

**История одной мечты:
Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН
(посвящается столетию со дня рождения
академика Н.П. Бехтеревой)**

С.В. МЕДВЕДЕВ¹, Ю.Д. КРОПОТОВ²

¹ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия; svmedvedev2006@mail.ru

² Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, Россия.

Эта статья описывает историю образования Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН. Она посвящена создателю института Наталье Петровне Бехтеревой, столетие которой институт будет праздновать в 2024 г. Статья представляет собой субъективное описание событий, участниками которых являлись сами авторы. История начинается с 1960-х гг., когда из поездки в Англию к знаменитому неврологу Грею Уолтеру Наталья Петровна привезла новую идею об использовании метода глубоких электродов для диагностики и лечения неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона. История заканчивается 2009 г., когда в память о выдающихся заслугах Институту мозга человека РАН было присвоено имя Н.П. Бехтеревой. Авторы пытались описать творческую обстановку, которая была в отделе нейрофизиологии человека, организованном Натальей Петровной в Институте экспериментальной медицины АМН СССР. Описываются основные открытия функционирования мозга человека, сделанные в рамках комплексного подхода в 1960–80-е гг. и основные причины, побудившие к созданию центра «Мозг» в Санкт-Петербурге в 90-е гг. Эта статья не является описанием основных достижений института за последние годы, не все основные направления упомянуты, имена не всех, даже ключевых, сотрудников приведены, список литературы очень узок и в основном ограничивается монографиями. Особое внимание уделяется научным и социально-политическим событиям, происходившим в нашей стране в девяностые — двухтысячные годы, когда создавался институт и когда формировались основные направления его работы.

Ключевые слова: Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, вживленные электроды, комплексный подход, гибкие и жесткие звенья, позитронно-эмиссионный томограф, феномен детекции ошибок, нейромаркеры, нейромодуляция.

Истоки мечты — отдел нейрофизиологии человека

Как-то на одной из конференций в 1980-х гг. Наталья Петровна Бехтерева, делая доклад о перспективах развития науки о мозге, призналась в своей заветной мечте о создании уникального центра по исследованию мозга человека в своем родном городе Ленинграде. Это была конференция Международной организации по психофизиологии, вице-президентом которой она являлась.

Надо отметить, что в Ленинграде уже существовал в свое время Институт мозга имени В.М. Бехтерева, несколько раз менявший свое название, основанный Владимиром Михайловичем в 1918 г. и разрушенный в результате печальной памяти Павловской сессии АН и АМН СССР в 1950 г. Кстати, именно там начинала свою научную работу Наталья Петровна.

Можно сказать, что история Института мозга человека РАН, который является одним из самых молодых институтов академии, началась гораздо раньше, еще в 1961 г., когда доктор медицинских наук (впоследствии академик) Н.П. Бехтерева, руководитель лаборатории электрофизиологии Нейрохирургического института им. А.Л. Поленова, направленной в основном на диагностику заболеваний мозга, вернулась из трехмесячной командировки в Англию. Там она посетила практически все лаборатории, исследовавшие здоровый и больной мозг человека. Пожалуй, наибольшее влияние на нее оказали встречи с человеком, которого можно считать одним из крупнейших нейрофизиологов столетия, — Греем Уолтером. Новые идеи исследований, родившиеся у нее в этой поездке и изменившие ее жизнь, и оказали очень большое влияние на развитие науки о мозге в следующие не годы, а десятилетия.

Прежде всего, это было то, что она позже назовет первым прорывом в исследовании мозга, — прямой контакт с мозгом человека при использовании метода долгосрочных имплантированных строго по медицинским показаниям для диагностики и лечения неврологических заболеваний электродов. Идея заключалась в том, что вживленные электроды используются для стимуляции локальных областей мозга с целью выявления мозговых центров, вовлеченных в патологию заболевания, и лечебного воздействия на эти центры (Бехтерева и др., 1967, Бехтерева, 1990). Сейчас такой подход называется глубинной стимуляцией мозга (*deep brain stimulation*) и с успехом используется во многих клиниках за рубежом и в России, включая клинику Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН. В принципе, сама идея использования имплантированных электродов было не нова, но Наталья Петровна существенно усовершенствовала метод, применив «вычислительный», позже компьютерный стереотаксис, то есть вводя электроды в заранее определенные зоны мозга. В дальнейшем это позволило создать новую область науки — стереотаксическую неврологию.

Значение первого прорыва заключалась в том, что он позволил использовать вживленные электроды не только для электростимуляции или электролиза, но и для регистрации комплекса физиологических параметров (Бехтерева и др., 1967). Впервые стало возможным наблюдать не усредненные параметры ЭЭГ, а тонкие локальные процессы в мозге человека. Можно было на деле применить так называемый комплексный подход, при котором регистрируются разнообразные процессы в головном мозге, такие мозговые процессы как сверхмедленные колебания потенциала (Илюхина, 1977), осцилляции напряжения локального кислорода

(Гречин, Кропотов, 1979), вызванные потенциалы и импульсная активность нейронов (Бехтерева и др., 1977). Эти процессы регистрировались во время выполнения больными различных психологических тестов, которые использовались для функциональной диагностики и одновременно служили уникальной базой для исследования нейрофизиологических механизмов психической деятельности человека (Бехтерева, 1971). Причем эти процессы исследовались не сами по себе, а в их взаимодействии, в чем, собственно, и состояла сущность комплексного подхода (рис. 1).



Рис. 1. Н.П. Бехтерева (в центре) с группой научных сотрудников (1984 г.). Слева направо: В.А. Илюхина, Ю.Д. Кропотов, С.В. Медведев, А.Н. Шандурина, С.А. Дамбинова, Ю.Л. Гоголицын

Fig. 1. N.P. Bekhtereva (centre) with a group of researchers (1984). From left to right: V.A. Ilyukhina, Yu.D. Kropotov, S.V. Medvedev, A.N. Shandurina, S.A. Dambinova, Yu.L. Gogolitsyn

Существенным являлось то, что впервые в медико-биологических исследованиях массово применялась вычислительная техника: сначала для расчетов стереотаксического наведения, а потом и для обработки полученных результатов начали применяться современные методы исследований и различные статистические методы анализа информации. В отдел пришли физики, математики.

Первая операция по имплантации электродов началась в 9 утра. А закончилась в 12 ночи. Почему так долго? Ведь сама операция несложна. Сложность заключалась в том, что впервые в мире был осуществлен расчетный стереотаксис. Нужно было попасть в относительно небольшие глубокие структуры мозга, причем на рентгенограмме эти структуры ничем не отличались от расположенных рядом. Поэтому сначала на черепе закреплялся стереотаксический аппарат, делались рентгеновские снимки и далее с использованием атласа мозга рассчитывались траектория и глуби-

на введения. Во время расчета пациентка лежала на столе. Вот это время, которое требовалось для расчета, и увеличивало продолжительность операции. В начале шестидесятых советские ЭВМ не уступали западным, но получить машину было практически нереальным. Наталья Петровна встретила с академиком А.И. Бергом, курировавшим всю цифровую технику в СССР, и добилась выделения в НИИЭМ ЭВМ «Минск-32».

