

К 85-ЛЕТИЮ
Н.И. СИНИЦЫНА

УДК 530.182,537.86

ИЗМЕНЕНИЕ СТАТИСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММ КРЫС
ПОСЛЕ АУДИАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

© 2022 г. Д. Д. Кульминский^{a, b, *}, Е. И. Боровкова^c, А. Н. Храмов^c,
А. В. Курбако^{a, b}, Ю. М. Ишбулатов^{a, c}

^a Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН,
ул. Зеленая, 38, Саратов, 410019 Российская Федерация

^b Научно-технологический университет “Сириус”,
Олимпийский просп., 1, пгт. Сириус, Краснодарский край, 354340 Российская Федерация

^c Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского,
ул. Астраханская, 83, Саратов, 410012 Российская Федерация

*E-mail: kulminskydd@gmail.com

Поступила в редакцию 30.03.2022 г.

После доработки 30.03.2022 г.

Принята к публикации 25.04.2022 г.

В ходе анализа экспериментальных записей внутричерепных электроэнцефалограмм крыс в состояниях сна, бодрствования и после аудиального воздействия показано, что статистические меры, характеризующие особенности индивидуальной и коллективной динамики электрической активности головного мозга в δ -частотном диапазоне, позволяют классифицировать состояния животного. Фактором, определяющим такие изменения электроэнцефалограмм, является изменение скорости дренажа мозговой жидкости, что подтверждается, в частности, близостью свойств низкочастотной электрической активности мозга во сне и после аудиального воздействия, в отличие от состояния бодрствования.

DOI: 10.31857/S0033849422100072

ВВЕДЕНИЕ

Разработка биоинформационных систем, использующих математические модели и методы обработки больших данных, является одной из актуальных задач междисциплинарной науки. Исследования активности головного мозга, как и многие другие направления, нуждаются в подобных системах для ранней и персонализированной диагностики, а также точечной терапии различных заболеваний. Развитие технологий регистрации биопотенциалов мозга, электроэнцефалограмм (ЭЭГ) [1–4] открыло широкие возможности для работы по биомедицинскому, нейрофизиологическому и психометрическому направлениям исследований. Разработка методов анализа сигналов ЭЭГ становится основой для создания современных нейроинтерфейсов и источником дополнительной информации об особенностях функционирования различных структур головного мозга [5–7]. В данной работе на основе анализа экспериментальных данных ЭЭГ крыс предложены подходы количественной оценки изменения состояния животного на основе статистики линейных и нелинейных характеристик.

1. ДАННЫЕ И МЕТОДЫ

Дизайн экспериментальной работы включал в себя регистрацию двух каналов внутричерепных электроэнцефалограмм у животных в условиях свободного поведения на протяжении двух часов. Выделялись два состояния животных: бодрствование, включающее в себя локомоторную активность, в том числе в вертикальной позе, редкие замирания на короткие промежутки, и поведенческий сон, включающий в себя лежачую позу, мышечное расслабление при закрытых или полужакрытых глазах. Далее проводилась процедура длительного звукового воздействия, по технологии, описанной в работе [8], после которой также проводилась регистрация ЭЭГ, когда животное бодрствовало. В итоге проводился анализ записей ЭЭГ животных (три фенотипически-здоровые крысы, самцы в возрасте пяти месяцев) в трех состояниях: бодрствования, сна и после звукового воздействия.

Важным этапом исследования являлся спектральный анализ данных, позволяющий выделить диапазоны частот, изменения мощности в которых в различных состояниях животного де-

лает их перспективными для концентрации исследовательского интереса с помощью дополнительных инструментов анализа. Оценка спектральной плотности мощности осуществлялась с помощью периодограммного метода Уэлча [9]. Для этого экспериментальные реализации разбивались на окна во временной области длительностью 100 с, которые скользили по временной реализации с шагом 50 с. Для уменьшения влияния эффектов утечки в каждом таком окне к временной реализации применялось оконное преобразование Бартлетта. По каждому окну оценивались периодограммы, которые затем усреднялись в частотной области методом Даньелла [10] с шириной окна усреднения 0.03 Гц, для подавления флуктуаций спектральной плотности мощности, обусловленных влияниями стохастических составляющих сигналов различной природы.

