



УДК 62.821.8:57.004:599.323.4-08

Біоінформаційний підхід у корекції негативного емоційного стану у щурів

Д.О. Бевзюк, Н.О. Левічева

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків, Україна

Отримано адекватну модель негативної емоційної поведінки у щурів шляхом стимулювання заднього вентромедіального гіпоталамуса. Уведення інформації, що міститься в біопотенціалах позитивно емоціогенного вентролатерального гіпоталамуса головного мозку шура-донора шурам-реципієнтам із модельованою агресивною поведінкою, викликає рівноважний емоційний гомеостаз, що виражається у зникненні судомних компонентів та дифузних афективних пароксизмів на ЕЕГ, проявах позитивного грумінгу та спокою. Цей спосіб корекції емоційного гомеостазу уявляється ефективним для подальшого вивчення як новий шлях корекції емоційних розладів.

Ключові слова: агресивна поведінка; біопотенціали мозку; вентромедіальний гіпоталамус; ЕЕГ

Bioinformatic approach to correction of negative emotional state in rats

D.A. Bevzyuk, N.A. Levicheva

State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

One of the most important problems of modern society is the growth of aggression which leads to crimes, sadism, violence and other antisocial actions. Therefore, the study of the mechanisms of development of aggressive behavior and negative aggressive reactions is extremely urgent. Thus, in order to correct the aggressive behavior it is extremely important to develop new methodological approaches. Previous studies have shown that the brain biopotentials provide functional transfer of information. With the help of magnetic or other information carrier, the information can be stored and transmitted remotely from the donor to the recipient and, in that way, can control the behavior of the animal body. Using of biological programs, expressed via the brain biopotentials at their minimum voltage (which is indicated by the amplitude of the frequency spectrum of electrical oscillations in the EEG), it can give therapeutic effect. The aim of the paper is studying of the neurobiological mechanisms of aggressive behavior and usage of bioinformatic programs expressed via the potentials of the brain. In the course of the experiments, we have shown the possibility to use the ventromedial hypothalamic stimulation as a realistic model of negative emotional state. In this model, behavioral indexes (reactions of avoidance, increased vocalizations, negative grooming) correlated with the indexes of electrical activity of brain structures of emotional limbic-neocortical system (numerous epileptiform paroxysms, sharp shocks and complexes with epi components of peak-theta and peak-delta type). The introduction of information expressed in biopotentials of the positive emotional ventrolateral hypothalamus of the brain of donor rat to recipient rats with a model negative emotional state leads to balancing of emotional homeostasis, resulting in disappearance of convulsive components and diffuse affective paroxysms in EEG, and also in manifestations of positive grooming and tranquility. This method of emotional homeostasis correction is suggested as a new method for correction of emotional disorders and is expected to be effective for the further study.

Keywords: aggressive behavior; biopotentials; ventromedial hypothalamus; EEG

Вступ

У сучасному соціумі однією з найважливіших проблем буття є галопуюче зростання агресії, а саме спонтанної агресивності та агресивної мотивації (Shostakovich and Leonova, 2004; Bevzyuk and Kirillova, 2008; Vorobyeva et al., 2009; Avdeyenok, 2010; Bevzyuk D.A., 2012; Bevzyuk, D.O., 2012; Williams et al., 2012; Katsouni et al., 2013; Krahé and Berger, 2013; Lübke and Pause, 2013; Schutter, 2013; Shurtliff et al., 2013; Van Beek et al., 2013; Sharma and Marimuthu, 2014). Системотвірним чинником останньої є модель майбутньої позитивної емоції в акцепторі результату дії функціональної системи задоволення емоційної абстиненції. Це призводить до криміналу, садизму, насильства, аутоагресії та інших антисоціальних дій (Kulikov, 1998; Shostakovich, 2005; Kirenskaya, 2006; Borisov, 2007; Petryuk et al., 2007; Ivanov and Yegorov, 2012; Pyuk, 2012; Samedov et al., 2012; Naumenko et al., 2013; Van Beek et al., 2014).

У зв'язку з цим у край необхідні дослідження поглиблених механізмів формування агресивності (емоційно негативної реакції) і агресивної поведінки (мотивації). Особливого значення набувають питання використання нових нанотехнологій, які б містили біологічно-інформаційне квантування: шляхом запуску атомно-молекулярної конструкції генетичних кодів пам'яті – носіїв приватної програми еволюції, заданої, набутої, модульованої просторовим енергоінформаційним гомеостазом.

