

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАУКИ ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. И.П. ПАВЛОВА РАН

На правах рукописи

**ДИК ОЛЬГА ЕВГЕНЬЕВНА**

**МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ  
ПАТТЕРНОВ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ**

03.03.01 – физиология

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Научные консультанты:  
академик РАН Александр Данилович Ноздрачев,  
профессор, доктор биологических наук  
Борис Владимирович Крылов

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	7
<b>Глава 1. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	13
1.1. Регистрация электрической активности мозга человека	13
1.1.1. Серия тестов для анализа ЭЭГ у лиц с тревожно-фобическими расстройствами	14
1.1.2. Серия тестов для анализа ЭЭГ у лиц с парциальной симптоматической эпилепсией	15
1.1.3. Серия тестов для анализа ЭЭГ у лиц с сосудистой патологией мозга	15
1.1.4. Серия тестов для анализа ЭЭГ у лиц с нарушениями сердечного ритма	16
1.2. Регистрация произвольных колебаний руки человека	16
1.3. Вейвлет-анализ физиологических сигналов	19
1.3.1. Дискретное вейвлет-преобразование сигнала	20
1.3.2. Интегральная оценка спектральной плотности энергии сигнала	21
1.3.3. Непрерывное вейвлет-преобразование сигнала и оценивание энергии сигнала	23
1.3.4. Сравнение вейвлетного преобразования сигнала с быстрым преобразованием Фурье и оконным преобразованием Фурье	26
1.3.5. Кросс-вейвлетные спектры и оценивание вейвлет-когерентности двух сигналов	27
1.4. Фрактальный анализ физиологических сигналов	29
1.4.1. Оценка степени фрактальности физиологических сигналов	20
1.4.2. Оценка степени мультифрактальности физиологических сигналов	30
1.5. Метод рекуррентного анализа	34
1.5.1. Построение рекуррентных диаграмм и определение их характеристик	35
1.5.2. Метод совместного рекуррентного анализа	37
1.5.3. Локализация неустойчивых периодических орбит	38
1.6. Построение фазовых портретов физиологических сигналов	39
1.7. Метод бифуркационного анализа	40
1.8. Исследование изменения паттернов импульсной активности модели ноцицептивного нейрона	43
1.8.1. Модель мембраны ноцицептивного нейрона	43
1.8.2. Определение параметров активационных и инактивационных воротных структур медленных натриевых каналов	45
1.8.3. Вычисление эффективного заряда активационной воротной структуры медленных натриевых каналов	47

1.8.4. Разделение пространства параметров модели на области качественно различных решений	48
<b>Глава 2. МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ ПАТТЕРНОВ ЭЭГ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ</b>	<b>51</b>
2.1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	51
2.1.1. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека	51
2.1.2. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при эпилептическом повреждении мозга	52
2.1.3 Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при нарушении функционального состояния мозга, связанном с тревожно-фобическими расстройствами	53
2.1.4. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при нарушении функционального состояния мозга, связанном с сосудистой патологией мозга	54
2.1.5. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при нарушении сердечного ритма	55
2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	56
2.2.1. МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ ПАТТЕРНОВ ЭЭГ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МОЗГА	56
2.2.1.1. Вейвлетные спектры паттернов ЭЭГ человека при эпилептическом повреждении мозга	57
2.2.1.2. Мультифрактальные характеристики паттернов ЭЭГ человека при эпилептическом повреждении мозга	61
2.2.1.3. Анализ возможности автоматического выявления эпилептических разрядов на основе вейвлетных и мультифрактальных характеристик паттернов ЭЭГ	65
2.2.1.4. Заключительные замечания	67
2.2.2 МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ ПАТТЕРНОВ ЭЭГ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ КОРРЕКЦИИ ПСИХОГЕННОЙ БОЛИ ПРИ ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ	69
2.2.2.1. Спектры Фурье паттернов ЭЭГ человека при тревожно-фобических расстройствах	69
2.2.2.2 Вейвлетные спектры паттернов ЭЭГ человека при тревожно-фобических расстройствах	71
2.2.2.3 Мультифрактальные характеристики паттернов ЭЭГ человека при тревожно-фобических расстройствах	74
2.2.2.4 Анализ возможности коррекции тревожно-фобических расстройств на основе вейвлетных и мультифрактальных характеристиках паттернов ЭЭГ	78

