

14.1

Физические и физиологические механизмы сознания и общей анестезии (Обзор)*

© К.М. Лебединский,¹ А.Н. Коваленко²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Россия

² Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, 194021 Санкт-Петербург, Россия
e-mail: mail@lebedinski.com; ras-kan@mail.ru

(Поступило в Редакцию 12 февраля 2018 г.)

Общая анестезия (наркоз) — искусственно вызываемое обратимое торможение центральной нервной системы (ЦНС) с подавлением болевой чувствительности, сознания, двигательной и рефлекторной вегетативной активности при проведении хирургических операций. Существующие фармакологические теории не дают исчерпывающего объяснения механизма подавления сознания, хотя механизмы остальных эффектов наркоза хорошо изучены. Причина кроется в коренном отличии вертикальной схемы построения проводящих путей ЦНС для организации большинства ее перцептивных и исполнительных функций от организации структур головного мозга, необходимо связанных с процессами сознания при информационном анализе и синтезе команд управления как ключевого синергетического фактора самоорганизующейся системы. Это позволяет не только объяснить суть явлений анестезии изменением функциональной динамической упорядоченности в нейронных сетях коры больших полушарий мозга, но и контролировать глубину анестезии и состояние пациента в целом методами анализа процессов самоорганизации по информационной насыщенности сигналов их регуляции, мониторируя тренд фрактальной размерности генерируемого при этом энтропийного аттрактора.

DOI: 10.21883/JTF.2018.10.46484.67-18

Введение. Цели и составляющие анестезии

Малый энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона (1907) [1], первое издание Большой советской энциклопедии (1926) [2] и последнее издание Большой медицинской энциклопедии (1974) [3], нормативный „Энциклопедический словарь медицинских терминов“ (1982) [4] единодушно определяют анестезию в целом как потерю или отсутствие чувствительности (тактильной, температурной, болевой и т.д.), а уже во вторую очередь указывают на этот термин как общее название методов обезболивания, например при хирургических операциях. Более современный „Иллюстрированный медицинский словарь Дорланда“ (12-е издание, США, 2012) [5] дает практически идентичные определения, уточняя, что во втором значении под анестезией понимают вызванную применением лекарств или другими медицинскими вмешательствами утрату способности чувствовать боль. Таким образом, в трактовке этого термина не происходит существенных изменений на протяжении более чем столетия.

Точкой отсчета истории современной анестезиологии принято считать 16 октября 1846 г., когда в круглой аудитории-операционной Massachusetts General Hospital

данрист Уильям Томас Грин Мортон (1819–1868) продемонстрировал врачебному сообществу Бостона операцию удаления опухоли шеи под эфирным наркозом в исполнении Джона Коллинза Уоррена (1778–1856) — основателя Гарвардской медицинской школы и журнала „New England Journal of Medicine“, ныне самого цитируемого в мире. Вскоре американский врач, изобретатель, писатель и поэт Оливер Венделл Холмс (1809–1894) придумал — и впервые именно для обозначения наркоза! — и сам термин „анестезия“ — от греч. *αναίσθησία*, буквально — „обесчувствливание“. И хотя есть множество доказательств того, что исключением сознания пациента с целью безболезненного выполнения оперативных вмешательств хирурги пользовались намного раньше, ни многовековое развитие медицины, ни 170 лет научной анестезиологии не дали однозначного и исчерпывающего понимания того, как возникает и что представляет собой наркоз, или общая анестезия. Ни одна из предложенных фармакологами теорий наркоза не способна исчерпывающе объяснить все наблюдаемые эффекты общей анестезии и, следовательно, механизмы ее развития [6,7].

Десятилетия изучения общей анестезии, впрочем, не прошли даром. Прежде всего, по мере совершенствования препаратов и методик утвердилось представление о составляющих (компонентах) анестезии, к главным из которых сегодня относят сон (гипноз), обезболивание (аналгезию), подавление вегетативных рефлексов

* Вторая российская конференция с международным участием „Физика — наукам о жизни“ (Санкт-Петербург, 18–22 сентября 2017 г.)

и обездвиживание (иммобилизацию) пациента. Каждый такой компонент анестезии, в свою очередь, сейчас оформился в комплекс атрибутов, включающий (а) подлежащую регулированию физиологическую функцию, (б) высокоселективные средства управления ею и (в) не менее избирательный метод (или методы) ее мониторинга [8]. К сегодняшнему дню достаточно детально изучены не только молекулярные мишени препаратов-анестетиков, но и общепризнанные механизмы нарушения всех соответствующих физиологических функций, за исключением сна [6,7,9]. Говоря точнее, в случае сознания и его медикаментозного подавления исследователями детально изучено как то, что происходит на субмикроскопическом структурно-функциональном уровне (рецепторы клеточной мембраны, ионные каналы, насосы и потоки, потенциал мембраны нейрона и его динамика), так и происходящее с организмом на макроуровне (клиника наркоза, его стадии, соответствующие им уровни препаратов-анестетиков в плазме крови и т.д.). Однако исчерпывающе объяснить причинно-следственные связи (или, точнее, взаимосвязи) между первым и вторым уровнями современная наука пока не в состоянии. Такое исключительное положение подавления сознания среди других составляющих анестезии во многом обусловлено спецификой функционально-морфологических взаимосвязей в центральной нервной системе.

1. Иерархическая структура построения центральной нервной системы

Как известно, элементарной структурно-функциональной единицей нервной системы является нейрон — электрически возбудимая нервная клетка, к телу которой по множеству периферийных дендритных отростков поступают, а по центральному длинному отростку — аксону передаются исполнительным органам или другим нейронам нервные импульсы, физически представляющие собой изменения состояния поверхностной поляризации клеточной мембраны (рис. 1). Соединяясь друг с другом, нейроны могут формировать биологические нейронные сети, в частности, в коре больших полушарий головного мозга, насчитывающего около 85–86 млрд. нейронов [11–14].

Анализ структурно-функциональных параллелей в нервной системе ясно показывает, что в ней соседствуют, взаимно дополняя друг друга, два кардинально различных принципа организации, которые можно с очень небольшой степенью условности обозначить как вертикальный и горизонтальный.

С одной стороны, налицо вертикальная схема построения проводящих путей (рис. 2), обеспечивающая быстрое и вполне эффективное двустороннее взаимодействие центра (точнее, разнообразных центров, функционально более или менее специализированных) с периферическими датчиками (рецепторами — источниками афферент-

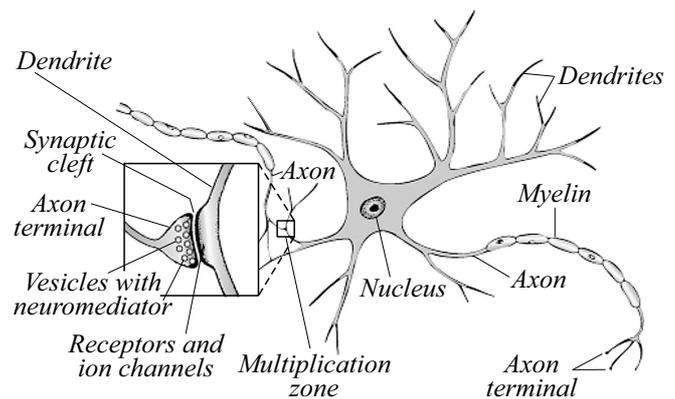


Рис. 1. Схема строения нейрона [10].

ных сигналов) и исполнительными органами (эфферентами, т.е. получателями и исполнителями сигналов эфферентных). Жесткая предопределенность такой структуры функциональными потребностями, структурный детерминизм этих вертикальных связей создает впечатление, что такая „вертикаль“ и является оптимальным принципом построения любой высокоорганизованной системы. В клинической неврологии вертикальный принцип организации функций создал условия для развития одного из самых тонких врачебных искусств — топической диагностики заболеваний нервной системы [16]. Этот гипноз вертикали, хорошо известный и в технике, и в политологии, является, возможно, одним из наиболее ранних плодов общей теории систем в ее биологическом воплощении (Людвиг фон Бергаланфи [17] и др.).

Действительно, чем более высоко организована живая система, тем более централизованной выглядит структура ее управления: полюсами эволюционного развития выглядят здесь диффузная нервная система гидры и центральная нервная система (ЦНС) высших приматов и человека. В истории нашей страны системный „вертикализм“ (командно-административная система, по известному определению Г.Х. Попова, 1986 г. [18]) отметился, прежде всего, очевидным политическим подтекстом павловского нервизма в понимании „павловской сессии“ двух академий — АН и АМН СССР — 1950 г. [19]. Хорошо известно, что регулярно ругавший советскую власть академик И.П. Павлов (1849–1936) оставался тем не менее одним из эталонных научных светил сталинской эпохи.