Попередніми дослідженнями показано, що функціональне перенесення інформації виконують біопотенціали мозку. За допомогою технічних магнітних або інших носіїв вона може зберігатися та передаватися дистанційно реципієнтові від донора, управляти поведінкою тваринного організму (Bakumenko et al., 1981). При цьому застосування біологічних програм, що зберігаються у біопотенціалах мозку, спрацьовує терапевтично за їх мінімальної потужності, яка визначається амплітудою та частотним спектром електричних коливань на ЕЕГ.

Метою роботи з'явився пошук в експерименті реалістичної моделі для дослідження нейробіологічних механізмів агресивної (емоційно негативної) поведінки та можливість її купірування за допомогою біоінформаційних програм, які містяться у потенціалах мозку.

Матеріал і методи досліджень

Експерименти проведені на 28 шурах-самцях 5–6-місячного віку. Тваринам здійснювали стереотаксичну операцію імплантації ніхромових електродів, діаметром 100 мкм у скляній ізоляції (неізольований кінчик електрода становив від 0,3 до 0,5 мм) в лімбіко-неокортикальні структури мозку білатерально: у лобно-фронтальній неокортекс, гіпокамп, гіпоталамус і базо-латеральний септум під кетаміновим наркозом із використанням атласу Фіфковей та Маршала за Бурешем (Buresh et al., 1962).

Для виникнення пароксизмальних негативних емоційних реакцій використовували електричну стимуляцію заднього вентромедіального гіпоталамуса в камері Скіннера шляхом плавного нарощування струму до величини, коли вже з'являлася негативна емоційна реакція уникнення з елементами афективної пароксизмальної та судомної активності на електроенцефалограмі (ЕЕГ). Самостимуляцію позитивних емоційних структур мозку здійснювали у камері Скіннера за методом J. Olds і A. Milner (Olds and Milner, 1954). Потім здійснювали запис ЕЕГ. Ця електрична активність мозкових структур, зареєстрована в електроенцефалографі, вводилася у блок комп'ютерного електроенцефалографа. З цього «банку» інформація, вкладається у біопотенціали мозку, може вилучатися і використовуватися в заданий час для корекції модельних форм поведінки, в конкретному випадку агресивної.

Реєстрацію та аналіз ЕЕГ проводили за допомогою комп'ютерного електроенцефалографа «Нейрон-спектр+». Аналіз ЕЕГ здійснювали також візуально та за допомогою математичного аналізу із застосуванням пакета комп'ютерних програм, що дозволяло визначати амплітуду (мкВ) й абсолютну спектральну щільність потужності (мкВ²/Гц). Аналізували п'ять фрагментів запису по 2 с. Для оцінки абсолютної спектральної потужності ЕЕГ виділяли такі частотні діапазони: дельта (1,0–4,0 Гц), тета (4,0–7,0 Гц), альфа (8,0–12,0 Гц), бета (15,0–35,0 Гц). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми Statistica 6.1 з використанням непараметричного критерію Вілкоксона.

Результати та їх обговорення

У фоновій ЕЕГ досліджуваних щурів у 80% випадків у лобно-фронтальному неокортексі домінувала змішана активність з епізодичними комплексами, що включають тета-, дельта-хвилі, а також гострі розряди (на рис. 1 а). У 20% випадків реєстрували десинхронізацію у лобно-фронтальному неокортексі з переважанням гострих розрядів (рис. 1 б). У гіпокампі 80% щурів домінувала низькоамплітудна активність (рис. 1 а), у 20% щурів на фоні домінуючого альфаритму регулярно реєстрували бета-веретена або домінувала активність у бета-діапазоні (рис. 1 б). У гіпоталамусі на фоні змішаної активності домінувала низькоамплітудна та високочастотна активність в альфа-бета-діапазоні. У 15% випадках аналогічні патерни ЕЕГ включали численні гострі розряди. У септумі у 80% випадках на тлі змішаної активності ділянки бета-активності постійно перемежувалися з ділянками тета- та дельта-хвиль, формуючи комплекси (рис. 1 а). У 20% випадках на різко зниженому фоні електрогенезу реєстрували поодинокі дельта-коливання та альфа-тетаритми (рис. 1 б).