Это была еще ламповая машина, занимавшая площадь порядка 50 квадратных метров. Лампы регулярно выходили из строя, контакты были ненадежными, но машина работала с умопомрачительной скоростью 2 000 операций в секунду. То есть тактовая частота была 2 КГц. 2 000 Гц! Для сравнения, обычный ноутбук сейчас имеет частоту порядка 1 000 000 000 Гц. Но она работала! При этом очень сильно нагревалась, исправно выделяя тепло, и из-за этого весь обслуживающий персонал был вынужден раздеваться во время работы — так жарко было в помещении. Ее применение радикально сократило время операции. Естественно, эта ЭВМ обслуживала и другие лаборатории НИИЭМ.

Позже для нужд всего института был поставлен отечественный аналог IBM/360, а для нужд отдела были приобретены французские ЭВМ: сначала Plurimat C, затем IN110. У последней оперативная память была аж 192 Кб. Для сравнения, у самого простого смартфона память в миллиард раз больше. Емкость французских дисков — 5 Мб.

Эти машины работали непрерывно и были целиком ориентированы на исследования отдела. Они использовались для проведения исследований, регистрации результатов и статистических расчетов. На самом деле был создан уникальный аппаратно-программный комплекс. За его аппаратную часть отвечал С.В. Медведев, за программный пакет — Ю.Л. Гоголицын, Ю.Д. Кропотков и С.В. Пахомов. Исследования, проведенные с их помощью, вылились в три докторские и шесть кандидатских диссертаций.

Это позволило Н.П. Бехтеревой выдвинуть целый ряд прорывных теорий, касающихся работы мозга. В их числе открытие участия подкорки головного мозга в когнитивных функциях, концепция устойчивого патологического состояния, концепция одного из основных управляющих механизмов мозга — детектора ошибок, представление об обеспечении работы мозга системой со звеньями различной степени жесткости.

Открывая тайны мозга

Для понимания причин дальнейшего развития направления, приведших к созданию Института мозга человека РАН, остановимся более подробно на достижениях отдела под руководством Натальи Петровны Бехтеревой.

После работ академика И.П. Павлова бытовало устойчивое представление, что в мозгу существует четкое разделение функций. Все обеспечение высшей нервной деятельностью сосредоточено в коре головного мозга, а подкорковые структуры имеют отношение только к обеспечению моторных функций и регуляции процессов в организме. Работы Н.П. Бехтеревой и ее сотрудников показали, что это не так.

Электроды имплантировались в мозг пациента исключительно с целью лечения различных заболеваний, но если они уже имплантированы, то было возможно ис-

пользовать их и для получения информации о локальных процессах, происходящих в мозге при выполнении пациентом различных действий. Одним из заболеваний, при которых применялся этот метод, был паркинсонизм, для лечения которого необходимо было воздействовать именно на подкорковые ядра. Поэтому появилась уникальная возможность наблюдать за активностью этих ядер в процессе выполнения пациентом различной деятельности. При выполнении заданий на когнитивную деятельность обнаружилось, что с этих электродов регистрировались сигналы, коррелирующие с содержанием этой деятельности. То есть было показано, что глубокие структуры мозга принимают участие в обеспечении не только движений, но и мыслительной активности человека. Это кардинально меняло представление об организации работы мозга: не отдельные части мозга, а весь мозг как сложная система обеспечивает высшую нервную деятельность.

При выполнении различных заданий на когнитивную деятельность обнаружилось, что с этих электродов регистрировались сигналы, коррелирующие с содержанием этой деятельности. То есть было обнаружено, что глубокие структуры мозга принимают участие в обеспечении не только движений, но и мыслительной деятельности. Это кардинально меняло представление об организации работы мозга. Показывало, что не отдельные части мозга, а весь мозг как сложная система обеспечивает высшую нервную деятельность.

Следующее открытие. При выполнении различных заданий регистрировались вызванные реакции мозга. Это ЭЭГ, нейронная активность, напряжение кислорода (кстати, именно на исследовании локального кровотока в определенных участках мозга основаны методы нейровизуализации — функциональная МРТ и ПЭТ). Практически все современные методы исследования основаны на повторяемости результата и статистическом оценивании. Оказалось, что в ряде зон мозга повторяемость ответов при повторных пробах четко наблюдалась, а в некоторых зонах она появлялась от случая к случаю. Более того, ответы менялись даже во время одного сеанса исследования.

Эти наблюдения дали основание Н.П. Бехтеревой предположить, что обеспечение высших видов деятельности в мозге осуществляется не системой жестких связей типа меченных линий, а системой из звеньев различной степени жесткости. Она показала, что существуют жесткие звенья системы, которые обязательно включаются при повторном выполнении определенного задания, но бывают и гибкие звенья, которые включаются только при определенной конфигурации системы. Сегодня мы можем сформулировать, что система не является жестко прошитой, а адаптивной. Собственно, именно в этом кроется разнообразие возможностей мозга и его поразительная устойчивость.

Именно на этой основе в дальнейшем базируется развиваемое С.В. Медведевым представление о динамических распределенных мозговых системах, состоящих из активных и скрытых звеньев.

Концепция устойчивого патологического состояния. Можно выделить два типа протекания болезни. Первый, как корь или ветрянка: человек заболевает, какое-то время чувствует себя плохо — патологическое состояние, и, выздоровев, забывает о болезни. Другой тип: человек заболел, например, сломал руку, процесс восстановления тянется долго, и все это время рука иммобилизована. Он привыкает все делать другой рукой и обходиться без больной. Гипс снимают, но человек к нему уже привык, он продолжает все делать одной рукой. Согласно концепции Н.П. Бехтеревой,

рутинные действия, в данном случае использование двух рук, обеспечиваются более-менее сложившейся жесткой системой. При поражении одной из рук система модифицируется, поскольку старая (двурукая) система не адекватна, она просто не может выполнять свою работу. Требуется дополнительное участие сознания, чтобы достигнуть результата. Проходит время, мозг постепенно выработал и начал поддерживать новую систему. Выработал. Сняли гипс, казалось бы, возвращайся к старой системе, но она уже не работает. А система позволяет худо-бедно обходиться и выживать с использованием одной руки, то есть новая система выживание обеспечивает. И нет побуждающего механизма для ее модификации. В клиниках раньше привязывали неповрежденную руку, чтобы разработать другую. Мозг очень консервативен. Он не любит эксперименты.