С другой стороны, внимательный анализ показывает, что вертикальный принцип структурно-функциональной организации оптимален тогда и только тогда, когда речь идет о задаче двустороннего проведения сигналов (как афферентных — от периферических датчиков к центру, так и эфферентных — исполнительных команд центра на органы-эффекторы) с минимальными искажениями. В том же случае, когда речь идет о более тонких задачах анализа афферентных сигналов и/или синтеза команд управления, концепция „вертикали“ не может предло-

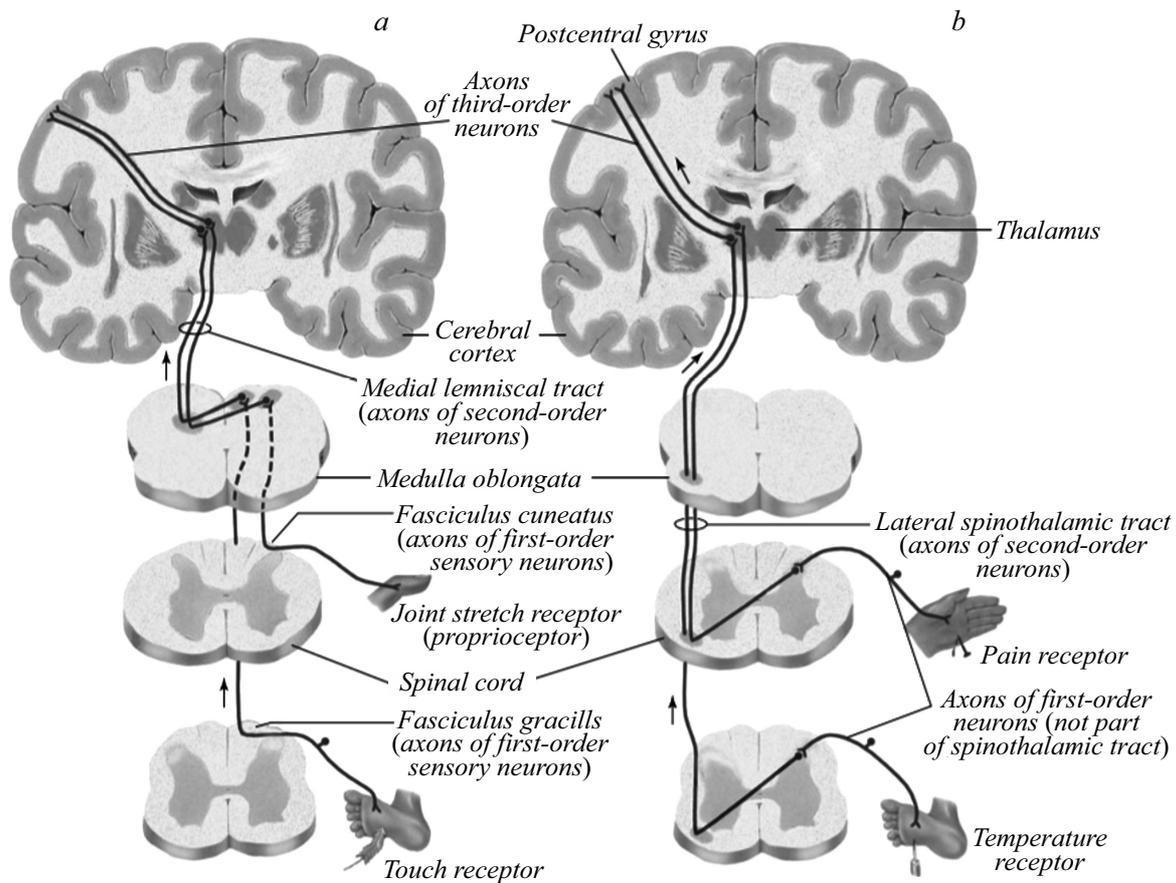


Рис. 2. Пример вертикального принципа организации в центральной нервной системе — проводящие пути различных видов чувствительности [15].

жить ничего, кроме предельно общих формулировок вроде „корковый зрительный анализатор“, „моторная зона коры головного мозга“ или „сосудодвигательный центр“. Именно на этом высшем уровне ЦНС мы сталкиваемся с целым рядом удивительных особенностей, разительно отличающих структуры головного мозга, и прежде всего коры его больших полушарий, от всего, что расположено „ниже по вертикали“.

В самом деле, в отличие от „вертикали“ чаще всего необратимо выходящей из строя при отказе любого звена цепи на соответствующем уровне обширные повреждения головного мозга могут давать необратимую утрату функций, могут приводить к обратимому неврологическому дефициту, а могут и вовсе никак не отражаться на функции ЦНС как целого (рис. 3). Откуда и зачем эта поразительная структурная избыточность, позволяющая нейрохирургам удалять подчас значительную массу тканей без существенного ущерба для высших функций?

Почему грубые врожденные органические дефекты ЦНС не всегда приводят к грубой социальной дезадаптации? Видимые при томографических исследованиях структурные мальформации головного мозга, — даже при таких грубых генетических дефектах, как трисомия

по 21 хромосоме [20]! — могут иметь весьма скромные последствия для двигательной, чувствительной, интеллектуально-мнестической и эмоционально-волевой сфер. Известно много не просто полностью социально адаптированных, но и весьма успешных людей с синдромом Дауна — актеры Stephany Ginnsz и Pascal Duquenne, Pablo Pineda и Chris Burke, музыканты Ronald Jenkees, Zhou Zhou (рис. 4) и Miguel Tomasin, ресторатор Tim Harris и адвокат Paula Sage, спортсменка и общественный деятель Karen Gaffney...

Почему структурная, логическая „монтажная схема“ нейронов коры мозга совсем не объясняет поведения системы как целого? Ведь электронная схема позволяет предсказать состояние компьютера на любом произвольно удаленном этапе выполнения любой известной программы!

Почему мы не можем так же ясно указать на структурную основу сознания, как указываем сегодня на водитель ритма дыхания или ядра черепно-мозговых нервов? Более того, сегодня нам известно, что многие функции (например, кратковременная память) обусловлены формированием в ЦНС динамических (т. е. вообще функциональных, а не морфологических!) структур, упорядоченных во времени и в пространстве [22]. Феномен

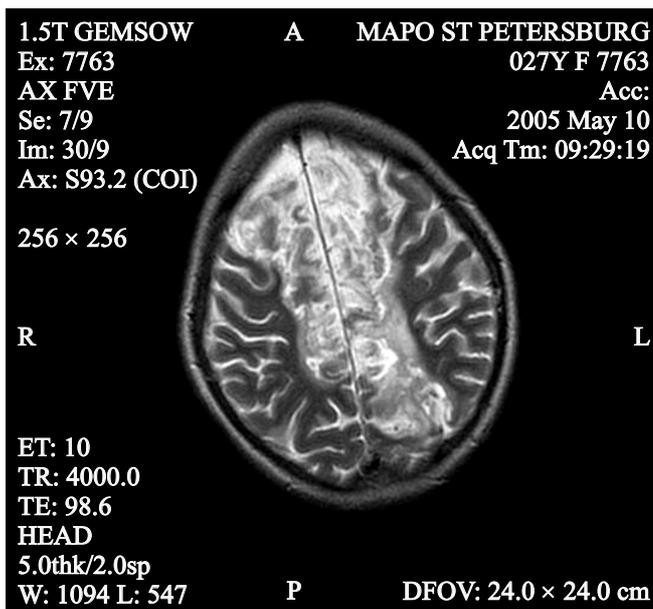


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациентки 27 лет, перенесшей первую атаку острой перемежающейся порфирии. На момент получения данного изображения объем неврологического дефицита составлял парез левой голени на фоне полной сохранности интеллектуально-мнестической и эмоционально-волевой сфер личности (наблюдение К.М. Лебединского и соавт., 2005).



Рис. 4. Известный китайский дирижер Жу Жу — единственный в мире, кто не читает мелодии по нотам, но запоминает их с первого прослушивания и помнит партитуру каждого инструмента в симфоническом оркестре [21].

сознания, как и многие другие функции ЦНС, не имеет однозначной „топической привязки“. Мы многое знаем о локализации и работе восходящих механизмов активации и подавления коры больших полушарий мозга, многие из которых тесно связаны с нижележащими структурами мозга, например таламусом [23,24], лимбической системой или ретикулярной формацией [25], но содержание сознания все равно связываем с корой больших полушарий [22]. Наконец, мы даже представляем себе, как формируется „картинка“ в коре, но пока не знаем, по

удачному выражению редакторов специального выпуска „The Brain“ журнала Nature (1980), где расположен „экран“ и кто на него смотрит [26]!

Почему при определенных условиях возможно истинное или иллюзорное формирование по меньшей мере двух „потоков сознания“? Это, прежде всего, псевдогаллюцинации [27], когда пациент ощущает слова и образы как „вложенные“, привнесенные извне, чужеродные по отношению к его собственному сознанию, т.е. смотрит на „второй экран“ как бы со стороны, не отождествляя свою личность с его содержанием. Еще более загадочная ситуация — так называемое диссоциативное расстройство идентичности [28], при котором в каждый момент времени тело пациента контролирует сознание одной из нескольких личностей, отличающихся между собой возрастом, полом, национальностью, образовательным уровнем, привычками и характером.