Під час примусової стимуляції вентромедіального гіпоталамуса у досліджуваних щурів спостерігали негативні емоційні реакції, що часто переходили у пароксизми агресії. При цьому в електричній активності мозку досліджуваних тварин відбувалися

такі зміни. У неокортексі 70% щурів переважала низькоамплітудна високочастотна активність у бета-діапазоні (рис. 2 а). У 30% щурів на тлі змішаної активності домінували альфа- і тета-хвилі, що перемажались високочастотними бета-ритмом і численними гострими розрядами та надавали електричній активності пароксизмальний характер (рис. 2 б). У гіпокампі 70% щурів реєстрували комплекси повільнохвильової активності на фоні змішаної активності (рис. 2 а). У 30% тварин була тенденція до посилення амплітуди повільнохвильової активності у тета-дельта-діапазоні, до появи гострих хвиль та епі-

еквівалентів – пік-тета, пік-дельта (рис. 2 б). У гіпоталамусі 80% щурів на фоні різко зниженого електрогенезу відмічали одиничні пік-тета (рис. 2 а). У 20% щурів на фоні різко зниженого електрогенезу регулярно зустрічалися комплекси з епі-еквівалентами, що проходили через усі досліджувані структури у вигляді дифузних епілептиформних комплексів (рис. 2 б). У *septum* у всіх щурів реєстрували повільнохвильову активність, яка чергувалася з невеликими епохами бета-ритму та комплексами складної структури (рис. 2 а, б).

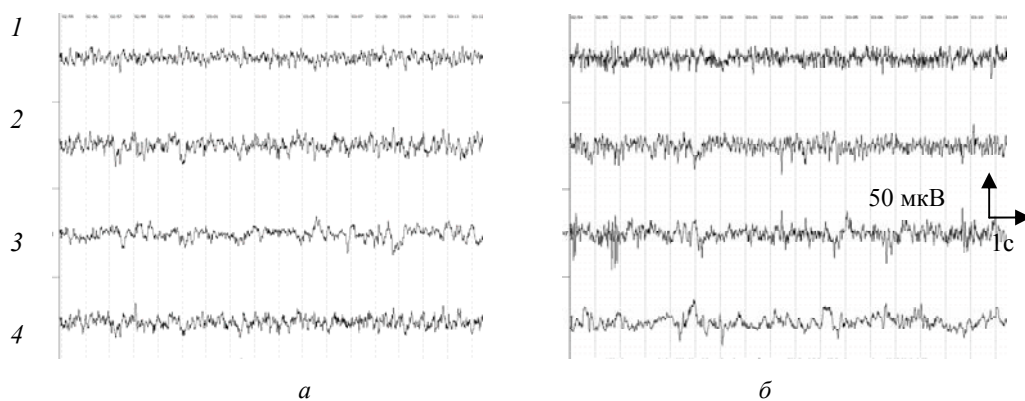


Рис. 1. Динаміка фонового запису ЕЕГ на прикладі щурів № 16 (а) і № 24 (б):
1 – лобно-фронтальний неокортекс, 2 – гіпокамп, 3 – гіпоталамус, 4 – *septum*