Таким образом, было показано, что при наступлении некоторых видов патологического состояния после прекращения вызвавшего его фактора не происходит возврата к прежнему состоянию, и патологическое состояние становится устойчивым. Для возврата к норме необходимо разрушить устойчивое патологическое состояние. Но это возвращение к норме будет проходить через фазу дестабилизации. Это общий закон, переход от одного устойчивого состояния к другому обязательно проходит через фазу дестабилизации. Много позже мы показали, например, что психическая зависимость от наркотиков является разновидностью устойчивого патологического состояния и ее лечение также должно проходить через фазу дестабилизации. Кстати, этот закон применим и к обществу.

И наконец, о самом, пожалуй, важном ее открытии — детекторе ошибок. В 1968 г. Н.П. Бехтерева и В.Б. Гречин опубликовали статью, в которой сообщалось о наблюдении феномена, который авторы назвали детектором ошибок (Бехтерева Н.П., Гречин В.Б., 1968). Пациентке было предложено произносить заученные ранее тексты. В это время регистрировался сигнал с электродов из глубоких структур мозга. Иногда больная делала ошибки. И в моменты на записи сигнала появлялся характерный рисунок (паттерн). Этим заинтересовались и исследовали зафиксированный эффект. И обнаружили, что в мозге человека есть система, которая контролирует соответствие выполняемой деятельности заученному стандарту. В процессе дальнейших исследований, которые продолжаются вплоть до настоящего времени, было показано, что механизм детекции ошибок является одним из базовых механизмов мозга.

Именно этот механизм организует «бессознательное» выполнение человеком рутинных действий: выключить свет перед уходом, запереть дверь, рутинные утренние процедуры, вождение машины и многое другое, — в эти моменты человек может концентрировать мысли на другом. Он не является специфическим к виду ошибки, то есть не командует «пристегнуть ремни», если они расстегнуты, а создает некоторое беспокойство, которое каждый из нас испытывал, когда, выйдя из дома, вдруг возвращался и видел, что свет не выключен. Именно он поддерживает устойчивое патологическое состояние. Формирует систему для выполнения рутины. Именно его поломка приводит к появлению устойчивой психической зависимости от наркотиков.

Важной чертой этих работ было то, что они, будучи фундаментальными открытиями, были предельно заточены для их использования в клинике — для разработки новых методов лечения, для объяснения причин заболевания и обоснования метода лечения. В частности, именно поэтому после доклада С.В. Медведева, базировав-

шегося именно на этих работах, на совете Минздрава по наркологии в 2001 г. было разрешено опытное применение метода оперативного лечения наркомании.

Здесь рассказано только о самых значительных достижениях Н.П. Бехтеревой и ее отдела нейрофизиологии в НИИЭМ. Можно кратко перечислить и другие: восстановление зрения путем электростимуляции зрительного нерва, лечение афазии методом электростимуляций, концепция сверхмедленной управляющей системы организма, функциональное микрокартирование корковых нейронов, открытие механизмов константности зрительного восприятия...

Признание в СССР и за рубежом

Команда единомышленников, возглавляемая Натальей Петровной, завоевала прочные позиции в научном и медицинском мире, в сознании общественности. Н.П. Бехтерева была избрана академиком АН СССР (1980) и АМН СССР (1975). В 1985 г. коллектив ученых, возглавляемый Н.П. Бехтеревой, был удостоен высокой правительственной награды — Государственной премии СССР за фундаментальные исследования по физиологии головного мозга человека (рис. 2).



Рис. 2. Вручение медалей и дипломов Государственной премии СССР в области науки за 1985 г. в Мариинском дворце, Ленинград

Fig. 2. Presentation of medals and diplomas of the 1985 USSR State Prize in Science at the Mariinsky Palace, Leningrad

Пришло и международное признание: она была избрана вице-президентом международной организации по психофизиологии, заместителем редактора международного журнала по психофизиологии, почетным членом многочисленных зарубежных академий и научных обществ. Отдел нейрофизиологии в НИИЭМ, который она возглавляла, по количеству и значимости разрабатываемых научных направлений фактически был институтом. Но, помимо этого, она организовала и большую клинику для лечения заболеваний мозга. Таким образом, к концу 80-х гг. в Ленинграде существовала единственная, пожалуй, на всю страну отлаженная работающая система, объединяющая фундаментальные исследования мозга и лечение его заболеваний.

Поиск новых технологий исследования мозга

Однако это было только начало. Отличительной чертой Н.П. Бехтеревой было постоянное стремление к новому. Это новые научные темы и одновременно новые подходы, технологии, методы, приборы. В середине 80-х гг. на мировом рынке появился абсолютно уникальный, безумно дорогой (порядка 3 млн долларов США) прибор для прижизненного неинвазивного исследования биохимических и транспортных процессов в мозге человека — позитронно-эмиссионный томограф (ПЭТ). В то время еще не было функциональных МРТ. Этот прибор позволил бы совершить то, что впоследствии Наталья Петровна назвала вторым прорывом в исследованиях мозга человека — в отличие от инвазивных методов, обеспечивающих лишь точечный контакт с отдельными участками, увидеть одновременно работу всего мозга.

Первая мысль: попытаться построить томограф в СССР. В стране в то время была мощная промышленность. Ей было вполне по силам решить эту задачу. Но — плановое хозяйство. Никто не захотел брать на себя эту мороку. А ведь в то время метод ПЭТ только начинался. И можно было бы стать одним из производителей и продавцов этого уникального прибора. Однако, к сожалению, ни один институт, ни одно предприятие не поддержали эту идею. Плановая экономика. (Очень-очень жаль, поскольку в то время ПЭТ только начинался, и мы могли бы оказаться в числе первых его производителей, что позволило бы значительно раньше внедрить этот метод исследования в нашу медицину.)

Мы искали выход, и вдруг случилось событие, кардинально изменившее не только жизнь Н.П. Бехтеревой, но и судьбу многих ее коллег. Во время встречи с Раисой Максимовной Горбачевой на одной из конференций Наталье Петровне удалось рассказать жене первого президента СССР о важности и необходимости приобретения позитронно-эмиссионного томографа для исследований мозга и при ее поддержке обратиться непосредственно к М.С. Горбачеву, который выделил деньги на закупку прибора. Но получить резолюцию было мало — надо было еще добиться выполнения распоряжения, что оказалось непросто. Пришлось практически ежедневно взаимодействовать и с Минздравом, и с ГКНТ, и прежде всего — с Госпланом.

