ-активность в диапазоне ТАБ в оперированном левом полушарии была выше, чем в интактном правом. Для группы с дуропатч эта разница значима ($p = 0,011$). В группе с лиоплантом, где не наблюдалось выраженной реакции депрессии ЭЭГ в раннем послеоперационном периоде, эта разница значима уже на втором этапе обследования, на 14-й день ($p = 0,040$). В группе с БНЦ различия не достигают значимого значения, но общая тенденция очевидна. Возможно, что причиной является меньшая, по сравнению с натуральной твердой мозговой оболочкой, толщина имплантата, т.е. меньшая толщина изолирующего слоя между электрически активной корой и регистрирующими электродами.

При обследовании в поздние сроки у животных, прооперированных без установки импланта, через полгода наблюдалась выраженная тенденция к снижению показателей мощности ЭЭГ-активности по сравнению с регистрировавшимися в начальном периоде. У животных с использованием дуропатч и композитного материала, у которых ЭЭГ-активность существенно увеличилась на 14-й день, отмечено также значимое снижение показателей этой активности на этапе 6 месяцев по сравнению с максимальными значениями ($p < 0,05$). Межполушарные

различия электрической активности в диапазонах ТАБ на этом этапе отсутствовали. Относительно меньшим было это снижение в группе с наноцеллюлозой, где максимумы достигались через месяц, и совсем не наблюдалось в группе с лиоплантом, у животных которой показатели активности не обнаруживали резких колебаний при переходе от одного этапа наблюдений к другому, где не отмечено ни выраженной депрессии ЭЭГ-активности в раннем послеоперационном периоде, ни существенного ее увеличения через две недели. Важно, что на еще более позднем этапе, через год, эта активность снова возросла. Для группы с дурупатч различия между этапом 6 месяцев и 1 года характеризуются $p = 0,008$ для обоих полушарий, для композита — для левого $p = 0,023$, для правого $p = 0,008$, для целлюлозы — на границе значимости.

Результаты проведенного анализа характеристик электрической активности головного мозга животных в сроки до 1 года с момента

проведения операции свидетельствуют о том, что при использовании предложенных нами новых пластических материалов (БНЦ и композит, состоящий из БНЦ + но voxизоль™ + ванкомицин) и стандартных трансплантатов (лиоплант, дурупатч) эти характеристики в комплексе статистически значимо не различаются при обследовании в течение месяца после операции и в конце периода наблюдения. В поздние сроки показатели доминирования нефизиологичной медленноволновой активности (отношение Д/ТАБ) были ближе к таковому у оперированных без установки имплантата. Ни в одном случае, в том числе с применением новых материалов, имплантация не приводила к развитию судорожной ЭЭГ-активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные оригинальные данные свидетельствуют о том, что на всех сроках наблюдения показатели ЭЭГ-активности в диапазонах частот, наименее зависимых от влияния