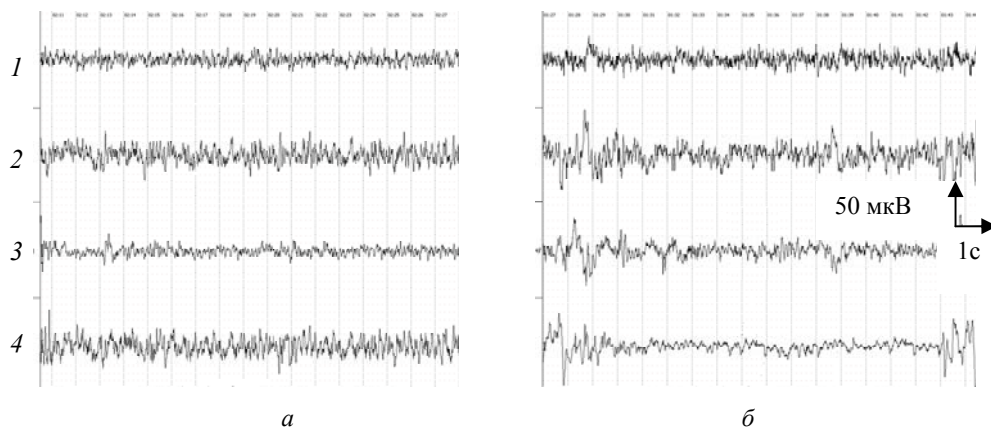


Рис. 2. Динаміка електричної активності мозку щурів № 16 (а) і № 24 (б)
після стимуляції негативно емоційного вентромедіального гіпоталамуса: позначення див. рис. 1

Амплітудна характеристика тета-, альфа- і бета-хвиль ЕЕГ під час стимуляції вентромедіального гіпоталамуса показала достовірне ($P < 0,05$) зростання цього показника порівняно з фоновими значеннями у *septum* та достовірне ($P < 0,05$) збільшення альфа-ритму в гіпокампі (табл. 1). За даними спектрального аналізу основних ритмів ЕЕГ виявлене посилення значень спектральної потужності порівняно з фоном у всіх досліджуваних структурах мозку. Вірогідне посилення спектральної потужності дельта-коливань і тета-, альфа-ритмів виявлялося в гіпокампі. Таким чином, стимуляція вентромедіального гіпоталамуса викликала деяке пожвавлення основних ритмів на ЕЕГ і появи епі-еквівалентів пік-тета, пік-дельта в усіх досліджуваних структурах.

Використання в експерименті електроенцефалограм, що містилися в «банку» даних, було проведено тільки для апробації методу та прийняття рішення щодо його подальшого використання під час купірування пароксизмальних афективних станів.

Після проведеного курсу лікування показники електроенцефалограми дещо змінилися. Суть лікування полягала в тому, що досліджуваним щурам-реципієнтам після формування негативної емоційної поведінки, отриманої шляхом стимуляції вентромедіального гіпоталамуса, в реальному режимі часу вводили інформацію, що містилась у біопотенціалах лімбіко-неокортикальних структур мозку щура-донора, а саме ЕЕГ вентролатерального гіпоталамуса після його годинної самостимуляції (рис. 3). Вибір цієї структури зумовлений тим, що вентролатеральний гіпоталамус є

тригерною структурою у формуванні складної морфофункціональної системної потягу до позитивних емоцій. Отже, інформація, що містилась у біопотенціалах емоційних структур головного мозку й, у першу чергу, у задньому вентролатеральному гіпоталамусі, після само-стимуляції містила у собі лікувальний потенціал, який і

був спрямований для купірування агресивної поведінки від щура-донора щурам-реципієнтам. На електроенцефалограмі досліджуваних тварин після введення ЕЕГ донора зареєстровано зниження амплітуди альфа- і тета-активності (табл. 1). Зникли комплекси, значно зменшилася кількість гострих хвиль (рис. 4).

Таблиця 1

Динаміка показників амплітуди основних ритмів ЕЕГ у досліджуваних структурах (мкВ)

Показник	Неокортекс	Гіпокамп	Гіпоталамус	Septum
тета-ритм				
Фон	23,7 ± 2,4	32,8 ± 3,6	22,0 ± 2,2	22,2 ± 2,4
Агресія	24,2 ± 2,8	38,9 ± 5,7*	24,3 ± 3,2	26,1 ± 4,2*
Лікування	22,4 ± 2,7	35,2 ± 5,2	21,2 ± 2,3	22,7 ± 5,3
альфа-ритм				
Фон	15,3 ± 1,1	21,7 ± 2,1	15,8 ± 1,1	14,2 ± 1,8
Агресія	17,3 ± 1,6	33,4 ± 5,8*	17,1 ± 2,3*	18,2 ± 2,2*
Лікування	16,0 ± 1,6	28,1 ± 4,2	15,3 ± 2,2	14,5 ± 2,6**
бета-ритм				
Фон	16,8 ± 2,1	23,8 ± 3,0	13,4 ± 1,3	11,6 ± 1,3
Агресія	16,7 ± 2,2	24,6 ± 3,9	12,7 ± 2,4	13,6 ± 1,0*
Лікування	16,0 ± 2,2	23,9 ± 3,4	11,8 ± 1,9	11,0 ± 1,6**

Примітки: * – $P < 0,05$ порівняно з фоновими значеннями, ** – $P < 0,05$ порівняно з даними після стимуляції вентромедіального гіпоталамуса.