Использование методов диагностики связи между двумя сигналами по их временным реализациям было продиктовано гипотезой о генерализации процессов в головном мозге после звукового воздействия, связанной, по-видимому, с оттоком лимфатической жидкости, а также критериями отличия, выделенными при спектральном анализе.

В первую очередь попарно между отведениями ЭЭГ проводили оценку функции когерентности $C(f)$ [11]. Для двух колебательных процессов $x(t)$ и $y(t)$ функция когерентности оценивается по формуле

$$C(f) = \frac{|S_{xy}(f)|}{\sqrt{\langle S_x(f) \rangle \langle S_y(f) \rangle}}, \quad (1)$$

где $\langle \rangle$ означает усреднение, $\|$ – модуль, $S_{xy}(f) = S_x(f)S_y^*(f)$ – кроспектр колебательных процессов x и y , $S_x(f)$ и $S_y(f)$ – фурье-преобразование сигналов x и y , $*$ – комплексно сопряженное. В случае сильной линейной связи x и y на некоей частоте f фазы и амплитуды фурье-гармоник x и y коррелированы и $C(f)$ достигает 1. Если такой связи нет, то значение функции когерентности стремится к 0. Функция $C(f)$ оценивалось в окнах длиной 100 с, со сдвигом 50 с.

Для более детального анализа такого взаимодействия использовался метод диагностики связанности нелинейных систем, основанный на моделировании фазовой динамики [12], который в ряде случаев позволял выявлять преимущественное направление связи и запаздывание в связи между сигналами. Как было показано ранее, модели и методы нелинейной динамики [13, 14] позволяют решить целый ряд фундаментальных и прикладных задач [15–17].

Так как введение мгновенных фаз подразумевает анализ относительно узкополосных процессов, то экспериментальные сигналы перед выделением из них мгновенных фаз предварительно

фильтровали, рассматривая динамику связи независимо в частотных областях: δ -диапазоне (0.5...1.0 Гц) и θ -диапазоне (6.5...7.5 Гц). Мгновенные фазы $\varphi_x(t)$ и $\varphi_y(t)$ колебательных процессов x и y выделяли с помощью преобразования Гильберта [18, 19]. Динамику отфильтрованных фазовых сигналов моделировали с помощью фазовых генераторов первого порядка [20]:

$$\frac{d\varphi_x(t)}{dt} = G_x(\varphi_x(t), \varphi_y(t)) + \xi_x(t), \quad (2)$$

$$x, y = 1, 2, \quad y \neq x,$$

где G_x – функция, определяющая степень нелинейного взаимодействия между двумя процессами. Далее перепишем уравнение (2), перейдя к приращению фазы за период τ секунд и для пробного времени задержки $\Delta_{y \rightarrow x}$:

$$\begin{aligned} \delta\varphi_x(t) &= \varphi_x(t + \tau) - \varphi_x(t) = \\ &= F_x(\varphi_x(t), \varphi_y(t - \Delta_{y \rightarrow x})) + \varepsilon_x(t), \quad y \neq x, \end{aligned} \quad (3)$$

где

$$\varepsilon_x(t) \approx \int_t^{t+\tau} \xi_x(t') dt'$$

– определенный интеграл от гауссовского шума с нулевым средним, автокорреляционная функция которого

$$C_x(t') = \langle \varepsilon_x(t) \varepsilon_x(t - t') \rangle / D_{\varepsilon_x}(t)$$

спадает до нуля за τ секунд, F_x – тригонометрические полиномиальные функции, $D_{\varepsilon_x}(t)$ – параметр величины $\varepsilon_x(t)$. По временным рядам оценивали коэффициенты в полиномиальных функциях и вычисляли силы связи в направлении от x к y для пробного времени задержки $\Delta_{y \rightarrow x}$:

$$G_x = \int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} (\partial F_x(\varphi_x, \varphi_y) / \partial \varphi_{y,x}) d\varphi_x d\varphi_y. \quad (4)$$

Расчет проводили при значении временного сдвига между рядами $\tau = 10$ с и пробных значениях запаздывания $\Delta_{x \rightarrow y}$ в интервале от 0 до 4 с, чтобы оценить $G_x(\Delta_{y \rightarrow x})$. Аналогичные параметры использовались для оценки связи в противоположном направлении. Для оценки статистической значимости направленной связи мы рассчитали максимальные значения функций нелинейного взаимодействия между двумя процессами и сравнили их с максимальной силой связи между суррогатными данными.