наркоза и дыхательной ритмики, у групп животных с различными типами пластического материала статистически не различались. Ни в одном случае не наблюдалось судорожной ЭЭГ-активности, как и поведенческих судорог в промежутках между этапами регистрации нейрофизиологических показателей состояния головного мозга. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что влияние на электрическую активность коры головного мозга животных предложенных нами материалов для пластики твердой мозговой оболочки не отличается принципиально от влияния трансплантатов, используемых в клинической практике.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской и грантовой поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Bonda DJ, Manjila S, Mehndiratta P, Khan F, Miller BR, Onwuzulike K, et al. Human prion diseases: surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission. *Neurosurg Focus*. 2016; 41(1): E10. DOI: 10.3171/2016.5.FOCUS15126
- Yoshioka N. Cranial reconstruction following the removal of an infected synthetic dura mater substitute. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014; 2(4): e134. DOI: 10.1097%2FGOX.0000000000000087
- Knight S. Pseudomeningocele. In: *Encyclopedia of clinical neuropsychology* /Kreutzer JS, et al. (eds). Cham: Springer, 2018. P. 2869-2874. DOI: 10.1007/978-3-319-57111-9_9036
- Stupak VV, Koporushko NA, Mishinov SV, Guzev AK, Astrakov SV, Vardosanidze VK, et al. Epidemiological data of acquired skull defects in patients after traumatic brain injury through the example of a big industrial city (Novosibirsk). *Polytrauma*. 2019; (1): 6-10. Russian (Ступак В.В., Копорущко Н.А., Мишинов С.В., Гузев А.К., Астраков С.В., Вардосанидзе В.К. и др. Эпидемиологические данные приобретенных дефектов черепа у больных, перенесших черепно-мозговую травму на примере крупного промышленного города (Новосибирска) //Политравма. 2019. № 1. С. 6-10.)
- Sun H, Wang H, Diao Y, Tu Y, Li X, Zhao W, et al. Large retrospective study of artificial dura substitute in patients with traumatic brain injury undergo decompressive craniectomy. *Brain Behav*. 2018; 8(5): e00907. DOI: 10.1002/brb3.907
- Bi X, Liu B, Mao Z, Wang C, Dunne N, Fan Y, Li X. Applications of materials for dural reconstruction in pre-clinical and clinical studies: advantages and drawbacks, efficacy, and selections. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020; 117: 111326. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111326.
- Callovin GM, Bolognini A, Callovin T, Giordano M, Gazzeri R. Treatment of 452 CSF leakage and infections of dural substitute in decompressive craniectomy using fascia lata implants and related anatomopathological findings. *Brit J Neurosurg*. 2021; 35(1): 18-21. DOI: 10.1080/02688697.2020.1735301
- Avakyan GN, Blinov DV, Lebedeva AV, Burd SG, Avakyan GG. ILAE classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2017; 9(1): 6-25. Russian (Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года //Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. Т. 9, № 1. С. 6-25.) DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025
- Khan SF, Ashalatha R, Thomas SV, Sarma PS. Emergent EEG is helpful in neurology critical care practice. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116(10): 2454-2459. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.06.024
- Brauer Ch, Kästner BR, Rohn K, Schenk HC, Tümsmeyer J, Tipold A. Electroencephalographic recordings in dogs suffering from idiopathic and symptomatic epilepsy: diagnostic value of interictal short time EEG protocols supplemented by two activation technique. *Vet J*. 2012; 193(1): 185-192. DOI: 10.1016/j.tvjl.2011.10.006
- Bush B. Electroencephalography and clinical findings in 41 cases. In: *Proc Amer Coll Vet Int Med (ACVIM) 31st Annu Vet Med Forum*. Red Hook, 2013. P. 338.
- Fokin YV, Karkischenko NN, Borisova MM. Neurovisualization of pharmacology-EEG effects of leutragine by normalized cat brain electrograms. *Biomedicine*. 2020; 16(4): 71-82. Russian (Фокин Ю.В., Каркищенко Н.Н., Борисова М.М. Нейровизуализация фармако-ЭЭГ эффектов Лейтрагина посредством нормированных электрограмм мозга кошек //Биомедицина. 2020. Т. 16, № 4. С. 71-82.)
- Kuznetsova NN, Losev NA. The influence of cholinergic drugs on EEG of the brain of the castrated rabbit males. *Rev Clin Pharm Drug*