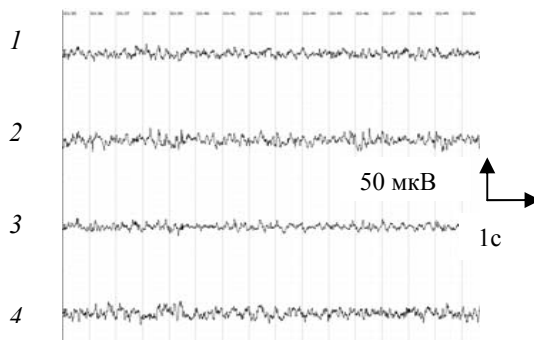


Рис. 3. Електрична активність мозку щура донора після годинної самостимуляції заднього вентролатерального гіпоталамуса: позначення див. рис. 1

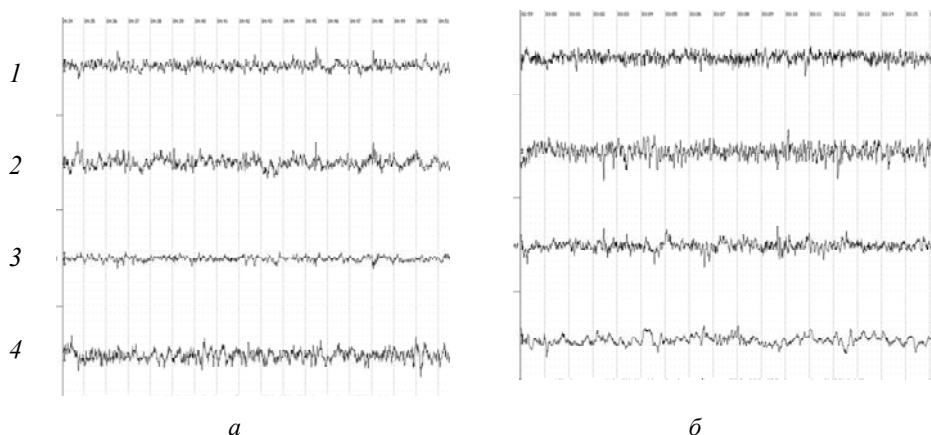


Рис. 4. Динаміка електричної активності мозку щурів № 16 (а) і № 24 (б) після введення інформації, яка містилась в електричній активності вентролатерального гіпоталамуса щура-донора: позначення див. рис. 1

За даними спектрального аналізу основних ритмів ЕЕГ виявлено зниження спектральної потужності тета-ритму у гіпокампі, а також альфа-тета-ритмів у *septum* порівняно зі стимуляцією вентромедіального гіпоталамуса. Тварини ставали спокійними, тривалий час сиділи нерухомо, реєструвався позитивний грумінг.

Висновки

Показано можливість використання стимуляції вентромедіального гіпоталамуса як реалістичної моделі негативного емоційного стану, про що свідчить пряма

кореляція поведінкових показників (реакцій уникнення, посилення вокалізації, негативного грумінгу) пароксизмальних афектів емоційних негативних реакцій із показниками електричної активності структур мозку емоціогенної лімбіко-неокортикальної системи.

Уведення інформації, що міститься у біопотенціалах позитивно емоціогенного вентролатерального гіпоталамуса головного мозку щура-донора щурам-реципієнтам із модельними негативними емоційними станами, зумовлює рівноважний емоційний гомеостаз, що виражається у зникненні судомних компонентів та дифузних афективних пароксизмів на ЕЕГ, проявах позитивного грумінгу та спокою. Цей спосіб корекції емоційного гомеостазу уявляється ефективним для подальшого вивчення як новий спосіб корекції емоційних розладів.