При оценке значений функции когерентности и значений направленных связей проводили контроль их статистической значимости с помощью генерации ансамбля суррогатных данных. Использовался метод Amplitude Adjusted Fourier Transform (AAFT), предложенный в работе [21] для провер-

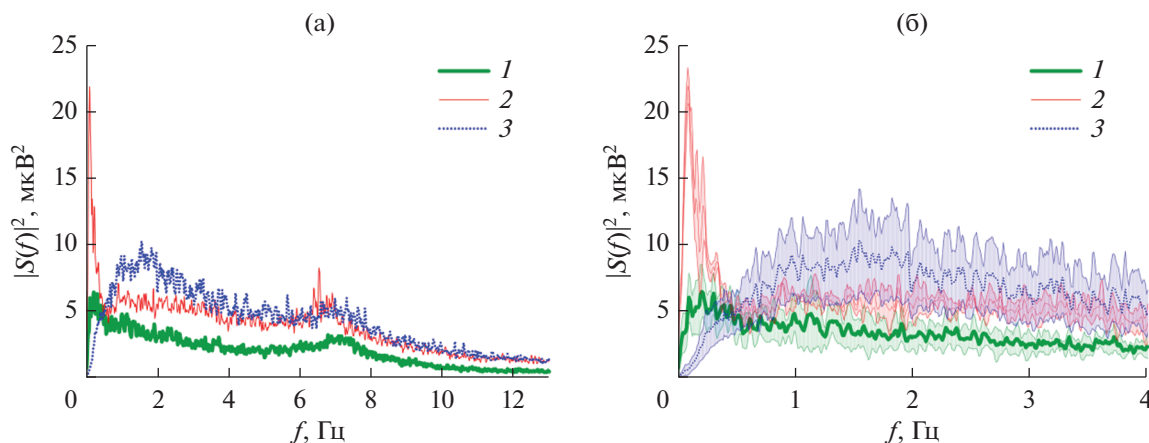


Рис. 1. Результаты спектрального анализа, усредненные по ансамблю: а – средние значения спектральной плотности мощности в δ - (0–4) Гц, θ - (4–8) Гц и α - (8–14) Гц диапазонах частот, б – низкочастотная часть спектров с отложенным стандартным отклонением в δ -диапазоне (увеличенный масштаб); кривая 1 – бодрствование, 2 – после аудиального воздействия, 3 – сон.

ки статистической гипотезы о линейно-несвязанных системах. Такой способ приготовления суррогатных данных сохранял периодограммы анализируемых сигналов, но заведомо разрушал корреляции между фазами сигналов. Результаты считались статистически значимыми, если p -значение не превышало 0.05.

2. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты спектрального анализа, представленные на рис. 1, позволяют изучить особенности сигналов ЭЭГ в разных состояниях.

В результате спектрального анализа была выявлена похожесть динамики сигналов ЭЭГ в состоянии сна животного и после звукового воздействия в θ -диапазоне частот, интервал от 4 до 8 Гц. Мощность осцилляций спектральных составляющих в этом диапазоне во время бодрствования, напротив, оказывалась более низкой. Поведение спектров мощности в наиболее низкочастотном δ -диапазоне, интервал от 1 до 4 Гц, зарегистрированных в состояниях бодрствования, в том числе после аудиального воздействия, не демонстрировали выраженных пиков, в то время как во время сна мощность колебательной активности в полосе частот от 1 до 2.5 Гц возрастала, демонстрируя максимум около 1.5...1.8 Гц. Однако для наиболее медленной активности, характеризуемой частотами в диапазоне частот от 0.1 до 0.5 Гц, картина качественно менялась. Во время сна активность на этих частотах практически отсутствовала, однако во время бодрствования мощность в этой полосе демонстрировала небольшой рост, а после звукового воздействия мощность значимо и резко возрастала, в среднем на 6 дБ. Спектральный анализ, таким образом, демонстрировал качественные отличия в динамике ЭЭГ в различных состояниях крыс.