- Ther.* 2018; 16(3): 1924. Russian (Кузнецова Н.Н., Лосев Н.А. Влияние холинергических препаратов на электроэнцефалографию головного мозга кастрированных кроликов-самцов //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 3. С. 1924.) DOI: 10.17816/RCF16319-24
14. Katmanova EV, Yakimova NL, Sosedova LM. Important criteria of alterations in EEG in experimental mercury injury of the nervous system. *Bull ESRC SB RAMS.* 2020; (4): 32-35. Russian (Катаманова Е.В., Якимова Н.Л., Соседова Л.М. Значимые критерии изменений ЭЭГ при экспериментальном ртутном повреждении нервной системы //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010. № 4. С. 32-35.)
 15. Barbolt TA, Odin M, Léger M, Kangas L, Holste J, Liu SH. Biocompatibility evaluation of dura mater substitutes in an animal model. *Neurol Res.* 2001; 23(8): 813-820. DOI: 10.1179/016164101101199405
 16. Lipovka A, Kharchenko A, Dubovoy A, Filipenko M, Stupak V, Mayorov A, et al. The effect of adding modified chitosan on the strength properties of bacterial cellulose for clinical applications. *Polymers.* 2021; 13(12): 1995. DOI: 10.3390/polym13121995
 17. Neulen A, Gutenberg A, Takács I, Weber G, Wegmann J, Schulz-Schzeffer W, et al. Evaluation of efficacy and biocompatibility of a novel semisynthetic collagen matrix as a dural onlay graft in a large animal model. *Acta Neurochir.* 2011; 153(11): 2241-2250. DOI: 10.1007/s00701-011-1059-5
 18. Zerris VA, James KS, Roberts JB, Bell E, Heilman CB. Repair of the dura mater with processed collagen devices. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007; 83(2): 580-588. DOI: 10.1002/jbm.b.30831
 19. Zhang Zh, Li F, Li M, Hu D. Anesthesia enhances spontaneous low-frequency oscillations in the brain. *Neuro Rept.* 2020; 31(5): 394-398. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001418
 20. Karkischenko NN. Neuroimaging of psychotropic effects based on EEG-pharm. In: *Alternatives to biomedicine.* Moscow: VPK, 2007. Vol. 2. P. 344-395. Russian (Каркищенко Н.Н. Нейровизуализация психотропных эффектов на основе фармЭЭГ //Альтернативы биомедицины. Москва: ВПК, 2007. Т. 2. С. 344-395.)
 21. Perks A, Cheema S, Mohanraj R. Anaesthesia and epilepsy. *Brit J Anaesth.* 2012; 108(4): 562-571. DOI: 10.1093/bja/aes027

Сведения об авторах:

Харченко А.В., врач-нейрохирург приемного отделения, ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

Цветовский С.Б., к.б.н., ведущий научный сотрудник отделения нейрохирургии, нейрофизиолог, ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

Филипенко М.Л., к.б.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией фармакогеномики, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Россия.

Фоменко В.В., к.х.н., научный сотрудник, лаборатория физиологически активных веществ, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Россия.

Юзов Д.А., инженер, лаборатория численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Россия.

Ступак В.В., д.м.н., профессор, начальник отделения нейрохирургии, ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

Адрес для переписки:

Харченко А.В., ул. Фрунзе 17, г. Новосибирск, Россия, 630091
Тел: +7 (913) 892-98-46
E-mail: alexdok2000@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 08.12.2021

Рецензирование пройдено: 14.01.2022

Подписано в печать: 01.03.2022

Information about authors:

Kharchenko A.V., neurosurgeon of admission department, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia.

Tsvetovskiy S.B., candidate of biological sciences, leading researcher of department of neurosurgery, neurophysiologist, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia.

Filipenko M.L., candidate of biological sciences, senior researcher, head of pharmacogenomics laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Fomenko V.V., candidate of chemistry sciences, researcher, laboratory of physiologically active substances, Novosibirsk Institute of Organic Chemistry named after N.N. Vorozhtsov of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Yuzov D.A., engineer, Laboratory for Numerical Analysis of Stochastic Differential Equations, Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Stupak V.V., MD, PhD, professor, head of department of neurosurgery, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia.

Address for correspondence:

Kharchenko A.V., Frunze St., 17, Novosibirsk, Russia, 630091
Tel: +7 (913) 892-98-46
E-mail: alexdok2000@gmail.com

Received: 08.12.2021

Review completed: 14.01.2022

Passed for printing: 01.03.2022