Почему возможно и многократно описано спонтанное восстановление сознания после многих лет казавшегося безысходным коматозного состояния (феномен „спящей красавицы“)? Какой внутренний или внешний стимул и — главное! — почему способен вновь запустить маятник остановившихся, но, как оказывается, вполне исправных часов?

И как же тогда вообще все это работает?

2. Роль самоорганизации в динамическом формировании функциональных структур ЦНС и влияние анестезии

Как убеждены авторы, стохастический принцип самоорганизации — единственно возможная столбовая дорога разрешения тех многочисленных противоречий, что накоплены десятилетиями изучения головного мозга — от импрегнации серебром Сантьяго Рамона-и-Кахаля (1852–1934) до вживленных электродов ранней Натальи Петровны Бехтеревой (1924–2008). В исходно хаотической (неупорядоченной) среде, элементы которой (в данном случае — нейроны коры) способны взаимодействовать друг с другом, под действием внешних возмущений закономерно образуются структуры, упорядоченные во времени и пространстве (рис. 5). Честь строгого доказательства этого положения принадлежит нашему соотечественнику Илье Романовичу Пригожину (1917–2003), иностранному члену АН СССР, проработавшему всю жизнь в Бельгии и США и удостоенному Нобелевской премии по химии 1977 г. за исследования в области неравновесной термодинамики, в частности, теории диссипативных структур. Если переводить это с языка современной физико-химии на обыденный язык, Пригожину удалось доказать возможность спонтанного (т.е. без целенаправленного вмешательства внешних, а особенно сверхъестественных, сил!) формирования порядка из хаоса [30–32].



Рис. 5. Сеть нейронов, соединенных аксонами и дендритами [29].

Что нужно для того, чтобы эта возможность стала реальностью? Прежде всего, элементы „хаоса“ не должны быть пассивными (как камешки на берегу моря), они должны взаимодействовать между собой. Кроме того, чтобы в системе возник динамический процесс формирования порядка, должны иметь место внешние возмущающие энергетические и/или информационные воздействия [33]. Именно об этом по сути дела говорят, например (но другими, более частными, терминами), некоторые современные теории сознания, известные как концепции „когнитивного связывания“ [34,35] или „информационной интеграции“ [36,37].

Мы далеки от мысли говорить здесь подробно об общебиологических следствиях неравновесной термодинамики, например, о том, что давным-давно известное поразительное сходство морозных узоров на стекле с листом папоротника — просто собственноручная расписка Природы в том, что для привнесения целесообразности в хаос она не нуждается ни в Творце, ни в осознанном целеполагании. Действительно, представления об устойчивости систем и об иерархиях их неустойчивостей [33], представления об энтропии, ее производстве и негэнтропийных процессах позволяют объяснить очень многие вещи, необъяснимые в рамках классических теорий развития живых систем — в частности, эволюционные „скачки“, привносящие в стохастический процесс эволюции элемент целесообразности, которого так не хватало Дарвину и который казался таким метафизическим у Ламарка!

Именно вследствие этого кардинального отличия функция сознания, структурная основа которой в ЦНС выстроена по горизонтальному принципу, радикально отличается от болевой (ноцицептивной) чувствительности, вегетативных (автономных) рефлексов и произвольных движений, формирование которых структурно обеспечивается не горизонтальной стохастической сетью, а

вертикальной детерминированной цепочкой нейронов. Здесь все достаточно просто: центры и проводящие пути, отвечающие за болевую чувствительность и движения, локализованы физиологией и изучены экспериментальной фармакологией достаточно давно. Это — замечательные примеры „вертикально“ построенных функций нервной системы, где всегда есть более или менее обобщенно описанные области в головном или спинном мозге, анализирующие или генерирующие соответствующий сигнал, проводящие пути и периферические клетки — рецепторы (датчики) или эффекторы (исполнители). И если выключение боли нежелательных рефлексов и движений пациента подчиняется общему принципу „блокады веществом X физиологической функции Y на уровне Z“, то для сознания очевиден единственный уровень блокады — это связи внутри горизонтальной сети нейронов, в которой динамические цепи (или „ансамбли“) нейронов могут стохастически образовываться, а могут — при отсутствии для этого условий! — и не возникать.

Несмотря на успехи электрофизиологии и нейровизуализации, в том числе функциональной, например компьютерная позитронно-эмиссионная томография (рис. 6), здесь нет топика, точной локализации, а есть только постепенно нарастающее общее понимание стохастического механизма самого явления и его подавления [39]. Поэтому своеобразие высшей нервной деятельности не позволяет подходить к ее анализу и „ремонту“ с тех же позиций „управления по отклонению“, с которых мы успешно корригируем множество других физиологических функций.

Действительно, обработка информации, являющаяся специфической функцией ЦНС, организована здесь совершенно иначе по сравнению с ее обработкой, например, в компьютере. И это несмотря на удивительное функциональное сходство „элементной базы“, отмеченное еще в 1960-е гг. Джоном фон Нейманом в книге [40], в которой математик категорично заявил: функция нервной системы человека является „в первую очередь цифровой“. Действительно, сложность устройства химического синапса, работа которого регулируется сложными механизмами управления освобождением медиатора и его обратного захвата пресинаптической мембраной, значительно легче понять, зная устройство полупроводникового диода, транзистора и тиристора. Да и более простые аналогии тоже вполне очевидны: например, миелиновая оболочка структурно и функционально идентична изоляции электрических проводов, перехват Ранвье эквивалентен электрическому реле, электрический синапс — простому разьему или спаю электродов и т.д.

Однако на этом „элементном“ сходстве аналогии, пожалуй, и заканчиваются. Наиболее категорично высказался, пожалуй, американский психолог Роберт Эпштейн: „... Ваш мозг не обрабатывает информацию, не извлекает знания и не хранит воспоминания. Короче говоря, ваш мозг — не компьютер...“. Автор объясняет,

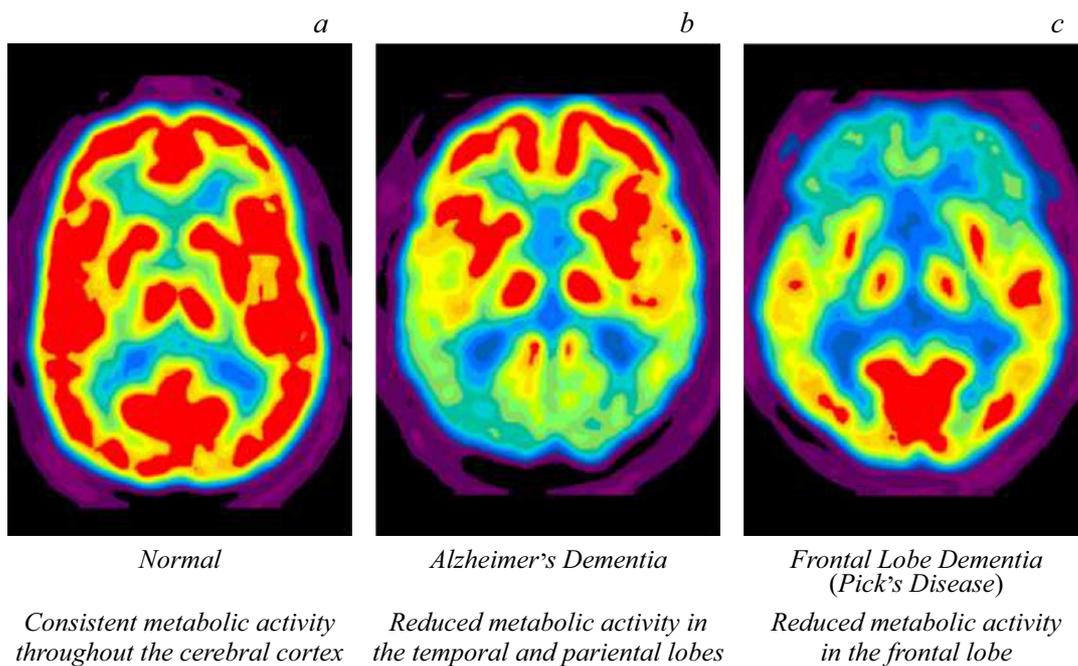


Рис. 6. Компьютерная позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) головного мозга человека в норме (а), при болезни Альцгеймера (b) и так называемой лобной деменции болезнь Пика (c) [38].

почему представление о мозге как о машине, которая работает на символическом представлении мира, неэффективно ни для развития науки, ни для понимания человеческой природы [41].

Как же на самом деле мозг записывает информацию и хранит ее? Точных ответов, опять-таки, сегодня нет. По данным современной нейрофизиологии и нейрохимии исходной предпосылкой различных гипотез о механизме краткосрочной памяти является возникновение динамических цепочек возбужденных нейронов, в то время как в основе долговременной (долгосрочной) памяти лежат сложные химические процессы синтеза в нейронах полипептидных цепей — белковых молекул, кодирующих записываемую информацию в структуре полимерной цепи молекулы [42,43]. Таким образом, субстратом нашей „оперативной памяти“, как и в компьютере, являются различные энергозависимые функциональные состояния материального носителя информации, в то время как в основе долговременной памяти мозга в отличие от компьютера лежит энергонезависимая структура ее материального носителя.