Усредненные по экспериментальному ансамблю функции когерентности представлены на рис. 2. Во всех состояниях ЭЭГ демонстрировали значимую когерентность в широкой полосе частот в δ - и θ -диапазонах частот. В θ -диапазоне функции когерентности ЭЭГ крыс во время сна и после аудиального воздействия оказались близки, что хорошо согласуется с результатами спектрального анализа. В состоянии бодрствования в этих диапазонах когерентность оставалась в среднем несколько выше, чем в других состояниях. В δ -диапазоне значения когерентностей во всех состояниях в среднем возрастали, приближались друг к другу, и достигали максимума на частоте около 1 Гц, а на частотах ниже 0.5 Гц быстро спадали. При этом на частотах ниже 1 Гц когерентности демонстрировали более сложную форму, что может отражать особенности сложного нелинейного взаимодействия спектральных компонент сигналов ЭЭГ в этой полосе.

Анализ связей методом, основанным на фазовой динамике, позволил выявить статистически значимые связи между отведениями ЭЭГ, причем максимального значения коэффициенты связи достигали при практически одинаковом значении запаздывания. Вместе с тем анализ экспериментальной выборки показал высокую симметрию связей между анализируемыми отведениями ЭЭГ в обоих направлениях. Коэффициент вариации разницы максимальных значений в двух направлениях относительно средней величины коэффициента связи составил 0.17. Поэтому, полагая связь между отведениями симметричной, по ансамблю были рассчитаны средние значения ее величины. Эта зависимость демонстрирует в среднем близкие значения фазовой связи для отведений ЭЭГ во время сна и бодрствования, однако после звукового воздействия наблюдается резкое снижение связи, динамика фаз отведений в анализируемой

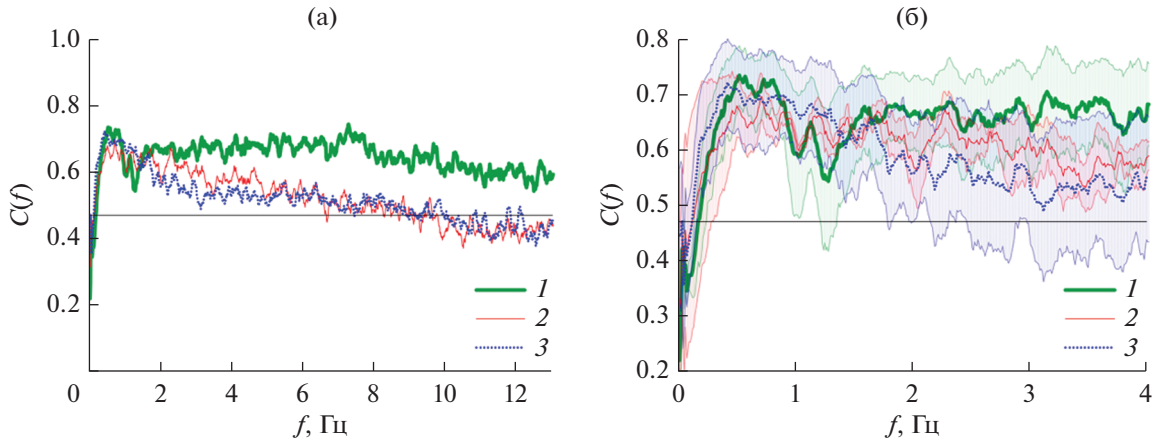


Рис. 2. Усредненные по ансамблю функции когерентности: а – функции когерентности в δ -, θ - и α -диапазонах частот, б – функции когерентности в δ -диапазоне частот с отложенным стандартным отклонением; кривая 1 – бодрствование, 2 – после аудиального воздействия, 3 – сон; горизонтальная линия – полный критический уровень значимости ($p = 0.05$).