Бібліографічні посилання

- Avdeyenko, L.N., 2010. Psihologicheskie determinanty formirovaniya agressivnogo povedeniya u muzhchin [Psychological determinants of forming of aggressive behavior for men]. *Sibirskij Vestnik Psichiatrii i Narkologii* 3, 53–55 (in Russian).
- Bevzyuk, D.A., 2012. Neirofiziologicheskie mehanizmy transformacii sociofobij v agressivnoe povedenie v uslovijah deprivacii gedonicheskogo povedeniya [Neurophysiological mechanisms of transformation of social phobias in aggressive behavior in the conditions of deprivation of hedonic behavior]. *Ukrai'ns'kyj Visnyk Psyhonevrologii'* 20(3), 162 (in Ukrainian).
- Bevzyuk, D.A., Kirillova, N.A., 2008. Rol' ventromedial'nogo gipotalamusa i mindalividnogo kompleksa v mehanizmah formirovaniya fobii i transformacii ee v agressivnoe povedenie u kryv [Role of ventromedial hypothalamus and amygdala in the mechanisms of forming of phobia and transformation of her in aggressive behavior for rats]. *IV Mizhn. Naukova Konferencija «Psihofiziologichni ta visceral'ni funkcii v normi i patologii prisvjachena 90-richchju vid dnja narodzhennja P.G. Bogacha»*, 42–43 (in Ukrainian).
- Bevzyuk, D.O., 2012. Neirofiziologichni mehanizmy transformacii' zoosocial'nyh fobij v agresyvu povedinku u shhuriv za umov deryvacii' i'hn'oi' motyvacii' do kanabinoi'div [Neurophysiological mechanisms of transformation of zoosocial phobias in aggressive behavior for rats at the terms of derivative of their motivation to cannabis]. *Ukrai'ns'kyj Visnyk Psyhonevrologii'* 20(4), 27–31 (in Ukrainian).
- Borisov, A.I., 2007. Psihofiziologicheskie predposylki zhestokogo (agressivnogo) povedeniya [Psychophysiological preconditions of cruel (aggressive) behavior]. *Vjatskij Medicinskij Vestnik* 2, 123–125 (in Russian).
- Buresh, Y., Petran, M., Zakhar, I., 1962. Jelektrofiziologicheskie metody issledovanija [Electro-physiological methods of research]. Publishing House of Foreign Literature, Moscow (in Russian).
- Copyright certificate [Avtorskoe svidetel'stvo] № 908378, 1981. Sposob upravlenija povedeniem zhivotnogo organizma [Management method by behavior of animal organism]. Bakumenko, L.P., Verzin, I.I., Vorobyeva, T.M., Dabagyan, A.V., Kononenko, I.V., Leshchenko, A.G., print. 02.11.1981.
- Ilyuk, R.D., 2012. Pokazateli agressii i gneva pri zavisimostjah ot razlichnyh psihoaktivnyh veshhestv [Indexes of aggression and anger at dependences on different psychoactive substances]. *Narkologija* 8, 58–66 (in Russian).
- Ivanov, O.V., Yegorov, A.Y., 2012. Agressija i suicidal'noe povedenie: neiropsihologicheskie aspekty [Aggression and suicidal behavior: neuropsychology aspects]. *Nevrologicheskij Vestnik* 3, 15–28 (in Russian).
- Katsouni, E., Zarros, A., Skandali, N., Tsakiris, S., Lappas, D., 2013. The role of cholecystokinin in the induction of aggressive behavior: A focus on the available experimental data (review). *Acta Physiol. Hung.* 100(4), 61–77.
- Kirenskaya, A.V., 2006. Kriminal'noe agressivnoe povedenie u podrostkov s zaderzhannym psihicheskim razvitiem: Neirofiziologicheskie faktory riska [Criminal aggressive behavior for teenagers with the detained psychological development: Neurophysiological factors of risk]. *Rossiiskij Psichiatricheskij Zhurnal* 4, 46–52 (in Russian).
- Krahé, B., Berger, A., 2013. Men and women as perpetrators and victims of sexual aggression in heterosexual and same-sex encounters: A study of first-year college students in Germany. *Aggressive Behav.* 39(5), 391–404.