Если в компьютере кодирование информации осуществляется двоичным кодом, то в ЦНС для этого используется частотный код. Структура компьютера полностью необходима и достаточна — и если „битые“ участки на жестком диске еще совместимы с нормальной работой системы в целом, то любая поломка в централизованной системе собственно обработки данных (процессор) приводит к ее неработоспособности. Головной мозг же структурно избыточен, и прямой корреляции между объемом его структурного повреждения

и нарушением функций зачастую нет. Динамика процесса в компьютере полностью детерминирована: взяв два одинаковых исправных компьютера с одинаковой программой и одинаковыми данными на входе, мы в любой произвольно удаленный момент времени получим на обоих в точности одинаковый результат. В мозге же процесс обработки информации носит стохастический характер, подчиняясь закономерностям так называемой „распределенной обработки информации активной средой“. В итоге, хотя вероятность различного рода сбоев и ошибок выше при работе мозга, чем компьютера, только мозг может решать слабоформализуемые задачи („мессы“), для которых весьма затруднительно построение эффективного формального алгоритма [44].

Очевидные преимущества распределенной обработки для решения целого ряда задач уже давно создали отдельное направление в развитии информатики — так называемую „эмуляцию нейронных цепей“ аппаратными средствами обычных ЭВМ [45]. Надо отметить, что и в нервной системе принцип распределенной обработки сигналов используется не везде, а только там, где именно его применение способно обеспечить оптимальный результат: при анализе афферентных сигналов и синтезе сигналов эфферентных, проведение которых к нервному центру от рецепторов и от нервного центра к исполнительному органу (или органу-мишени воздействия), в свою очередь, отдается на откуп куда более простой „вертикали“.

В этом контексте большой интерес представляет электрофизиологическая картина динамики электроэнцефа-

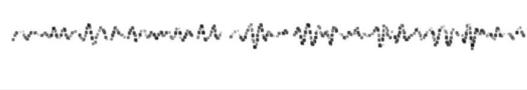
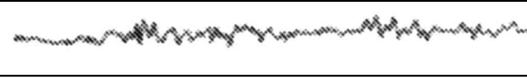
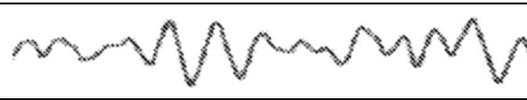
<i>Rhythm</i>	<i>Signal appearance</i>	<i>Main behavioral trait</i>
<i>Gamma 30–100 Hz</i>		<i>Represents binding of different populations of neurons for the purpose of carrying out a certain</i>
<i>Beta 13–30 Hz</i>		<i>Usual waking rhythm associated with active thinking and active</i>
<i>Alpha 8–13 Hz</i>		<i>It is usually found over the occipital regions. Indicates relaxed awareness without attention or</i>
<i>Theta 4–8 Hz</i>		<i>Theta waves appear as consciousness slips towards drowsiness. Theta increases have</i>
<i>Delta 1–4 Hz</i>		<i>Primarily associated with deep (slow) wave sleep.</i>

Рис. 7. Типичные ритмы электроэнцефалограммы. Видно, что по мере снижения уровня активности нейронов коры мозга частота „результатирующего“ ритма снижается, а его амплитуда нарастает [46].

лограммы (ЭЭГ) в состоянии бодрствования и сна, в том числе и медикаментозного.

Необработанная (нативная) ЭЭГ, снятая с поверхности черепа, демонстрирует в этих состояниях значительные отличия, заметные даже неспециалисту (рис. 7). При решении задач, требующих предельного сосредоточения внимания, регистрируется так называемый γ -ритм с очень низкой амплитудой колебаний (ниже $10 \mu\text{V}$) и очень высокой их частотой, достигающей 100, 200 и даже 500 Hz. Для „обычного“ бодрствования характерны низкоамплитудные ритмы с относительно высокой частотой колебаний: так называемый β -ритм с частотой 14–30 Hz и амплитудой волн $5\text{--}30 \mu\text{V}$ характерен для активного внимания, α -ритм в полосе частот от 8 до 14 Hz со средней амплитудой волн $30\text{--}70 \mu\text{V}$ обычно отражает состояние покоя. При засыпании они последовательно сменяются более медленными ритмами с еще бóльшей амплитудой: вначале θ -ритмом с частотами 4–7 Hz и амплитудой до $100 \mu\text{V}$, а затем при углублении спонтанного или медикаментозного сна, δ -ритмом с частотами 1–4 Hz и амплитудой, достигающей $200 \mu\text{V}$. Вместе с тем в сложной картине электрофизиологической активности мозга выделяется также ряд других ритмов (κ , μ , τ , λ), не играющих столь значимой роли с позиций нашего анализа.

С физической точки зрения очевидно, что снижение частоты и рост амплитуды ритма ЭЭГ отражают явление последовательной синхронизации фаз деполяризации и реполяризации мембран отдельных нейронов [47]: только в этом случае очень малые потенциалы действия мембран, суммируясь, могут давать высокоамплитудные волны потенциала, регистрируемые с поверхности черепа. С позиций теории информации столь же очевидно, что по мере падения частоты и роста амплитуды ин-

формационная насыщенность сигнала монотонно снижается. Таким образом, электрофизиологическая картина различных уровней бодрствования и сна дает все основания считать, что динамика этих процессов тесно сопряжена, прежде всего, с изменением уровня взаимодействия нейронов коры больших полушарий головного мозга.

Уже первые попытки мониторинга уровня сознания (например, монитор функций мозга CFM), были сфокусированы на устранении информационной избыточности нативной ЭЭГ с максимальным „обнажением“ этих кардинальных амплитудно-частотных характеристик [48].

С терминологической точки зрения характерно, что под „глубиной анестезии“ в современной анестезиологии понимается именно и только глубина сна, т. е. одного лишь гипнотического компонента анестезии [49]. Исторически эта традиция пришла из времен „мононаркоза“, когда все компоненты реализовывались с помощью одного препарата-анестетика. Однако и сейчас никому не приходит в голову говорить, например, о глубине аналгезии или обездвиживания пациента, что лишний раз подчеркивает центральную роль выключения сознания в структуре достаточно сложного феномена общей анестезии.

3. Оценка глубины анестезии

Сегодня существует достаточно много более или менее распространенных в клинике технологий мониторинга глубины анестезии, большинство из которых построены на той или иной математической обработке сигнала нативной ЭЭГ. Одной из наиболее очевидных и „прозрачных“ является технология M -энтропии [50], которая предполагает расчет информационной энтропии

ЭЭГ через вероятности состояний p_i источника информации по известной формуле Клода Шеннона (1948 г.):

$$I = - \sum_{i=1}^N p_i \log_2 p_i, \quad \sum_{i=1}^N p_i = 1,$$

где I — количество информации, N — число возможных событий и p_i — вероятность i -го события [51]. Данная величина достигает своего минимума ($I = 0$), когда исход события достоверен, и максимума ($I = \log_2 N$) при равновероятном исходе всех состояний. Совпадение формальной структуры этого выражения со статистической интерпретацией физической энтропии системы в виде $S = k \ln \Gamma$, определенной Больцманом по числу Γ микросостояний системы, соответствующих ее данному макросостоянию с энтропией S , имеет глубокий смысл как характеристика связи между детерминированными физическими и вероятностными математическими величинами [52].

Однако более распространенная и популярная в клинике технология мониторинга глубины анестезии по динамике так называемого биспектрального индекса (BIS) строится на „закрытом“ патентованном алгоритме, созданном на основе экспертного анализа нескольких тысяч записей нативных ЭЭГ у бодрствующих испытуемых и пациентов во время анестезии различной глубины [53]. Известны также технологии Narcotrend, Cerebral function index (CFI) и некоторые другие [54].

Так или иначе, мониторинг „глубины анестезии“ также дает основание считать сознание стохастическим явлением самоорганизации. Кардинально отличается от всего перечисленного лишь технология слуховых вызванных потенциалов (англ. сокр. АЕР), которая предполагает регистрацию и анализ ответа области слухового анализатора коры мозга на звуковые сигналы (короткие щелчки) определенного стандартизированного вида, подаваемые через наушники [55].

И вот здесь очень важным оказывается различие между вариантами общей анестезии, которое имеет определенный параллелизм с различием видов сна. Физиологам известно, что наряду с „медленным“ сном, когда ЭЭГ демонстрирует высокоамплитудный медленный ритм, имеется еще так называемая фаза быстрого сна или фаза быстрых движений глазных яблок (англ. rapid eyes movement, сокр. REM) [56]. Во время этой фазы человек и животные видят сновидения, глазные яблоки совершают быстрые движения, а на нативной ЭЭГ появляется θ -ритм с более высокой по сравнению с δ -ритмом частотой — 4–8 Hz. До внедрения в анестезиологию фенциклидинового производного кетамина (Г. Корссен, Э.Ф. Домино, 1966 г.) считалось, что общая анестезия, как и естественный сон, всегда сопровождается снижением частоты и повышением амплитуды ритма ЭЭГ. Однако первые же записи ЭЭГ во время анестезии кетамином, сопровождающейся яркими сновидениями и галлюцинациями,

показали удивительную картину: будучи еще и хорошим анальгетиком, кетамин дает глубокую хирургическую анестезию, в то время как на ЭЭГ наблюдается относительно высокочастотная низкоамплитудная активность! Это сразу же привело к появлению термина „диссоциативная (т.е. расщепленная) анестезия“ [57], причем технологии обработки нативной ЭЭГ не позволяют оценить ее глубину. Здесь применима только методика слуховых вызванных потенциалов. Анализ явления диссоциативной анестезии показывает, что в данном случае процесс самоорганизации нейронной сети коры нарушается не по „пассивному“, а по „активному“ типу: резкое повышение активности взаимодействия нейронов приводит к распаду динамической упорядоченности, как и утрата ими способности к взаимодействию.