2.2.2.5	Заключительные замечания	80
2.2.3	АНАЛИЗ СПОСОБНОСТИ МОЗГА К УСВОЕНИЮ РИТМА ЗАДАННОЙ ЧАСТОТЫ ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	81
2.2.3.1.	Анализ фоновых паттернов ЭЭГ человека с сосудистой патологией мозга	81
2.2.3.2.	Нелинейная динамика реактивных паттернов ЭЭГ: мультифрактальный анализ	84
2.2.3.3.	Нелинейная динамика реактивных паттернов ЭЭГ: вейвлетный анализ	86
2.2.3.4	Оценка коэффициента усвоения ритма заданной частоты	94
2.2.3.5.	Оценка времени нарастания энергии вейвлетного спектра во время ритмической фотостимуляции	96
2.2.3.6.	Оценка коэффициента удержания ритма заданной частоты	97
2.2.3.7.	Анализ способности мозга к воспроизведению светового стимула при сосудистой патологии разной степени тяжести	99
2.2.3.8.	Сравнение результатов вейвлетного преобразования реактивных паттернов ЭЭГ с результатами быстрого и оконного преобразования Фурье	101
2.2.3.9	Заключительные замечания	103
2.2.4	МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ ПАТТЕРНОВ ЭЭГ ПРИ НАРУШЕНИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА	104
2.2.4.1	Оценка кросс–вейвлетных спектров светового сигнала и реактивного паттерна ЭЭГ при фибрилляциях предсердий пароксизмального и постоянного типа	104
2.2.4.2	Вейвлетный анализ реактивных паттернов ЭЭГ при фибрилляциях предсердий пароксизмального и постоянного типа	107
2.2.4.3	Оценка реакции усвоения ритма в паттернах ЭЭГ у пациентов с фибрилляцией предсердий на основании анализа рекуррентных диаграмм фибрилляцией предсердий на основании анализа рекуррентных диаграмм	109
2.2.4.4	Оценка различий в функциональном состоянии ЦНС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в виде мерцательной аритмии пароксизмального и постоянного типа	110
2.2.4.5	Заключительные замечания	115
<b>Глава 3. МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ НЕПРОИЗВОЛЬНЫХ КОЛЕБАНИЙ РУКИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ</b>		118
3.1.	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	118
3.1.1.	Нелинейная динамика произвольных колебаний руки человека при двигательных нарушениях	118
3.2	РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	120

3.2.1. Энергетические характеристики произвольных колебаний руки человека	121
3.2.2 Оценка эффективности лекарственного воздействия на двигательную активность человека на основании изучения вейвлетных свойств тремора	123
3.2.3 Мультифрактальные характеристики произвольных колебаний руки человека	129
3.2.4 Оценка эффективности лекарственного воздействия на двигательную активность человека на основании мультифрактальных свойств тремора	132
3.2.5 Сравнительный анализ вейвлетных и мультифрактальных характеристик тремора пациентов с болезнью Паркинсона и пациентов с синдромом эссенциального тремора	135
3.2.6 Уменьшение динамической сложности при двигательных нарушениях	140
3.2.7. Портреты фазовых траекторий произвольных колебаний руки человека	142
3.2.8. Рекуррентные диаграммы произвольных колебаний руки человека	143
3.2.9. Сравнительные характеристики рекуррентных диаграмм для паркинсонического и эссенциального тремора	147
3.2.10 Локализация неустойчивых периодических орбит произвольных колебаний руки человека	149
3.2.11 Заключительные замечания	152
<b>Глава 4. МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ОТВЕТА СЕНСОРНОГО НЕЙРОНА</b>	155
4.1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	155
4.1.1. Нелинейная динамика паттернов импульсной активности ноцицепторов при восприятии болевого сигнала	155
4.2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	159
4.2.1. Определение связи между значениями параметров модели мембраны ноцицептивного нейрона и типом ее решения	159
4.2.2. Определение механизмов возникновения пачечной активности в модели мембраны ноцицептивного нейрона	164
4.2. 3. Изменения в динамической сложности сигналов при возникновении антиноцицептивного ответа	172
4.2.3.1. Определение влияния коеновой кислоты на параметры модели мембраны ноцицептивного нейрона	172
4.2.3.2. Определение влияния параметров активационной воротной структуры натриевого канала на ритмическую активность мембраны ноцицептивного нейрона	173
4.2.3.3. Определение влияния модификации параметров активационной воротной структуры натриевого канала на пачечную активность мембраны ноцицептивного нейрона	175