Эту работу, которая заняла больше года, Наталья Петровна поручила своему сыну, заведующему лабораторией в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, но работающему вместе с ней д. б. н. С.В. Медведеву

и сотруднику его лаборатории к. ф.-м. н. С.В. Пахомову. Оказалось, что купить и установить такую систему очень сложно. Прежде всего, были настойчивые предложения закупочных инстанций приобрести устаревший вариант у фирмы, с которой существовали долгосрочные взаимовыгодные контакты. Большая проблема была в преодолении западных санкций (как современно звучит), запрещавших продажу современных компьютеров в СССР. Дошло до того, что С.В. Медведеву пришлось лично посетить Государственный департамент США и добиться специального разрешения на продажу специального оборудования — самого мощного из проданных официально в СССР компьютера, разработанного для установки на подводных лодках. Усилия оправдались: в рекордные сроки — за 15 месяцев от момента принятия решения — было построено новое здание с необходимой радиационной защитой площадью 4 000 кв. метров и скомпонован комплекс ПЭТ, состоящий из собственно позитронно-эмиссионного томографа, циклотрона, радиохимической лаборатории, уникальных для того времени компьютеров. Так возник первый (и на протяжении дальнейших семи лет единственный) ПЭТ в России.

Постановление Совета министров СССР о создании центра «Мозг»

Вероятно, именно в результате этой успешной деятельности, включающей непрерывное взаимодействие с Госпланом, совершенно неожиданно в 1999 г. С.В. Медведева вызвали в Госплан, сначала к заведующему сводным отделом Госплана, а потом и к его председателю, кандидату в члены Политбюро Ю.Д. Маслюкову. Ему было предложено организовать на базе отдела Натальи Петровны научно-практический центр по исследованию мозга человека, лечению его заболеваний и созданию на этой основе новых методов лечения, — состоящий из Института мозга человека, клиники, реабилитационного комплекса.

По сути, это решение было принято на закате той эйфории, которая владела людьми в начале перестройки, когда они внутренне еще верили в светлое будущее, считали, что временные непорядки исчезнут и страна большими шагами пойдет вперед. В Госплане работали в основном очень квалифицированные специалисты, болеющие за страну, которые понимали важность развития науки в СССР. Тем более что в те годы исследованию мозга в мире уделялось большое внимание и последнее десятилетие XX в. было объявлено десятилетием изучения мозга. Поэтому практически на исходе существования страны было выпущено Постановление Совета Министров СССР от 12 марта 1990 г. о создании центра «Мозг» и в его составе Института мозга человека АН СССР на базе отдела Натальи Петровны, лаборатории С.В. Медведева и клиники Института экспериментальной медицины. Директором-организатором был назначен С.В. Медведев.

К сожалению, процессы распада страны не позволили выполнить это постановление целиком. Вместо центра «Мозг» АН СССР и Минздрава СССР в итоге был создан только Институт мозга человека АН СССР (ИМЧ), который имел в своем составе клинику на 160 коек. Но, учитывая обстановку в стране, и это было большим достижением.

Создание Института мозга человека РАН

По существу, целью создания ИМЧ было развитие всемирно известных работ академика Натальи Петровны Бехтеревой, а главной движущей силой был созданный Н.П. Бехтеревой коллектив. Это был коллектив нейрофизиологов, врачей, инженеров, физиков, математиков, готовый развивать ее идеи, разрабатывать новые исследовательские направления и совершенствовать лечебные методики.

По задумке Институт мозга человека должен был отличаться от остальных физиологических институтов такого профиля тем, что был специально ориентирован на исследование того, что нельзя было изучать на животных. Действительно, традиционно большая часть исследований мозга проводится на животных, однако данные, полученные на кроликах или крысах, не всегда дают адекватное представление о работе мозга человека. Есть явления, которые могут быть изучены только на человеке. Например, одна из тем, разрабатываемых в институте, заключалась в изучении мозговых механизмов организации речи.

Главные направления деятельности института — фундаментальные комплексные исследования деятельности мозга человека и обеспечения его высших психических функций: речи, эмоций, внимания, памяти, творчества. У здоровых испытуемых и у больных. Эксперимент на человеке недопустим. Но болезнь — это тот же эксперимент, который поставила природа. Одновременно ученые должны вести поиск методов лечения тех больных, у которых эти важные функции мозга нарушены. Именно поэтому одним из главных направлений работы института стала оптимизация диагностики и лечения болезней мозга. Для этой цели при институте, как уже упоминалось, была создана клиника на 160 коек. Две задачи — исследование и лечение — неразрывно связаны в работе сотрудников ИМЧ РАН. Соединение фундаментальных исследований и практической работы с больными было одним из основных принципов работы института, разработанных его научным руководителем Натальей Петровной Бехтеревой. Практически каждая лаборатория института, так или иначе, замкнута на клинические подразделения.

Создание клиники Института мозга человека

Именно наличие клиники во многом определяет возможности фундаментальных и прикладных исследований ИМЧ. Поэтому, прежде всего, несколько слов о ней. Как уже упоминалось, высококвалифицированные доктора и медсестры выполняли практически все стандартные манипуляции и наряду с ними и хирургическое лечение эпилепсии и паркинсонизма, проводились психохирургические операции, в том числе и хирургическое лечение обусловленного героином обсессивно-компульсивного синдрома, лечение методом магнитостимуляции мозга, лечение афазии с помощью электростимуляции и многое другое. Накоплен тридцатилетний опыт клинических обследований с помощью позитронно-эмиссионной томографии.

Позитронно-эмиссионная томография обеспечила окно для раскрытия физиологии и патофизиологии центральной нервной системы у живого человека. Накопленный багаж знаний показал важность использования дополнительной патофизиологической оценки различных заболеваний головного мозга не только

в научной работе, но и в практической диагностике. Неинвазивная оценка физиологических и биохимических процессов у больного стала составной частью комплексного клинического обследования и лечения при целом ряде заболеваний центральной нервной системы в институте. Кроме того, результаты ПЭТ, проведенной в лаборатории института, активно используются в других медицинских центрах России.

К середине 2010-х гг. ИМЧ РАН был, пожалуй, одним из самых высокооснащенных медико-биологических организаций в России. Под руководством академика С.В. Медведева (директора института с самого его основания и до 2017 г.), были закуплены два позитронно-эмиссионных томографа, два высокопольных МРТ, рентген-операционная, различные современные приборы для клиники. Они составили уникальный комплекс, позволявший проводить любые исследования и большую часть медицинских манипуляций.

Разработка методов исследования на ПЭТ

Лаборатория нейровизуализации (сначала она называлась лаборатория ПЭТ), под бессменным руководством С.В. Медведева, с 1997 г. члена-корреспондента РАН и с 2016 г. академика РАН, вместе с группой академика Н.П. Бехтеревой по изучению механизмов сознания и творчества была самой крупной в институте. Это было объяснимо, собственно обслуживание ПЭТ и работа на нем требовала большого количества сотрудников. Это и обеспечение радиационной безопасности, и обслуживание циклотрона, и непосредственно работа с пациентами, проходящими обследование, и научные исследования с участием здоровых добровольцев. Однако собственно научный коллектив был очень небольшим по сравнению с большинством научных институтов того времени, но очень динамичным и мобильным. Задачей коллектива было исследование мозгового обеспечения высших психических функций человека — речи, внимания, сознания, творчества, исследование механизмов детекции ошибок с использованием различных моделей, механизмов устойчивой зависимости от наркотиков, исследование системообразования в мозге человека.