Таким образом, на сегодняшнем уровне наших знаний о механизмах самоорганизации сознание следует считать частным случаем такого стохастического процесса спонтанного образования динамических цепочек взаимодействующих нейронов в исходно (морфологически) неупорядоченной сети нейронов коры головного мозга. Этот процесс может испытывать стимулирующие и подавляющие влияния как от нижележащих структур ЦНС (ретикулярная формация, лимбическая система, таламус и т.д.) и уровня общего метаболизма, так и от разнообразных экзогенных факторов — внешних возмущений, воспринимаемых органами чувств, изменений уровней нейромедиаторов в синапсах ЦНС, воздействия агонистов (активаторов) или литиков (блокаторов) тех или иных рецепторов мембраны нейронов и т.д. Механизмом подавления или выключения сознания во всех этих случаях является нарушение способности нейронов к взаимодействию, являющемуся одним из условий образования упорядоченных структур в исходно неупорядоченной среде. Частным случаем такого нарушения взаимодействия, приводящего к выключению сознания, является общая анестезия.

В то же время интересно, что практические следствия из такого понимания сознания, его выключения и восстановления пока намного более очевидны и применимы в неврологической интенсивной терапии, нежели в анестезиологии.

Как отмечено выше, возможность самоорганизации предполагает наличие двух условий — взаимодействия элементов (нейронов) между собой, т.е. их нормальной функции, а следовательно, лежащего в ее основе метаболизма, и присутствие внешних в данном случае афферентных стимулов — влияний среды. Для этого необходимо, а иногда и достаточно, обеспечить снабжение головного мозга достаточным потоком крови, имеющей нормальное содержание кислорода и углекислого газа, ионный состав, уровень глюкозы, осмолярность, температуру. И это условие (которое, кстати, не всегда легко выполнить!) неизмеримо важнее,

чем все нейропротекторы, антигипоксанта, стимуляторы, медиаторы и регуляторы, вместе взяты! Не случайно главные условия успешного проведения анестезии у пациента с патологией ЦНС — не важно, паркинсонизмом или эпилепсией, рассеянным склерозом или болезнью мотонейрона — это совсем не оптимальный выбор методики анестезии, а традиционные и сакраментальные нормотензия, нормотермия, нормоксемия, нормакапния, нормогликемия, нормонатриемия, нормакалиемия, т.е. поддержание в пределах нормальных значений уровней артериального давления, температуры тела и химического состава крови [58,59].

Следует констатировать безусловную важность устранения персистирующих источников возбуждения и необходимость дезинтеграции тех патологических функциональных структур, которые навязывают мозгу свой ритм и свой, функционально неэффективный, порядок. Причем речь в данном случае идет отнюдь не только и даже, возможно, не столько об эпилептических очагах, для устранения которых иногда приходится применять даже хирургическое разрушение участков ткани мозга. В представлении А.Н. Кондратьева и его последователей, например, устойчивое вегетативное состояние — это тоже функциональная система в понимании П.К. Анохина, только система патологическая, ригидная, замкнутая в себе [60]. Ведь спонтанно образовавшаяся динамическая структура в мозге может быть не только эффективной, открытой, обеспечивающей оптимальное реагирование организма как целого!

Необходимо давать мозгу организующие „толчки“ — внешние возмущающие воздействия, обеспечить максимум входящих сенсорных возмущений — плейер с любимой музыкой и голосами близких, фильмы, непосредственный (визуальный, слуховой, тактильный) контакт с родными и т.д. Возможно, в какой-то момент стоит применить препараты, облегчающие взаимодействие между клетками — рецепторно-активные медикаменты (глиатилин, амантадин и др.) — но никогда не нужно с этого начинать! Не стоит намертво фиксироваться и на „улучшении кровоснабжения мозга“ — из практики известно немало примеров, когда активное лечение „хронической недостаточности мозгового кровообращения“ у пожилых людей приводило к тяжелой декомпенсации с поведенческими расстройствами, делирием, агрессией и т.п.

Помня о том, что фармакотерапия здесь совсем не главное, не стоит и осуществлять „гимнастику для нейронов“, чередуя седативные препараты со стимуляторами и нейромедиаторами. Рубежом завершения седации является появление признаков восстановления сознания во время диагностических окон, наличие которых должно быть таким же жестким правилом при проведении седации, нейровегетативной коррекции и т.п., как оценка их эффекта по шкалам: шкале Рэмси или Ричмондской шкале ажитации и седации (RASS). В историях болезни наших пациентов не должно быть

места произвольным „качественным“ оценкам — то, что одному врачу видится сопором, в записи другого будет обозначено как кома-II и т.д. А завершив седацию, стоит дать пациенту попытаться воспользоваться „правом на самоорганизацию“ вместо того, чтобы сразу начинать лечение амантадином, глиатилином и т.д. Образно говоря, не надо пытаться помогать пчелам строить свои соты — нужно дать им улей, поле и лес!

4. Подходы к интегральной оценке физиологического состояния организма при анестезии

Хотя контроль и обеспечение базисных показателей гомеостаза рассматривается как залог поддержания устойчивого функционального состояния организма, задача целостной оценки его состояния как системы большого числа взаимодействующих органов и анатомических систем, ткани которых образованы из различного типа клеток, омываемых внеклеточной жидкостью, методически намного сложнее. Ее решение чрезвычайно актуально не только для медицины критических состояний, в частности, анестезиологии и интенсивной терапии, медицины катастроф, но и для подготовки спортсменов, военного и вахтового персонала, ведения беременности, диспансерного обследования населения. Она значительно усложняется при необходимости мониторинга приспособительных процессов адаптации организма к изменению внешних и внутренних факторов в реальном времени, особенно как отражение реакции организма на развитие операционного стресса при отсутствии сознания пациента в условиях общей анестезии. Традиционная для клинической медицины сумма оценок „по органам и системам“ долгосрочна, трудоемка и не решает данной проблемы из-за нехватки времени и возможности собрать и детально проанализировать многочисленные дифференциальные показатели физиологического состояния, насчитывающие для человека более 3000 дискретных параметров. Необходимы экспресс-методы оценки состояния пациента по интегральному диагностическому показателю на основе обработки измеряемых физиологических параметров организма.

Известные подходы сосредоточены на двух главных направлениях оценки функционального состояния, прежде всего, по показателям интегрирующих систем организма — нервной и эндокринной. Первое направление базируется на физиологических показателях, в основном отражающих соотношение активности регуляторных систем, прежде всего, симпатической и парасимпатической (кожно-гальванический рефлекс И.Р. Тарханова, индексы Р.М. Баевского, I. Kérdö, кардиоинтервалография и др.). Второе представлено биохимическими критериями (уровни катехоламинов, глюкокортикоидов, гормонов щитовидной железы и тропных гормонов гипофиза, концентрации в плазме энергетических субстратов — глюкозы и свободных жирных кислот и т.д.). Анализ

причинно-следственных связей в механизмах адаптации показывает, что конечной целью обоих направлений является оценка изменений энергетического метаболизма. При этом острая (т.е. функциональная) адаптация в отличие от хронической — преимущественно структурно-морфологической! — энергозависима, поскольку поддержание постоянства внутренней среды организма (гомеостаз) требует интенсивных энергетических затрат и сопровождается „фокусировкой“ управления, т.е. регуляторных воздействий на метаболизм. Следовательно, интенсивность острой адаптации и изменение общего состояния организма могут быть оценены путем анализа получения и использования энергии, а также сопутствующего изменения энтропии в качестве меры ее диссипации и критерия термодинамической эволюции организма [61]. Однако невыполнимость прямой калориметрии организма в условиях клиники толкает исследователей к методу непрямой калориметрии (по дыхательному газообмену), доступной сегодня в компьютеризированном online-варианте (так называемый метабографический мониторинг). Очевидным ограничением здесь является условие состоятельности эффекторного звена энергетического метаболизма — сохранность систем транспорта и утилизации кислорода и энергетических субстратов, которое может существенно нарушаться в онтогенезе, при развитии различных патологических процессов и, особенно, в критических состояниях.