полосе частот становится существенно более независимой.

3. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты спектрального анализа и оценки когерентности (см. рис. 1 и 2) между сигналами ЭЭГ показали связь электрической активности головного мозга в δ -частотном диапазоне с физиологическими характеристиками поведенческих состояний крысы, демонстрируя качественное изменение характера осцилляций сигналов ЭЭГ после звукового воздействия по сравнению с бодрствованием и сном животного. При этом наиболее выраженные изменения этих характеристик наблюдались в наиболее низкочастотной области этого диапазона для спектральных составляющих с характерными частотами < 1.5 Гц. Такие результаты позволили при анализе сигналов ЭЭГ для сопоставления особенностей электрической активности головного мозга во сне, бодрствовании и после аудиального воздействия сконцентрироваться на исследовании медленной волновой активности. Спектральный анализ, оценка функции когерентности, расчет нелинейного взаимодействия на основе фазовой динамики позволили сделать вывод о том, что характерные свойства электрической активности головного мозга бодрствующих крыс в δ -диапазоне после аудиального воздействия оказываются более близкими к состоянию сна и максимально отличаются от состояния бодрствования животного. Был сделан вывод об активизации во сне и после звукового воздействия некоего общего для этих состояний фактора, оказывающего существенное влияние на электрическую активность структур головного мозга. Характерные временные масштабы таких изменений (доли и единицы секунд)

позволяют в существенной степени исключить влияние на их формирование процессов высшей нервной деятельности. Известные результаты связывают электрическую активность мозга в таких частотных диапазонах преимущественно с процессами автономного контроля и медленной регуляции [7, 22, 23]. Эти известные факты, а также результаты, полученные в состоянии сна в работе [24], позволили предположить, что этим общим фактором является дренаж мозговой жидкости, который активируется во сне и значительно ускоряется при открытии гематоэнцефалического барьера [25]. Данный процесс имеет сложную природу и существенно нелинейный характер. Динамика низкочастотных компонент различных отведений ЭЭГ в последнем случае качественно меняется, существенно усложняясь и становясь менее когерентной и детерминированной, о чем свидетельствовали результаты анализа связанности на основе фазовой динамики. Полученные результаты позволили использовать рассмотренные нелинейные меры для классификации состояния головного мозга крыс по сигналам ЭЭГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным результатом проведенных исследований является качественное изменение динамики ЭЭГ крысы в δ -частотном диапазоне после аудиального воздействия, которое остается при этом ближе свойствам сигналов электрической активности структур головного мозга во сне. Полученные результаты указывают на то, что ускорение дренажа мозговой жидкости играет определяющую роль в изменении свойств осцилляций ЭЭГ в δ -частотном диапазоне во время перехода животного от состояния сна к бодрствованию, а также после аудиального воздействия. В работе показаны возможности методики количествен-

ной оценки скорости/свойств дренажа мозговой жидкости на основе нелинейно-динамических индексов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЭТИЧЕСКИЕ НОРМЫ

Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с установленными правилами проведения исследований на животных (Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research, Division on Earth and Life Studies, National Research Council of the National Academies, Guide for the care and use of laboratory animals. 8th edition. Washington: The National Academies Press; 2011. <http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>. [Accessed 28 Feb 2012]) и в соответствии с международными стандартами GLP. Животные содержались в стандартных условиях вивария Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского. Экспериментальные протоколы утверждены локальной этической комиссией ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского».