4.2.3.4. Определение влияния проводимости медленных натриевых каналов на импульсную активность мембраны ноцицептивного нейрона	176
4.2.3.5 Сравнение импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона до и после ее модификации в условиях блокирования калиевого тока	178
4.2.3.6. Бифуркационный анализ смены режимов импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона при изменении величины стимулирующего тока	183
4.2.3.7. Определение механизма возникновения пачечной активности в модели мембраны ноцицептивного нейрона в условиях блокирования калиевого тока	185
4.2.3.8. Переход от ритмической активности к пачечной включает в себя решения типа “утки” (torus canards)	188
4.2.3.9. Определение связи между изменением параметров модели мембраны ноцицептивного нейрона и подавлением пачечной активности при возникновении антиноцицептивного ответа в условиях блокирования калиевого тока	192
4.2.3.10 Заключительные замечания	194
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	196
<b>ВЫВОДЫ</b>	200
<b>Список используемой литературы</b>	202
<b>Список используемых сокращений</b>	226

## **ВВЕДЕНИЕ**

Любая физиологическая система способна адаптироваться к постоянно изменяющимся условиям среды [Павлов, 1923; Cannon, 1932; Ноздрачев, 1983], в силу чего ее физиологическим показателям свойственна значительная вариабельность. Значимые для человека ритмы, например, ритмы сердца, дыхания, шаговый ритм во время ходьбы, также сильно вариабельны, а связи между причинами этой вариабельности и вызванными ими последствиями существенно нелинейны и, соответственно, малые нерегулярные флуктуации, зависящие от возраста и состояния здоровья, могут вызвать значительные изменения в паттернах ритмов [West et al., 1987; Aliev and Panfilov, 1996; Ivanov et al. 1999; Scafetta et al., 1999; Sassi et al., 2009; Kropotov, 2016]. Это позволяет говорить, что физиологические системы проявляют сложную нелинейную динамику.

В настоящей работе исследовалась динамическая сложность временной организации паттернов физиологических сигналов, отражающих вариабельность и нестационарность временной динамики физиологических процессов. В основе этой сложности лежит многообразность процессов управления функциональными нервными связями [Stam, 2005]. Патология процесса управления, как правило, связана с потерей динамической сложности паттернов, возникновением доминантного паттерна или даже доминантной частоты, приводящей к неспособности физиологической системы разнообразно и адекватно отвечать на непредсказуемые стимулы [Stam and Bruin, 2004].

Известно, что вариабельность физиологических ритмов обладает свойством фрактальности, т.е. демонстрирует некоторую повторяемость в широком диапазоне временных масштабов [Hausdorff et al., 1995; Scafetta et al., 2007]. Однако эта повторяемость является не полной, а сохраняется на статистическом уровне, то есть фрактальность сигнала означает повторяемость после усреднения статистически независимых выборок временного ряда, описывающего определенный колебательный процесс [Mandelbrot, 1983]. В основе фрактальности физиологических ритмов лежит фрактальность длительностей открытого состояния ионных каналов и затем интегральных ионных токов, формирующих ритмическое возбуждение нейронов.

С некоторой повторяемостью в широком диапазоне временных масштабов связано также понятие рекуррентности, которое означает возврат траектории колебательного процесса в окрестность точки, в которой она была ранее, при рассмотрении эволюции сигнала во времени.

Изучение фрактальных и рекуррентных характеристик сигнала помогает выявлять характерные закономерности в паттернах физиологических ритмов здорового человека и

определять изменения в динамической сложности паттернов при возникновении различных патологических состояний.

Объектом исследования в настоящей работе являются нестационарные физиологические сигналы (электрическая активность мозга человека, регистрируемая в виде электроэнцефалограммы (ЭЭГ); произвольные колебания руки, возникающие при выполнении человеком определенных двигательных задач (тремор); и импульсная активность сенсорного нейрона.