- Kulikov, G.A., 1998. Neirobiologicheskie osnovy vysshej nervnoj dejatel'nosti cheloveka (Illuzii specificnosti vysshej nervnoj dejatel'nosti cheloveka) [Neurobiological bases of higher nervous activity of man (Illusions of specificity of higher nervous activity of man)]. *Sorosovskij Obrazovatel'nyj Zhurnal* 6, 9–15 (in Russian).
- Lübke, K.T., Pause, B.M., 2013. Sex-hormone dependent perception of androstenone suggests its involvement in communicating competition and aggression. *Physiol. Behav.* 123, 136–141.
- Naumenko, V.S., Kozhemyakina, R.V., Plyusnina, I.Z., Popova, N.K., 2013. Agressija i reakcija akusticheskogo refleksa vzdragivaniya u geneticheski predraspolozhennyh k agressii i neagressivnyh molodyh kryv [Aggression and reaction of acoustic reflex of starting for genetically predispositioned to aggression and non-aggressive young rats]. *Zhurnal Vysshej Nervnoj Dejatel'nosti im. I.P. Pavlova* 63(4), 479 (in Russian).
- Olds, J., Milner, P., 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 47, 419–427.
- Petryuk, A.P., Kutko, I.I., Bevzyuk, D.A., Vorobyeva, T.M., 2007. Kliniko-neiropsihologicheskie i jelektrofiziologicheskie korrelyacii agressivnogo povedeniya u lic s nepsihicheskimi psihicheskimi rasstrojstvami [Clinical-neuropsychological and electro-physiological correlations of aggressive behavior at persons with unpsychotic psychonosemas]. *Psichichne Zdorov'ja* 14(1), 17–22 (in Ukrainian).
- Samedov, A.A., Eldarova, N.N., Gasanzade, L.A., 2012. Agressija pri rasstrojstvah lichnosti [Aggression at disorders of personality]. *Psihicheskije Rasstrojstva v Obshej Medicine* 3, 59–61 (in Russian).
- Schutter, D.J., Harmon-Jones, E., 2013. The corpus callosum: A commissural road to anger and aggression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37(10), 2481–2488.
- Seth, A., Gitter, P.J., Ewell, R.E., Guadagno, T.F., Stillman, R.F., 2013. Baumeister virtually justifiable homicide: The effects of prosocial contexts on the link between violent video games, aggression, and prosocial and hostile cognition. *Aggressive Behav.* 39(5), 346–354.
- Sharma, M.K., Marimuthu, P., 2014. Prevalence and psychosocial factors of aggression among youth. *Indian J. Psychol. Med.* 36(1), 48–53.
- Shostakovich, B.V., 2005. Sovremennye podhody k diagnostike psihopaticheskijh rasstrojstv [Modern going near diagnostics of psychopathy disorders]. *Rossiiskij Psichiatricheskij Zhurnal* 3, 7–14 (in Russian).
- Shostakovich, B.V., Leonova, O.V., 2004. Konceptija limbicheskoj psihoticheskoi triggernoi reakcii i ee sudebno-psichiatricheskoe znachenie (analiticheskij obzor). *Rossiiskij Psichiatricheskij Zhurnal* 1, 60–68 (in Russian).
- Shurtliff, Q.R., Murphy, P.J., Yeiter, J.D., Matocq, M.D., 2013. Experimental evidence for asymmetric mate preference and

- aggression: Behavioral interactions in a woodrat (*Neotoma*) hybrid zone. *BMC Evol. Biol.* 13, 220.
- Van Beek, J., Vuijk, P.J., Harte, J.M., Smit, B.L., Nijman, H., Scherder, E.J., 2014. The factor structure of the brief psychiatric rating scale (expanded version) in a sample of forensic psychiatric patients. *Int. J. Offender Ther. Comp. Criminol.* (in press).
- Vorobyeva, T.M., Bevzyuk, D.A., Kirillova, N.A., 2009. Rol' jemociogennyh struktur mozga v mehanizmah formirovaniya fobij i ih vozmozhnoj transformacii v agresivnoe povedenie u kryv [Role of emotional structures of brain in the mechanisms of forming of phobias and their possible transformation in aggressive behavior for rats]. *Psihicheskoe Zdorov'e* 4, 46–51 (in Ukrainian).
- Williams, C., South Richardson, D., Hammock, G.S., Janit, A.S., 2012. Perceptions of physical and psychological aggression in close relationships: A review. *Aggress. Violent Beh.* 17(6), 489–494.

Надійшла до редколегії 02.05.2014