Альтернативным подходом является экспресс-оценка состояния пациента по интегральному диагностическому показателю на основе обработки измеряемых физиологических параметров адаптационной реакции организма на течение операционного стресса, например, методами энтропийно-фрактального анализа информационной насыщенности процессов регуляции энергетического метаболизма эндокринной и нервной системами, отражаемой, в частности, в вариабельности ритмов ЭЭГ и ЭКГ [8,62,63]. Особая привлекательность такого подхода связана с возможностью численной характеристики сложных медико-биологических структур и процессов лишь показателем фрактальной размерности, являющимся весьма чувствительным диагностическим признаком изменения их состояния. Разработанные методики фрактального анализа базируются на общем представлении об отличии топологической размерности таких негладких объектов от евклидовой. При фрактальном анализе обнаруживается стохастическая иррегулярность их структуры в виде неэвклидовой зависимости $F \sim m^D$ между скоростью увеличения числа рассматриваемых структурных элементов F и увеличением интервала пространственных масштабов m , на котором они рассматриваются, с дробным показателем фрактальной размерности D . Весьма отчетливо фрактальные свойства выражены в топологии „систем коммуникации“ живого организма — кровеносных сосудов, капилляров, бронхов, лимфососудов, желчных протоков, нервной системы, сосудов сетчатки глаза, системы Гиса–Пуркинье, проводящей импульсы от предсердий к желудочкам и

отвечающей за масштабно-инвариантное поведение ряда параметров динамики сердечно-сосудистой системы. Фрактальны поверхности контакта многих тканей организма и поверхности раздела „ткань–жидкость“ (кишечник, почки, паренхима легких, субклеточные ядерные мембраны, цитоскелет), конформации белковых молекул и многих других структур на различных иерархических уровнях организма [64]. Аналогичная неэвклидова зависимость имеет место и при рассмотрении протекания фрактальных процессов во времени, когда временной ряд измеряемого сигнала $U(\tau)$ отображается в фазовом пространстве вложения $\dot{U} = f(U)$ в виде притягивающего множества неустойчивых бесконечно изрезанных фазовых траекторий, так называемого странного аттрактора, дробной размерности, характеризующей эффективное число степеней свободы, формирующих стохастический сигнал в динамической системе.

Следует отметить, что для адекватного описания пространственно неоднородных структур и динамических процессов с составляющими нерегулярной фрактальной природы требуется определение спектра различных размерностей с использованием мультифрактального формализма, выражением которого является обобщенное соотношение размерности Реньи [65]

$$D_{Rq} = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \lim_{r \rightarrow 0} \lim_{m \rightarrow \infty} \left[\frac{1}{1-q} \frac{\ln I_{Rq}(q, \varepsilon)}{\ln(1/\varepsilon)} \right].$$

Здесь $I_{Rq}(q, \varepsilon) = \left[\sum_{i=1}^{M(\varepsilon)} p_i^q(\varepsilon) \right]$ — обобщенная энтропия Реньи порядка q ; $M(\varepsilon)$ — минимальное число „измерительных“ кубиков с ребром ε , необходимых для покрытия аттрактора в n -мерном фазовом пространстве вложения; p_i — вероятности посещения i -го кубика фазовой траекторией; m — число точек, используемые для оценки размерности (или число измерений через промежутки времени τ). Частными случаями этого соотношения при различных значениях q являются известные выражения для энтропии Колмогорова–Синяя и фрактальной размерности Колмогорова–Хаусдорфа ($q = 0$), энтропии Шеннона и соответствующей информационной размерности ($q = 1$), корреляционной энтропии и корреляционной размерности ($q = 2$). Так как размерность Реньи является монотонно убывающей функцией q , то для отображения аттрактора при больших q требуется меньшая размерность пространства вложения [66].

Определение предела при ограниченной последовательности измерений осуществляется с использованием теоремы Такенса [67], согласно которой реконструкция фазового портрета динамической системы не требует знания временных зависимостей всех координат состояний, а может осуществляться по одному скалярному временному ряду. В качестве недостающих координат вектора состояний используется тот же самый ряд, взятый с некоторым запаздыванием. Оптимальная величина запаздывания выбирается либо равной времени первого пересечения нуля автокорреляционной функцией, либо четверти периода самой высокой из доминирующих

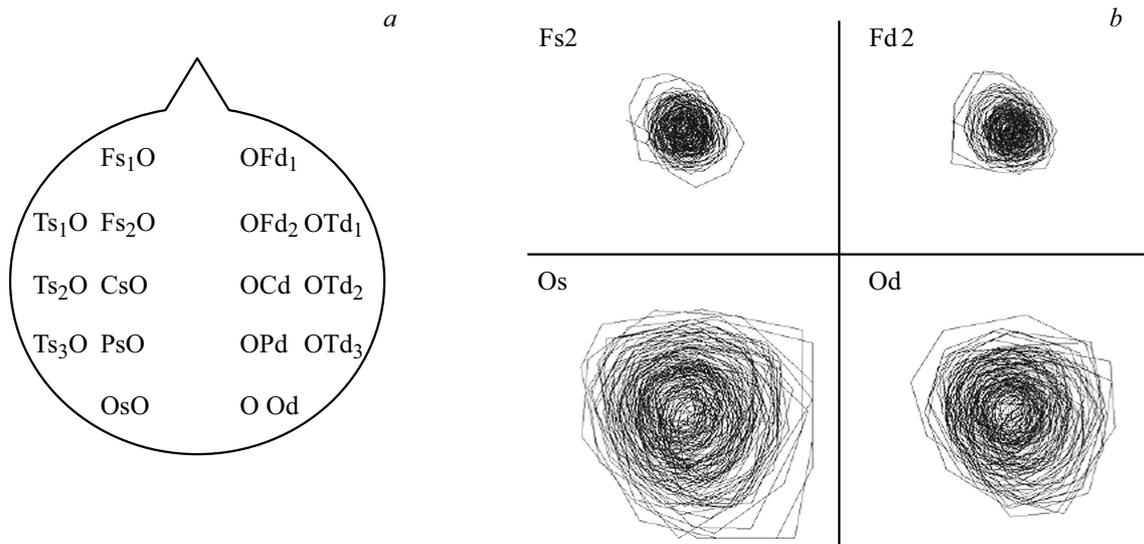


Рис. 8. Расположение электродов на голове (a) и образы аттракторов в двумерном фазовом пространстве (b) для каналов Fs2 ($D_c = 6.31$), Fd2 ($D_c = 6.12$), Os ($D_c = 5.61$), Od ($D_c = 5.44$); $\tau = 2$ [72]. Буквенные области обозначают основные области мозга и ориентиры на голове: O — occipitalis (затылочная область), P — parietalis (теменная область), C — centralis (центральная), F — frontalis (передняя или лобная), T — temporalis (височная). Для вычисления корреляционного интеграла использовался пакет программ TISEAN.

частот в спектре мощности временного ряда после быстрого преобразования Фурье автокорреляционной функции. Размерность вложения по известному условию Мане n^{2D+1} определяется на основе расчетов корреляционной размерности $D(n)$ для нескольких размерностей фазового пространства $n = 1, 2, 3 \dots$, пока получаемое значение не выйдет на постоянный уровень. Наряду с методом задержки в ряде работ предлагается использовать последовательное дифференцирование снимаемого сигнала, однако в связи с большой чувствительностью к величине шага дифференцирования и шуму для пространства большой размерности необходимо использовать предварительную фильтрацию шума и сглаживание сигнала, что противоречит изначальному пониманию фрактала, введенному Мандельбротом [68].

Основная часть опубликованных исследований рассматриваемыми методами ссылается на известные программные пакеты фрактальной обработки уже сформированных временных рядов (модуль FracLab пакета MatLab, программа RQA (авт. C.J. Webber), пакет TISEAN (R. Hegger и соавт.), пакет Фрактан 4.4 (авт. В. Сычев), приложение CorDimension (Copyright ФРМТ AIRE) и др.). Основные проблемы их использования в экспрессном анализе информационной насыщенности процессов регуляции гомеостаза состоят в отсутствии конечномерного пространства вложения для генерируемого при этом энтропийного аттрактора, а также в предъявлении жестких требований по скорости обработки биомедицинских сигналов, например, поступающих при проведении реанимационных мероприятий, и оценке адекватности анестезии в ходе хирургических операций под наркозом.