Предметом исследования являются характеристики нелинейной динамики физиологических сигналов (вариабельность, фрактальность, рекуррентность, тип устойчивого поведения)

### **Цели и задачи исследования.**

**Целью работы** было выяснение механизмов изменений динамической сложности паттернов физиологических сигналов при различных патологических состояниях.

Были сформулированы **следующие основные задачи.**

1) Выяснить механизмы, лежащие в основе изменений динамической сложности паттернов ЭЭГ при нарушениях функционального состояния мозга, связанных с тревожно-фобическими расстройствами, сосудистыми нарушениями и эпилептическими повреждениями мозга.

2) Определить механизмы изменений динамической сложности тремора руки при возрастании степени двигательных нарушений.

3) Выяснить механизмы, определяющие изменения динамической сложности паттернов импульсной активности ноцицепторов при возникновении антиноцицептивного ответа.

4) Доказать, что мультифрактальные и вейвлетные характеристики могут быть использованы для автоматического выявления эпилептических разрядов, для оценки эффективности психотерапевтического воздействия при болевом синдроме у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами, для оценки степени нейрональной возбудимости пациентов с сосудистыми нарушениями, а также для оценки степени отклонения двигательной функции человека от нормы и достоверного различения паркинсонического и эссенциального тремора.

5) На основании данных о модуляции ионных токов ноцицепторов определить молекулярные механизмы коррекции повреждающего болевого воздействия.



### **Актуальность работы.**

В виду сложности процессов управления функциональными нервными связями исследование динамической сложности паттернов физиологических ритмов здорового человека и механизмов изменения этой сложности при различных патологических состояниях является актуальной задачей, имеющей теоретический и практический интерес. С фундаментальной точки зрения, актуальность исследования связана с необходимостью понимания за счет каких механизмов происходят перестройки во временной организации паттернов при возникновении различных патологических состояний. Выяснение механизма, лежащего в основе модуляции динамической сложности паттернов физиологического ритма при возникновении патологического состояния, непосредственно связано с возможностью коррекции этого состояния. Поэтому, с практической точки зрения, актуальность исследования обусловлена потребностями клинической медицины в разработке эффективных алгоритмов, которые можно было бы применять для улучшения функционального состояния пациента.

Например, для лекарственного купирования эпилептических приступов необходима разработка алгоритмов, позволяющих по данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ) заранее предсказывать эпилептические разряды и отличать их от активности, вызванной двигательными артефактами. При лечении тревожно-фобических нарушений необходима разработка алгоритмов, оценивающих эффективность применения психотерапевтических методик. В связи с тем, что при сосудистых заболеваниях головного мозга ЭЭГ намного менее специфична, чем в случае органических поражений [Boutros, et. al., 2011; Заболотных и др., 2004], а при лечении этих заболеваний нередко назначаются препараты, имеющие побочный эффект гиперактивации нервной системы, необходима разработка алгоритмов, позволяющих определять степень нейрональной возбудимости пациента.

Для коррекции тремора при двигательных нарушениях и правильного выбора лекарственных препаратов необходима разработка алгоритмов дифференциальной диагностики эссенциального тремора и дрожательной формы болезни Паркинсона, трудно различимых почти в 25% случаев, особенно в первые годы заболевания и у лиц пожилого возраста [Elble, 1986; McAuley, Marsden, 2000].

Выяснение молекулярных механизмов, лежащих в основе изменений динамической сложности паттернов импульсной активности ноцицепторов при возникновении антиноцицептивного ответа, необходимо для создания анальгетиков нового поколения, отличающихся селективным действием.

**Научная новизна** состоит в том, что впервые показана возможность применения вейвлетных, мультифрактальных и рекуррентных характеристик паттернов ЭЭГ и произвольных колебаний руки для оценивания эффективности психотерапевтического