В то время ПЭТ был абсолютно новым прибором, и никто в мире не понимал до конца, как использовать все его возможности. Это только спустя десять лет в лаборатории появился устойчивый поток пациентов, в том числе и из Москвы, для диагностики онкологических заболеваний. Кстати, институт был единственной медицинской организацией в стране, имевшей непрерывный поток больных из Москвы. Лаборатория в лице к. м. н. Т.Ю. Скворцовой добилась абсолютного приоритета в диагностике онкологии головного мозга.

С помощью ПЭТ были картированы зоны, имеющие отношение к различным аспектам обработки речи: грамматике, синтаксису и др. Показано, что они расположены в различных областях мозга, в том числе и достаточно далеко от классических областей Брока и Вернике. Были исследованы различные аспекты мозгового обеспечения внимания. Совместно с группой иностранного члена РАН финского ученого Ристо Наатанена были локализованы источники негативности рассогласования и изучено поведение механизмов селективного внимания. Было показано, например, что при селективном внимании подавление потенциально значимой, но

нерелевантной информации приводит к более выраженной активации обеспечивающей ее зоны, чем при штатной работе.

Сотрудники института впервые в мире показали, что спокойное бодрствование является сложно организованным состоянием мозга и не может применяться как референтное в психофизиологических нейровизуализационных исследованиях.

Были исследованы механизмы мозгового обеспечения сознательной лжи. Это исследование было очень значимым для понимания механизма работы детектора ошибок и формирования навязчивых состояний. Понятно, что детектор ошибок сообщает беспокойством о случайном нарушении стереотипа. Но ложь-то сознательна, казалось бы, зачем сообщать, человек и так об этом знает. Оказалось, что тем не менее сигнал есть, точнее, два сигнала. Один на совершенную ложь, а другой предваряет ложь, как бы предупреждая, что будет сказано неверное. Этот механизм чрезвычайно устойчив, и его нельзя убрать усилием воли. Зачем это нужно? Скорее всего, для того чтобы предупредить, что будет попытка сообщить неверную информацию, и для того, чтобы человек сам не поверил бы в собственную ложь. То есть убрать, подавить работу детектора ошибок не получается. Это действительно один из базовых механизмов мозга. Поэтому стали понятны трудности с лечением навязчивых состояний и аддикции. Ведь навязчивые состояния — сбой в работе детектора ошибок. Но получились и обнадеживающие результаты. Удалось показать, что на детектор ошибок действует, инвертируя его деятельность, алкоголь. Значит, в принципе можно найти химический агент — лекарство против навязчивых состояний.

Кстати, стало понятно, почему даже малые дозы алкоголя несовместимы с вождением автомобиля. Алкоголь инвертирует реакцию, значит, на автоматическом уровне правильное действие воспринимается как неправильное, и наоборот, в результате чего человек теряет автоматические навыки вождения. Он вынужден вести машину под непрерывным сознательным контролем. А значит, при появлении нестандартной или опасной ситуации реакция будет по крайней мере медленнее или вообще неправильной — если она будет на инвертированном «автомате».

В течение более тридцати лет ученые института занимали лидирующие позиции в мире в области исследований механизмов и законов системной деятельности мозга. Было показано, что при обеспечении психической деятельности в мозге человека образуется система, распределенная в пространстве мозга и принципиально динамичная во времени. Это означает, что при последовательных реализациях одной и той же деятельности конфигурация систем, ее обеспечивающей, будет различаться. Это свойство обусловлено полифункциональностью нейронов мозга и тем, что мозгом одновременно обеспечивается большое многообразие функций, и одни и те же нейроны в различные моменты времени могут являться элементами разных систем. То есть для своего функционирования система каждый раз рекрутирует «свободные» в данный момент нейроны. При этом сохраняется определенная стабильность: достаточно часто, но далеко не всегда, нейроны могут повторно рекрутироваться в работу системы. Анализ активности нейронных популяций показал, что даже при высоко достоверной реакции на усредненном ответе (гистограмме) этот ответ формируется менее чем в половине реализаций. Пространственная распределенность системы означает, что ее элементы обнаруживаются как в хорошо известных «классических» зонах, подобно зонам Брока и Вернике по отношению к речи, так и в других, казалось бы, не имеющих отношения к исследуемой деятельности (Медведев, 2017).

Причиной такой особенности мозговых систем обеспечения психической деятельности, по-видимому, послужило то, что возникающие в процессе эволюции функции должны были «использовать» уже занятые участки мозга. И чем более «высокой» и сложной является функция, тем менее она локализована.

На основе этой концепции сотрудниками института был разработан метод лечения посттравматической афазии. Больному с полной афазией были имплантированы электроды в кору мозга вблизи от разрозненных участков. После нескольких сеансов биполярной импульсной электростимуляции у пациента появилась экспрессивная речь и понимание обращенной к нему речи. Это соотносится с тем, что хирургическое удаление области Брока (например, при онкологии) у детей на время приводило к исчезновению речи, которая со временем восстанавливалась, что объясняется высокой пластичностью нервной системы у детей, которая с возрастом утрачивается. Электростимуляция повышает пластичность системы, которая не ограничивается «классическими» областями и расположенные рядом нейроны принимают на себя функцию уничтоженных.

Подобная ситуация, когда на основе фундаментальных разработок создается новый метод лечения, возникала достаточно часто в ИМЧ. Собственно, это и состояло одной из основных задач института.

Однако изучение системной работы мозга на этом не закончилось. Современные методы нейровизуализации, прежде всего функциональная МРТ, привели к существенному прогрессу в этой области. Действительно, с их появлением исследователи смогли перейти от двумерного пространства к трехмерному, от регистрации процессов в коре — к охвату всего объема мозга. При этом практически во всех исследованиях функциональных реакций мозга на какое-то воздействие (свет, когнитивное задание, эмоциональная проба и т. п.) исследовалось изменение энергопотребления участком мозга, которое измерялось по изменению локального кровотока в этом участке. Эти исследования стали рутинными и применялись, в частности, при предоперационном обследовании пациентов в нейрохирургии. Определяются точки, непосредственно отвечающие за организацию движений, речи. Это необходимо для того, чтобы во время операции не задеть эти участки и не нарушить эти функции. Если такие точки есть, то удаление опухоли проводят особенно щадяще.