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность О.В. Семячкиной-Глушковской, заведующей кафедрой физиологии человека и животных Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, за предоставленные данные, полученные в экспериментах с лабораторными животными.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для молодых кандидатов наук (проект № МК-2723.2021.4) и Правительства РФ (проект № 075-15-2019-1885, экспериментальные исследования, физиологическая интерпретация результатов).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Brazier M.A.B.* // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1949. V. 1. № 1–4. P. 195. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(49\)90176-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(49)90176-5)
2. *Sencaj R.W., Aunon J.I.* // *IEEE Trans.* 1982. V. BME-1. № 1. P. 26. <https://doi.org/10.1109/TBME.1982.324960>
3. *Lüthi A.* // *Neuroscientist*. 2014. V. 20. № 3. P. 243. <https://doi.org/10.1177/1073858413500854>
4. *Lin M.H.J., Cross S.N.N., Jones W.J., Childers T.L.* // *Europ. J. Marketing*. 2018. V. 52. № 1/2. P. 66. <https://doi.org/10.1108/EJM-12-2016-0805>
5. *Bell C.J., Shenoy P., Chalodhorn R., Rao R.P.N.* // *J. Neural Engineering*. 2008. V. 5. № 2. P. 214. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/5/2/012>
6. *McFarland D.J., Parvaz M.A., Sarnacki W.A. et al.* // *J. Neural Engineering*. 2016. V. 14. № 1. P. 016009. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/14/1/016009>
7. *Karavaev A.S., Kiselev A.R., Runnova A.E. et al.* // *Chaos*. 2018. V. 28. № 8. P. 081102. <https://doi.org/10.1063/1.5046758>
8. *Semyachkina-Glushkovskaya O., Bragin D., Bragina O. et al.* *Oxygen Transport to Tissue XLII (Advances in Experimental Medicine and Biology. V.1269)* / Eds. by E.M. Nemoto, E.M. Harrisson, S.C. Pias et al. N.Y.: Springer Int. Publish., P. 197. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48238-1_31
9. *Welch P.* // *IEEE Trans.* 1967. V. AU-15. № 2. P. 70. <https://doi.org/10.1109/TAU.1967.1161901>
10. *Daniell P.J.* // *Suppl. to J. Royal Statistic Soc.* 1946. V. 8. P. 27.
11. *White L.B., Boashash B.* // *IEEE Trans.* 1990. V. IT-36. № 4. P. 830. <https://doi.org/10.1109/18.53742>
12. *Rosenblum M.G., Pikovsky A.S.* // *Phys. Rev. E*. 2001. V. 64. № 4. P. 045202. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.64.045202>
13. *Киселев А.П., Караваев А.С., Гриднев В.И. и др.* // *Кардио-ИТ*. 2016. Т. 3. № 1. Статья e0101. <https://doi.org/10.15275/cardioit.2016.0101>
14. *Караваев А.С., Ишбулатов Ю.М., Пономаренко В.И. и др.* // *Физиология человека*. 2017. Т. 43. № 1. С. 70. <https://doi.org/10.7868/S0131164616060096>
15. *Kiselev A.R., Gridnev V.I., Karavaev A.S. et al.* // *Appl. Medical Informatics*. 2011. V. 28. № 1. P. 1.
16. *Киселев А.П., Караваев А.С., Гриднев В.И. и др.* // *Саратов. научно-медицинский журн.* 2010. Т. 6. № 1. С. 061.
17. *Kiselev A.R., Borovkova E.I., Shvartz V.A. et al.* // *Scientific Reports*. 2020. V. 10. P. 2118. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58196-z>
18. *Pikovsky A.S., Rosenblum M.G., Osipov G.V., Kurths J.* // *Physica D*. 1997. V. 104. № 3–4. P. 219. [https://doi.org/10.1016/S0167-2789\(96\)00301-6](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(96)00301-6)
19. *Gabor D.* // *J. IEE*. 1946. V. 93. № 3. P. 429.
20. *Kuramoto Y.* *Chemical Oscillations. Waves and Turbulence*. Berlin: Springer-Verlag, 1984.
21. *Schreiber T., Schmitz A.* // *Phys. Rev. Lett.* 1996. V. 77. № 4. P. 635. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.635>
22. *Aladjalova N.A.* // *Nature*. 1957. V. 179. № 4567. P. 957. <https://doi.org/10.1038/179957A0>
23. *Knyazev G.G.* // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2012. V. 36. № 1. P. 677. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.10.002>
24. *Fultz N.E., Bonmassar G., Setsompop K. et al.* // *Science*. 2019. V. 366. № 6465. P. 628. <https://doi.org/10.1126/science.aax5440>
25. *Зинченко Е.М., Климова М.М., Хороводов А.П. и др.* // *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2020. Т. 20. В. 3. С. 339–351. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-3-339-351>