Применение этого подхода к мониторингу и диагностике функционирования ЦНС, особенно ее главного компонента — биоэлектрической активности головного мозга, дополнительно осложняется ввиду короткой информационной выборки стандартных записей электроэнцефалограмм [69]. Последнее обусловлено, прежде всего, стремлением обеспечить стационарность исследуемого функционального состояния, которое в условиях престаимпульной (фоновой) импульсной активности нейронов характеризуется несколькими разночастотными изменяющимися ритмами управляющих воздействий, отражаемых одновременно несколькими энтропийными аттракторами [70,71]. Внешняя управляемая стимуляция способствует процессам внутренней самоорганизации нейронной сети коры и нейронной активности, которая подстраивается под структуру воздействия. Это было отмечено выше как различие между вариантами общей анестезии, имеющими по ЭЭГ определенный параллелизм с различием видов сна, хотя до внедрения в анестезиологию кетамина считалось, что общая анестезия всегда сопровождается снижением частоты и повышением амплитуды ритма ЭЭГ. Физическая картина такого процесса, характерная для сна без сновидений, связывается с синхронизацией нейронов в суммарной электрической активности и их большой зависимостью от деятельности друг друга. Это ограничивает их активность и возможности реагирования на поступающие извне стимулы, что соответствует меньшей интенсивности процессов обработки информации корой мозга. Напротив, при высоком уровне функциональной активности мозга в состоянии эмоционального напряжения и направленного внимания, как и в фазе быстрого сна, необходима большая ав-

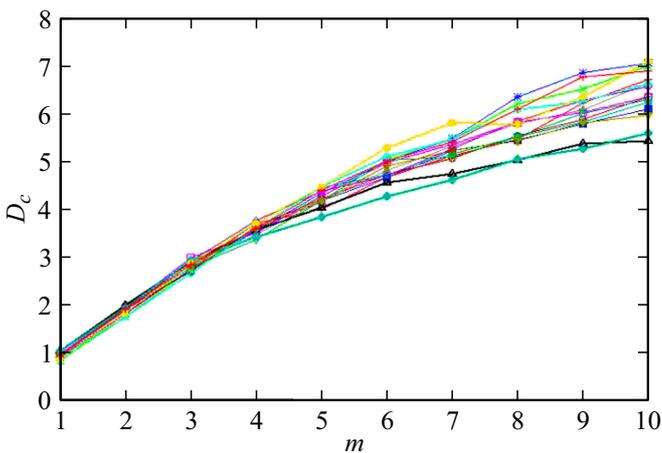


Рис. 9. Зависимость фрактальной размерности D_c образов аттракторов, представленных на рис. 8, *b*, от размерности пространства вложения m для 16 каналов ЭЭГ. Жирными линиями выделены графики для каналов O_s и O_d [72].

тономия нейронов, что проявляется десинхронизацией в суммарной электрической активности и на ЭЭГ выражается появлением высокочастотной, низкоамплитудной, нерегулярной по частоте электрической активности (рис. 7). Следует отметить, что при фрактальном анализе ЭЭГ пациентов с различной патологией ЦНС значение корреляционной размерности сигналов на каналах, соответствующих очагам поражения, меньше, чем у людей с нормальной мозговой деятельностью, и к тому же распространяется на соседние отделы мозга [72]. Так, в норме α -ритм не присутствует в передних отделах мозга, но при эпилепсии, для которой характерно явление синхронизации, α -ритм может возникнуть в лобных отделах мозга, подчиненных воздействию пораженных отделов. Такая дистантная синхронизация биоэлектрических процессов в удаленных друг от друга отделах отражает явление дополнительной функциональной взаимосвязи между ними (рис. 8).

Изложенные трудности отягощают внедрение методов оценки общего физиологического состояния организма при анестезии на основе мониторинга ЭЭГ с использованием данного математического аппарата, оставляя его для случаев специальных нейрохирургических операций, но и там проблема корректной трактовки получаемых результатов остается актуальной. Для топической диагностики чаще исследуют слуховые, зрительные и соматосенсорные вызванные потенциалы, а также компьютерный и томографический анализ [73]. В остальных случаях для задачи оценки физиологического состояния организма при проведении анестезии, в том числе у пациентов с различной патологией ЦНС, представляет интерес не столько конкретные численные значения измеряемых величин в данный момент в данной точке и их усреднение по большому временному интервалу, сколько сама динамика процесса (рис. 9).

Наконец, учитывая известную взаимную неопределенность понятий „норма“ и „патология“, а также приоритет упреждающей оценки развития критических состояний, следует считать значимым мониторинг тренда фрактальной размерности энтропийного аттрактора, генерируемого в сигналах регуляторных воздействий, как ранней диагностической характеристики таких угроз до появления выраженных патофизиологических и метаболических изменений.

Заключение

Анализ физических и физиологических механизмов общей анестезии свидетельствует: наиболее полным и непротворчивым объяснением связи между фармакологическим влиянием анестетиков на отдельно взятый нейрон и подавлением сознания является нарушение взаимодействия между нейронами коры больших полушарий головного мозга с утратой ими способности спонтанно формировать динамические функциональные структуры. Однако практические следствия из такого синергетического понимания сознания и общей анестезии пока достаточно скромны. И эта ограниченность вытекает, на наш взгляд, из того, что сегодня наука далека от какого-либо количественного описания процесса самоорганизации нейронных цепочек в коре головного мозга (в синергетике — так называемых „сценариев“). Пока не совсем ясно даже то, располагаем ли мы сегодня данными, достаточными для количественного описания этих сценариев. Поэтому сегодня нам непонятно, например, можно ли средствами математической обработки сигналов ЭЭГ (топографической и количественной нейрофизиологии) предсказать прогноз, восстановления сознания у пациента, „задержавшегося“ в коме, или указать точный момент, когда у пациента с тяжелой черепно-мозговой травмой можно перейти от седации к использованию нейромедиаторной терапии. Тем более нам пока не понятно, можно ли средствами „радиоэлектронной борьбы“ обеспечить подавление и восстановление сознания менее грубо, чем это известно со времен Лиможа, впервые предложившего подавление сознания с помощью подаваемых на череп (транскраниально) переменных токов определенной формы и частоты.

Но очевидно одно: движение именно по этому пути сулит возможность намного более тонкого и точного (в идеале — количественного!) управления теми функциями, которые физиологи называют высшей нервной деятельностью человека и высших животных. А оборотной стороной медали может оказаться техническая возможность вторжения в такие стороны самоорганизации нейронных сетей коры, которые будут напрямую нарушать суверенитет человеческой личности.

Очень важно не пытаться агрессивно „ремонтировать“ нашими подручными средствами тот структурно-функциональный феномен, что пока до конца не понят

и едва ли будет когда-либо исчерпан усилиями исследователей, но дать этой самоорганизующейся системе возможности для самоорганизации, для спонтанного выстраивания из целесообразного хаоса межнейронных связей того порядка, что называется сознанием.

Понимание сознания и анестезии как феноменов самоорганизации позволяет приложить к ним современные методы анализа синергетических процессов, в частности, мониторинг динамики фрактальной размерности энтропийного аттрактора, вполне применимый и для интегральной оценки состояния целостного организма, в частности, во время анестезии. В какой мере диалектика целого и части позволит в данном случае разделить мониторинг анестезии как состояния ЦНС и мониторинг организма как целого — предмет дальнейших исследований.