Наука и медицина в институте — дорога с двусторонним движением: не только наука дает медицине новые методы диагностики и лечения, но и наоборот — медицина порой задает науке новые вопросы и способствует новым открытиям. Вот один такой пример. У пациента во время дооперационного обследования на МРТ была очень спокойная картина около опухоли, то есть операционное поле выглядело свободным. Но этого было недостаточно: в процессе операции, несмотря тщательное на предоперационное исследование, всегда производят так называемое обратимое выключение разрушаемой зоны, чтобы проверить наверняка. Для этого понижают температуру участка мозга, но обратимо — не до разрушения, а до выключения функции, что и было сделано в данном случае. И больной вдруг перестал говорить. Естественно, охлаждение прекратили, речь вернулась. Сотрудники лаборатории заинтересовались, почему же эту речевую область, расположенную рядом с опухолью, не было видно во время преоперационного обследования на фМРТ. При анализе записи обнаружили, что рядом с опухолью существуют две маленькие области, не изменявшие локального потребления энергии, но коррелирующие с речевой активностью.

Таким образом было показано, что наряду с участками, меняющими свое энергопотребление, при включении в систему существуют также особые области, названные учеными скрытыми звеньями, не менявшие своего энергопотребления, но активность которых коррелировала с фазами задания и с активностью активационных зон. Целенаправленное изучение данного феномена показало, что практически при любой изучаемой деятельности выявляются структуры мозга, которые, не изменяя уровня своего энергопотребления, включаются в систему взаимодействующих звеньев, обеспечивающих текущее поведение. Такое их поведение не позволяет их выявить с помощью обычного нейровизуализационного картирования. Впоследствии было опубликовано несколько работ по целенаправленному изучению локальной активности и дистантных взаимодействий, анализируемых с помощью так называемого метода анализа психофизиологических взаимодействий. И в каждом случае были получены доказательства, что система обеспечения деятельности — ее мозговая организация — существенно сложнее и распределеннее, чем считалось ранее, оказалось, что мы до сих пор не видели большую часть системы. Это принципиальнейший вывод, который меняет наши представления о работе мозга и, получается, делает несовершенными почти все исследования по картированию мозга, которые проведены до сих пор.

Для проверки универсальности данного эффекта учеными института было предпринято целенаправленное сопоставительное исследование зависимости локальных характеристик энергопотребления и дистантных взаимодействий (по методу психофизиологических взаимодействий) от сложности целенаправленной деятельности. На основании полученных данных нами был сделан вывод не только об универсальности данного явления, что подтверждается и в независимых исследованиях, но и о физиологическом значении наблюдаемого непостоянного (гибкое звено) характера вовлечения одних и тех же звеньев в обеспечение текущей деятельности. Поэтому правомочно говорить о феномене скрытых звеньев мозговых систем. Не изменяя своего энергопотребления, такие звенья включаются в системную работу мозга, что наблюдается на микро- и макроуровнях организации его функциональной активности.

Поиск новых трейсеров для ПЭТ

В институте была создана радиохимическая лаборатория для производства радиофармацевтических препаратов — биологически активных соединений, меченных коротко живущими позитрон-излучающими изотопами, распределение которых в органах и тканях измеряется с помощью специальной системы детекторов ПЭТ-сканера (см. например, Krasikova, Kodina, 1999; Медведев, Скворцова, Красикова, 2008). Из-за малого периода полураспада как сами ПЭТ-радионуклиды, так и радиофармпрепараты для ПЭТ на их основе должны производиться в непосредственной близости от ПЭТ-камеры. Уникальные возможности метода ПЭТ в значительной степени определяются доступностью радиофармпрепаратов, поскольку именно выбор подходящего вещества позволяет изучать *in vivo* такие процессы, как метаболизм, транспорт веществ, лиганд-рецепторные взаимодействия, экспрессия генов.

Радиохимический синтез радиофармпрепаратов проводится с помощью автоматизированных систем, коммерческих и созданных в институте модулей, куда радио-

нуклид поступает из облученной мишени медицинского циклотрона. Современное аналитическое оборудование позволяет надежно идентифицировать полученные меченые соединения и провести полный контроль качества радиофармпрепаратов в соответствии с требованиями российской и европейской фармакопей.

В частности, в 2005 г. впервые в мировой практике в институте был получен меченный фтором радиолиганд для визуализации центральных бензодиазепиновых рецепторов методом ПЭТ. Работы проводились в сотрудничестве с Каролинским Институтом (Стокгольм, Швеция). Использование этого радиолиганда позволяет получить количественную информацию о плотности бензодиазепиновых рецепторов в эпилептическом очаге, а также при исследовании пациентов с болезнью Альцгеймера, хроническим алкоголизмом и некоторыми нейропсихическими заболеваниями.

Мозговые механизмы когнитивного контроля

Поведение человека в большинстве случаев является автоматическим. Например, мы не задумываемся, куда ставить ногу при ходьбе, какой рукой взять чашку кофе, какой путь выбрать для поездки на работу. Нейронауки утверждают, что мозг постоянно строит модель будущего поведения на основе предыдущего опыта и генетических ограничений. Мозг организует поведение в соответствии с этой моделью.

Но в некоторых случаях модель, сформированная мозгом, перестает соответствовать реальной действительности, например, нога скользит по льду, чашка кофе неожиданно оказывается очень горячей, а знакомый путь на работу заблокировала авария. В этих неожиданных ситуациях мозг использует когнитивную систему. Эта система детектирует конфликт (что-то происходит не так, как ожидалось), подавляет подготовленное автоматическое действие (иначе можно навредить), оценивает новую ситуацию в новом контексте, принимает решение о новом действии... Когнитивная система занимает большую часть мозга и включает лобные доли коры и подкорковые ядра. Эта система страдает при многих психических заболеваниях.

Одно из научных направлений института включает в себя изучение мозговых механизмов системы когнитивного контроля. С этой целью были разработаны психологические тесты, позволяющие задействовать подсистемы проактивного и реактивного когнитивного контроля (Kropotov, 2009). Во время выполнения тестов регистрируются электрические потенциалы с помощью множественных электродов, расположенных на поверхности головы человека.

Биоэлектрический потенциал мозга, снимаемый с электрода на поверхности головы, представляет собой сумму потенциалов, создаваемых источниками, расположенными в различных, пространственно отдаленных, областях мозга. Основная задача электрофизиологии мозга — в нахождении этих источников. Образно говоря, находясь на вечеринке, где все говорят одновременно, нужно выделить голос одного человека. Для решения этой задачи в институте разработаны несколько моделей и соответствующих алгоритмов выделения скрытых источников (Ponomarev, Kropotov, 2013).

Показано, что получаемые компоненты обладают отличной воспроизводимостью, по-разному изменяются при варьировании инструкций и коррелируют с

различными нейропсихологическими параметрами. Например, мозговая система детекции конфликта имеет ключевой узел в поясной извилине, мозговая система подавления подготовленного действия задействует нейроны дополнительной моторной коры, мозговая система формирования текущей модели мира, в том числе связей между стимулами и реакциями, включает нейроны верхней теменной зоны коры головного мозга.

Биомаркеры нарушений когнитивного контроля при психических заболеваниях

При некоторых психических заболеваниях страдает система когнитивного контроля. Сравнение показателей количественной ЭЭГ и потенциалов, связанных с событиями, между группами пациентов и здоровыми испытуемыми позволило впервые выявить специфические паттерны изменений параметров работы головного мозга у пациентов с шизофренией, депрессией, обсессивно-компульсивным расстройством, синдромом нарушения внимания (Kropotov, 2016).

Например, в группе детей с синдромом нарушения внимания в пространстве показателей количественной ЭЭГ были выделены четыре типа нарушения саморегуляции мозга, характеризующиеся увеличением по сравнению с нормой 1) отношения мощности тета ритма к мощности бета-ритма, 2) мощности лобного низкочастотного бета-ритма, 3) мощности срединного тета-ритма, 4) мощности затылочного альфа-ритма в состоянии с открытыми глазами. В клинических исследованиях показано, что каждый из выявленных подтипов синдрома нарушения внимания требует специфического протокола биологической обратной связи по ЭЭГ.

Новые методы нейротерапии

Для коррекции мозговых дисфункций в мировой практике применяются методы нейротерапии, в том числе биологическая обратная связь по ЭЭГ и микрополяризация мозга с помощью малых постоянных токов (Кожушко и др., 2005; Чутко и др., 2004). Биологическая обратная связь направлена на коррекцию механизмов саморегуляции коры головного мозга. При этом на основе сравнения с нормативными данными определяются параметры биологической обратной связи — положение электродов и характеристики спектров мощности. Микрополяризация мозга анодным током активирует нейроны коры мозга, улучшает местный кровоток и активизирует процессы созревания и реабилитации нервной системы. Для определения положения электродов на поверхности головы при микрополяризации используются нейромаркеры, разработанные в институте.

Глубинная стимуляция мозга

В институте продолжает развиваться стереотаксис — современная медицинская технология, обеспечивающая прицельный малотравматичный нейрохирургический доступ к глубинным отделам головного мозга. Эта методология была разработана

в 1960-х гг. В.В. Усовым, А.Д. Аничковым и Ю.З. Полонским (Аничков, 1977). В современных условиях одним из основных направлений развития стереотаксиса является разработка и внедрение новых стереотаксических методик локального лечебного и диагностического воздействия на ткани головного мозга.

В частности, в клинике института проводится лечение пациентов с болезнью Паркинсона, эссенциальным тремором, спастической кривошеей, болезнью Жилиа де ля Туретта с использованием методик глубокой электростимуляции структур головного мозга (DBS — deep brain stimulation) и высокоточной стереотаксической нейронавигации. В зависимости от клинических показаний производится вживление электродов в глубокие структуры головного мозга с целью их электростимуляции, что позволяет осуществить коррекцию патологически измененной функции систем мозга. Вживление электродов осуществляется с использованием разработанной в лаборатории методики прецизионной стереотаксической безрамной нейронавигации.

Кроме того, стереотаксис в клинике института продолжает использоваться для нейрохирургического лечения пациентов с фармакорезистентными психическими заболеваниями, такими как синдром навязчивых состояний. При проведении операций используются методики вживленных электродов, а также локальные криодеструкции в глубоких структурах лимбической системы головного мозга.

Институт получает имя Натальи Петровны Бехтеревой

Исторически физиологические и психиатрические институты в Санкт-Петербурге названы в честь знаменитых соотечественников: И.П. Павлова, И.М. Сеченова, В.М. Бехтерева, А.А. Ухтомского. Следуя этой традиции и в память о выдающихся заслугах, в 2009 г. Институту мозга человека РАН было присвоено имя Н.П. Бехтеревой (рис. 3).



Рис. 3. Памятная доска у входа в клинику института

Fig.3. Commemorative plaque at the entrance to the Institute's clinic

Какие, на наш взгляд, причины того, что один из самых молодых институтов академии, созданный относительно поздно, в 1990 г., оказался удивительно эффективным, и не только в том смысле, что смог совместить фундаментальные и прикладные исследования?

Прежде всего, это время его создания. ИМЧ создан практически на вершине развития науки в нашей стране, когда деструктивные процессы еще не заработали в полную силу, а многие исторические оковы (например, последствия идеологического диктата) были сняты перестройкой. Он взял лучшее из предшествующей истории.

Он создавался как монотематический институт, и все сотрудники были ориентированы на решение общей проблемы. Это позволяло проводить интереснейшие обмены мнениями, и заседания ученого совета часто превращались в мини-конференции. Малое количество сотрудников создавало гибкость формирования временных коллективов, практически отсутствовал балласт. В институте существовал хороший баланс между опытом и молодостью. С одной стороны, академик Н.П. Бехтерева, ее ближайшие ученики: академик С.В. Медведев, профессора Ю.Д. Кропотов, А.Д. Аничков, В.А. Илюхина, врачи Ф.А. Гурчин, С.В. Можаяев, Л.Н. Никитина, которые несли традиции еще отдела нейрофизиологии, и молодежь. С самого момента создания ИМЧ продолжил ставку на современное технологическое и приборное обеспечение. К середине десятых годов институт был, пожалуй, самым высокотехнологичным среди учреждений похожего профиля. Был построен и подготовлен к сдаче новый корпус, оснащенный самым современным оборудованием. И, наконец, то, что институт был единственным учреждением в стране, специально направленным на фундаментальные и прикладные исследования головного мозга человека: от исследования его фундаментальных законов до практического лечения больных.

Литература

Аничков А.Д. Стереотаксический аппарат для введения долгосрочных множественных внутримозговых электродов // Физиология человека. 1977. Т. 3. С. 372–375.

Бехтерева Н.П. Электрическая стимуляция мозга и нервов у человека. Л.: Наука, 1990. 261 с.

Бехтерева Н.П., Бондарчук А.Н., Смирнов В.М., Трохачев А.И. Физиология и патофизиология глубоких структур мозга человека. М., Л.: Медицина, 1967. 259 с.

Бехтерева Н.П., Будзен П.В., Гоголицын Ю.Л. Мозговые коды психической деятельности. Л.: Наука, 1977. 165 с.

Бехтерева Н.П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. Л.: Медицина, 1971. 119 с.

Гурчин В.Б., Кропотов Ю.Д. Медленные неэлектрические ритмы головного мозга человека. Л.: Наука, 1979. 127 с.

Илюхина В.А. Медленные биоэлектрические процессы головного мозга человека. Л.: Наука, 1977. 184 с.

Кожушко Н.Ю. и др. Способ лечения нарушений психического развития у детей. Патент RU 2 248 227 C1, опубликовано 20.03.2005 [Электронный ресурс]. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2248227C1_20050320.

Медведев С.В. Мозг против мозга. Бослен, 2017. 288 с.

Медведев С.В., Скворцова Т.Ю., Красикова Р.Н. ПЭТ в России: позитронно-эмиссионная томография в клинике и физиологии. СПб., 2008. 318 с.

Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д. Уточнение локализации источников вызванных потенциалов в GO/NOGO тесте с помощью моделирования структуры их взаимной ковариации // Физиология человека. 2013. Т. 9. С. 36–50.

Холявин А.И., Анчиков А.Д. Методы наведения в современной стереотаксической нейрохирургии. М.: Российская академия наук, 2017. 170 с.

Чутко Л.С., Пальчик А.Б., Кропотов Ю.Д. Синдром нарушения внимания с гиперактивностью. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. 112 с.

Krasikova R.N, Kodina G.E. Radionuclides and radiopharmaceuticals for single-photon emission tomography, positron emission tomography and radiotherapy in Russia // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 1999. Vol. 26 (7). P. 774–788.

Kropotov J.D. Functional neuromarkers for psychiatry. Applications for diagnosis and treatment. Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy. N.Y.: Academic Press, Elsevier, 2016. 462 p.

Kropotov J.D. Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy. N.Y. Academic Press, Elsevier, 2009. 542 p.

The Story of a Dream: N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Dedicated to the centenary of the birth of Academician N.P. Bekhtereva)

SVYATOSLAV V. MEDVEDEV¹, YURII D. KROPOTOV²

¹ Institute of biomedical problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;
svmedvedev2006@mail.ru.

² N.P. Bechtereva Institute of the human brain, Russian academy of science, Saint-Petersburg,
Russia.

This article describes the history of the N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences. It is dedicated to the founder of the Institute, Natalia Petrovna Bekhtereva (also spelled Bechtereva), whose centenary of birth the Institute will celebrate in 2024. The article is a subjective description of the events of which the authors were the participants. The story begins in the 1960s, when Natalia Petrovna returned from a trip to the UK, where she visited a famous neurologist Gray Walter, with a new idea of using deep electrode method to diagnose and treat neurological diseases such as Parkinson's disease. The story ends in 2009 when the Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences was named after N.P. Bekhtereva in commemoration of her outstanding achievements. The authors tried to convey the creative atmosphere in the Department of Human Neurophysiology, organised by Natalia Petrovna at the Institute of Experimental Medicine of the USSR Academy of Medical Sciences. The biggest discoveries in the area of human brain functioning, made within the integrated approach framework in the 1960s-1980s, and the main reasons that prompted the creation of the Brain Centre in St. Petersburg in the 1990s are described. The article is not intended to outline the Institute's main findings in recent years and neither covers all of its main research areas nor names all of the employees – not even the key staff; the references are few and mostly limited to monographs. Particular attention is given to the scientific and socio-political events that occurred in Russia in the 1990s and 2000s, when the institute was created and the main lines of its work were formed.

Keywords: N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain, implanted electrodes, integrated approach, flexible and rigid links, positron emission tomography, error detection phenomenon, neuromarkers, neuromodulation.

References

- Anichkov A.D. (1977) Stereotaksicheskiy apparat dlya vvedeniya dolgosrochnykh mnozhestvennykh vnutrimozgovykh elektrodov [A stereotactic apparatus for implanting long-term multiple intracerebral electrodes] // *Fiziologiya cheloveka*, 1977. Vol.3, s. 372-375. (in Russian)
- Bekhtereva N. P. (1971). *Neurofiziologicheskiye aspekty psikhicheskoy deyatelnosti cheloveka* [Neurophysiological aspects of human mental activity] L.: Meditsina. (in Russian).
- Bekhtereva N.P. (1990) *Elektricheskaya stimulyatsiya mozga i nervov u cheloveka* [Electrical stimulation of the brain and nerves in humans] L.: Nauka. (in Russian).
- Bekhtereva N.P., Bondarchuk A.N., Smirnov V.M., Trokhachev A.I. (1967) *Fiziologiya i patofiziologiya glubokikh struktur mozga cheloveka*. [Physiology and pathophysiology of deep structures of the human brain] M. L.: Meditsina. (in Russian).
- Bekhtereva N.P., Budzen P.V., Gogolitsyn YU.L. (1977) *Mozgovyye kody psikhicheskoy deyatelnosti* [Brain codes of mental activity], L.: Nauka. (in Russian).
- Chutko LS, Pal'chik AB, Kropotov Yu.D. (2004) *Sindrom narusheniya vnimaniya s giperaktivnost'yu*. [Attention Deficit Hyperactivity Disorder] Izdatel'skiy dom SPbMAPO. (in Russian).
- Grechin V.B., Kropotov YU.D. (1979) *Medlennyye neelektricheskiye ritmy golovnogo mozga cheloveka* [Slow non-electric rhythms of the human brain], L.: Nauka. (in Russian).
- Ilyukhina V.A.(1977) *Medlennyye bioelektricheskiye protsessy golovnogo mozga cheloveka* [Slow bioelectric processes in the human brain]. L.:Nauka. (in Russian)
- Kholyavin A. I., Anichkov A. D. (2017) *Metody navedeniya v sovremennoy stereotaksicheskoy neyrokhirurgii* [Guidance methods in modern stereotactic neurosurgery] Rossiyskaya akademiya nauk, ISBN 978-5-906906-67-0. (in Russian).
- Kozhushchko N.YU., et al., (2005) *Sposob lecheniya narusheniy psikhicheskogo razvitiya u detey* [Method of treatment of mental development disorders in children]. Patent RU 2 248 227 C1, published 03/20/2005. https://yandex.ru/patents/doc/RU2248227C1_20050320. (in Russian).
- Krasikova RN, Kodina GE. (1999) Radionuclides and radiopharmaceuticals for single-photon emission tomography, positron emission tomography and radiotherapy in Russia // *Eur J Nucl Med*. Vol. 26(7). P. 774-88. doi: 10.1007/s002590050449. PMID: 10398826. (in Russian).
- Kropotov J.D. (2009) *Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy*. Academic Press, Elsevier.
- Kropotov J.D. (2016) *Functional neuromarkers for psychiatry. Applications for diagnosis and treatment. Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy*. Academic Press, Elsevier
- Medvedev S.V. (2017) *Mozg protiv mozga*. [Brain against brain] Boslen (in Russian).
- Medvedev S.V., Skvortsova T.YU., Krasikova R.N. (2008) *PET v Rossii: pozitronno-emissionnaya tomografiya v klinike i fiziologii*. [PET in Russia: positron emission tomography in clinical practice and physiology] SPb. (in Russian).
- Ponomarev V.A., Kropotov YU.D. (2013) Utochneniye lokalizatsii istochnikov vyzvannykh potentsialov v GO/NOGO teste s pomoshch'yu modelirovaniya struktury ikh vzaimnoy kovariatsii [More exact localisation of the sources of evoked potentials in the Go/Nogo test by modeling the structure of their mutual covariance] // *Fiziologiya cheloveka*. T. 9, S. 36–50. (in Russian).