Список литературы

- [1] Малый энциклопедический словарь. Т. I. Вып. 1-й. СПб: Издание Брокгауз–Ефрон, 1907. 1056 с.
- [2] Большая советская энциклопедия / Гл. ред. О.Ю. Шмидт. Т. II. М.: Акционерное общество „Советская энциклопедия“, 1926. 800 с.
- [3] Большая медицинская энциклопедия / Гл. ред. Б.В. Петровский. 3-е изд. Т. I. М.: Советская энциклопедия, 1974. 619 с.
- [4] Энциклопедический словарь медицинских терминов / Гл. ред. Б.В. Петровский. Т. I. М.: Советская энциклопедия, 1982. 464 с.
- [5] Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 32nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. 2148 p.
- [6] Evers A.S., Maze M., Kharasch E.D. Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. 1194 p.
- [7] Landry Y., Gies J.-P. Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutique. 2^e éd. Paris: Dunod, 2009. 531 p.
- [8] Лебединский К.М. Кровообращение и анестезия / Под ред. К.М. Лебединского. 2-е изд. СПб.: Человек, 2015. С. 950–979.
- [9] Анестезия Рональда Миллера / Под ред. Р. Миллера. Пер. с англ. под ред. К.М. Лебединского. В 4-х т. СПб.: Человек, 2015. Т. I. 856 с.
- [10] Электронный ресурс. Режим доступа: Универсальная научно-популярная энциклопедия „Кругосвет“. URL: http://www.krugosvet.ru/images/1003886_7380_002.gif
- [11] Williams R.W., Herrup K. // Annu. Rev. Neurosci. 1988. Vol. 11. P. 423–453. DOI: 10.1146/annurev.ne.11.030188.002231. PMID 3284447
- [12] Azevedo F.A., Carvalho L.R., Grinberg L.T., Farfel J.M., Ferretti R.E. et al. // J. Comp. Neurol. 2009. Vol. 513. N 5. P. 532–541. DOI: 10.1002/cne.21974. PMID 19226510
- [13] Поляков Г.И. О принципах нейронной организации мозга. М.: Изд-во МГУ, 1965. 168 с.
- [14] Косицын Н.С. Микроструктура дендритов и аксондендритических связей в центральной нервной системе. М.: Наука, 1976. 197 с.
- [15] The Psychology Instruction Project (PIP). Электронный ресурс. University of Calgary. URL: <https://www.ucalgary.ca/pip369/files/pip369/pathway.jpg>
- [16] Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. Краткое руководство. 4-е изд. Л.: Медгиз, 1959. 189 с.
- [17] Берталанфи фон Л. Исследования по общей теории систем. Пер. с англ. М.: Прогресс, 1969. С. 23–82.
- [18] Попов Г.Х. Блеск и нищета Административной Системы. М.: ПИК, 1990. 240 с.
- [19] Научная сессия, посвященная проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова (28 июня–4 июля 1950 г.). Стенографический отчет. М.: Изд-во АН СССР, 1950. 141 с.
- [20] Head E., Powell D., Gold B.T., Ling A.-L., Wilcock D.M., Schmitt F.A. Recent Advances in Alzheimer Research. NY.: Bentham Books, 2015. P. 126–150.
- [21] Электронный ресурс. Oddities, Weird stuff, Strange things of our world. URL: https://www.oddee.com/wp-content/uploads/_media/imgs/articles2/a99600_down-syndrome_2-conductor.jpg
- [22] Kelz M.B., Mashour G.A., Abel T.G., Maze M. Анестезия Рональда Миллера / Под ред. Р. Миллера. Пер. с англ. под ред. К.М. Лебединского. В 4-х т. СПб.: Человек, 2015. Т. I. С. 259–282.
- [23] Bogen J.E. // Conscious Cogn. 1995. Vol. 4. P. 52–62.
- [24] Edelman G.M. The Remembered Present: A Biological Theory of Consciousness. NY.: Basic Books, 1989. 346 p.
- [25] Newman J., Baars B.J. // Concep. Neurosci. 1993. Vol. 4. P. 255–290.
- [26] Мозг / Пер. с англ. Под ред. П.В. Симонова. М.: Мир, 1982. 287 с.
- [27] Schneider K. Clinical Psychopathology. NY.: Grune & Stratton, 1959. 173 p.
- [28] Dissociative Identity Disorder / American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM, 5th ed.). Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013. P. 291–298.
- [29] Электронный ресурс. WP Engine. URL: <https://3s81si1s5ygi3mzby34dq6qf-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2015/05/neuralnets.jpg>
- [30] Glansdorff P., Prigogine I. Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations. NY.: Wiley-Interscience, 1971. 305 p. [Гленсдорф П., Пригожин И. Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций. Пер. с англ. М.: Мир, 1973. 280 с.]
- [31] Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах: От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации / Пер. с англ. М.: Мир, 1979. 512 с.
- [32] Prigogine I., Stengers I. Order out of Chaos. Man's new dialogue with nature. London: Heinemann, 1984. 349 p. [Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой / Пер. с англ. М.: Прогресс, 1986. 432 с.]
- [33] Хакен Г. Синергетика: иерархии неустойчивостей в самоорганизующихся системах и устройствах / Пер. с англ. М.: Мир, 1985. 412 с.
- [34] Malsburg von der C. The Mind-Brain Continuum / Ed. by R. Llinas, P.S. Churchland. Cambridge: MIT Press, 1996. 329 p.
- [35] Malsburg von der C. MPI Biophysical Chemistry, Internal Report. Göttingen: Max Planck Institute for Biophysical Chemistry, 1981. P. 81.
- [36] Tononi G. // BMC Neurosci. 2004. Vol. 5. P. 42.
- [37] Tononi G., Sporns O. // BMC Neurosci. 2003. Vol. 4. P. 31.

- [38] Электронный ресурс. Northern California PET Imaging Center.
URL: http://www.norcalscans.org/assets/Uploads/Images/_resampled/resizedimage600358-Brain.jpg
- [39] *Wollstadt P., Sellers K.K., Rudelt L., Priesemann V., Hutt A.* et al. // PLOS Comput. Biol. 2017. Vol. 13. N 6. e1005511. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005511
- [40] *Neumann von J.* The Computer and the Brain. New Haven: Yale University Press, 2012. 136 p. [*Нейман фон Дж.* Вычислительная машина и мозг. Кибернетический сб. М.: ИЛ, 1960. № 1.]
- [41] *Erstein R.* The empty brain. Электронный ресурс. Aeon.
URL: <https://aeon.co/essays/your-brain-does-not-process-information-and-it-is-not-a-computer>
- [42] Encyclopedia of Psychology: 8-Volume Set / Ed. by A.E. Kazdin. Oxford University Press, 2000.
- [43] Физиология человека / Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. М.: Медицина, 2001. 656 с.
- [44] *Сагасту Ф.Р.* Искусство и наука системной практики / Пер. с англ. М.: НИИВШ, 1989. С. 80–110.
- [45] *Swingler K.* Applying Neural Networks. A Practical Guide. San Francisco: Morgan Kaufman Publishers, Inc., 1996. 317 p.
- [46] *Gary Nelson Garcia M., Kirova Tsoneva T., Baldo D., Zhu D., Hans P., Gabrielsson A.* Device and method for cognitive enhancement of a user, WO2012117343A1 Patent application.
URL: http://patentimages.storage.googleapis.com/WO2012117343A1/imgf000008_0001.png
- [47] *Hughes J.R.* EEG in Clinical Practice. 2nd ed. Newton: Butterworth-Heinemann, 1994. 594 p.
- [48] *Прайор П.Ф.* Мониторный контроль функций мозга / Пер. с англ. М.: Медицина, 1982. 328 с.
- [49] *Avidan M., Zhang L., Burnside B.* et al. // New Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 1097–1108.
- [50] *Messina A.G., Wang M., Ward M.J., Wilker C.C., Smith B.B.* et al. // Cochrane Db. Syst. Rev. 2016. Vol. 10. CD007272.
- [51] *Шеннон К.Э.* Работы по теории информации и кибернетике / Пер. с англ. М.: ИЛ, 1963. 320 с.
- [52] *Волькенштейн М.В.* Биофизика. М.: Наука, 1988. 591 с.
- [53] *Bard J.W.* // AANA J. 2001. Vol. 69. N 6. P. 477–483.
- [54] *Palanca B.J., Mashour G.A., Avidan M.S.* // Curr. Opin. Anaesthesio. 2009. Vol. 22. N 5. P. 553–559.
DOI: 10.1097/ACO.0b013e3283304032
- [55] *Plourde G.* // Best Pract. Res. Cl. Anaesthesio. 2006. Vol. 20. N 1. P. 129–139.
- [56] *Peever J., Fuller P.M.* // Curr Biol. 2017. Vol. 27. N 22. P. R1237–R1248. DOI: 10.1016/j.cub.2017.10.026
- [57] *Corssen G., Domino E.F.* // Anesth. Analg. 1966. Vol. 45. N 1. P. 29–40.
- [58] *Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Лубнин А.Ю., Трёмбач Н.В., Щеголев А.В.* Perioperационное ведение больных с сопутствующими заболеваниями центральной нервной системы. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации „Федерация анестезиологов и реаниматологов“. М., 2016. 28 с.
- [59] *Лебединский К.М.* // Вестник интенсивной терапии. 2015. № 1. С. 18–21.
- [60] *Кондратьева Е.А., Яковенко И.В.* Вегетативное состояние (этиология, патогенез, диагностика и лечение). М.: Медицина, 2014. 363 с.
- [61] *Зотин А.В.* Термодинамическая основа реакций организмов на внешние и внутренние факторы. М.: Наука, 1988. 272 с.
- [62] *Данилевич Я.Б., Коваленко А.Н., Носырев С.П.* // ДАН. 2009. Т. 429. № 1. С. 135–138. [*Danilevich Ya.B., Kovalenko A.N., Nosyrev S. P.* // Doklady Biological Sciences. 2009. Vol. 429. P. 1–4.]
- [63] *Носырев С.П., Коваленко А.Н.* Основания анестезиологии и реаниматологии. М.: Ключ-С, 2014. 216 с.
- [64] *Урицкий В.М., Музалевская Н.И.* // Биомедицинская информатика и эниология. СПб.: СПбИИиА РАН, 1985.
- [65] *Rényi A.* Probability Theory. Amsterdam: North-Holland Publ. Co., 1970. 616 p.
- [66] *Климонтвич Ю.Л.* // УФН. 1999. Т. 169. № 4. С. 443–452.
- [67] *Takens F.* Dynamical Systems and Turbulence. Lecture Notes in Mathematics. Berlin: Springer-Verlag, 1981. Vol. 898. P. 366.
- [68] *Mandelbrot B.B.* Fractals: Form, Change, and Dimension. San Francisco: Freeman, 1977. 365 p.
- [69] *Воробьев С.А., Могилевский А.Я., Пономаренко С.А., Шило А.А.* // Радиоэлектроника и информатика. 1999. № 1. С. 105–109.
- [70] *Меклер А.А.* // Актуальные проблемы современной математики: ученые записки. 2004. Т. 13. Вып. 2. С. 112–140.
- [71] *Семенов С.Н., Есауленко И.Э., Сереженко Н.П.* Современные методы анализа ЭЭГ: фрактальный, вейвлет-анализ, распознавание образов. LAP LAMBERT Academic Publishing, 2010. 156 с.
- [72] *Николаева Д.А.* Применение метода оценки корреляционной размерности для анализа ЭЭГ человека с заболеванием эпилепсией. Дифференциальные уравнения и процессы управления. Электронный журнал. 2009. № 2. Электронный ресурс. URL: <http://www.math.spbu.ru/user/diffjournal>
- [73] *Кондратьев А.Н.* // Мир медицины. 2001. № 9–10. С. 12–15.