воздействия при болевом синдроме у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами, для определения степени нейрональной возбудимости пациентов с сосудистыми нарушениями, а также для нахождения степени отклонения двигательной функции человека от нормы и достоверного различения паркинсонического и эссенциального тремора. Впервые определены механизмы структурных перестроек в паттернах ЭЭГ здорового человека при восприятии болевых и световых сигналов, а также механизмы перестроек, происходящих при нарушениях функционального состояния мозга в форме тревожно-фобических расстройств и сосудистой патологии разной степени выраженности. Впервые выявлены механизмы изменения динамической сложности паттернов произвольных колебаний руки, возникающих при выполнении двигательной задачи, и получено объяснение уменьшения этой сложности при возрастании степени отклонения двигательной функции человека от нормы. Впервые показано, что в основе механизма коррекции повреждающего болевого воздействия за счет возникновения антиноцицептивного ответа сенсорного нейрона может лежать молекулярный механизм подавления эктопической пачечной активности, связанный исключительно с модификацией активационной воротной структуры медленных натриевых  $Na_v1.8$  каналов.

#### **Положения выносимые на защиту.**

1. Определение вейвлетных, мультифрактальных и рекуррентных параметров физиологических сигналов позволяет выявлять характерные закономерности в структуре паттернов физиологических ритмов здорового человека и определять изменения в динамической сложности паттернов при возникновении различных патологических состояний. Эти параметры могут быть использованы для автоматического выявления эпилептических разрядов у больных парциальной эпилепсией, для оценки эффективности психотерапевтического воздействия при болевом синдроме у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами, для оценки степени нейрональной возбудимости пациентов с сосудистыми нарушениями, для оценки степени отклонения двигательной функции человека от нормы и достоверного различения паркинсонического и эссенциального тремора.

2. В основе механизма изменений динамической сложности паттернов ЭЭГ при эпилептическом повреждении мозга лежит увеличение вклада слабых флуктуаций последовательных значений ЭЭГ, приводящее к возрастанию степени их коррелированности и значительному росту энергии вейвлетного спектра и степени мультифрактальности паттерна в период, непосредственно предшествующий эпилептическому разряду.

3. Механизмы коррекции психогенной боли при тревожно-фобических состояниях связаны с изменением динамики последовательных значений ЭЭГ и степенью мультифрактальности. При успешной коррекции в процессе психорелаксации у лиц с

тревожно-фобическими расстройствами происходит переход к значениям мультифрактальных параметров, характерным для здоровых людей.

4. Механизмы, лежащие в основе изменения динамической сложности реактивных паттернов ЭЭГ при сосудистой патологии головного мозга, состоят в структурных перестройках, ведущих к изменению количественных показателей реакции усвоения ритма заданной частоты. При нарастании степени неустойчивости нейродинамики происходит повышение этих количественных показателей.

5. Динамическая сложность произвольных колебаний руки, возникающих при выполнении определенной двигательной задачи, уменьшается при возрастании степени отклонения двигательной функции человека от нормы. В основе механизма уменьшения динамической сложности паттернов произвольных колебаний лежит снижение вклада сильных флуктуаций, сопровождающееся возникновением долговременных корреляций последовательных значений тремора и переходом к сильно упорядоченной динамике.

6. В основе изменения динамической сложности паттернов импульсной активности ноцицептивных нейронов и механизма коррекции повреждающего болевого воздействия за счет возникновения антиноцицептивного ответа лежит молекулярный механизм подавления пачечной активности, а подавление этой активности может быть связано исключительно с модификацией активационной воротной структуры медленных натриевых  $Na_v1.8$  каналов под действием анальгезирующего вещества, коеновой кислоты, являющейся лекарственной субстанцией нового неопиоидного анальгетика «Аноцептина» [Krylov B.V., Rogachevsky I.V., Plakhova V.B. Substance with sedative effect. US Patent 8476314 B2, 2013].

#### **Научно-теоретическое и практическое значение**

Исследование механизмов изменения динамической сложности паттернов физиологических сигналов представляет собой актуальную задачу современной нейрофизиологии и имеет фундаментальное значение, так как способствует развитию представлений об общих принципах вариабельности физиологических ритмов, связанных с состоянием здоровья и сложностью процессов управления функциональными нервными связями.

Теоретическая значимость диссертационного исследования состоит в получении новых доказательств того, что определение вейвлетных, мультифрактальных и рекуррентных характеристик физиологических сигналов позволяет выявлять характерные изменения в динамической сложности паттернов при возникновении различных патологических состояний.

Практическая значимость работы состоит том, что полученные результаты могут быть использованы в клинической практике для автоматического выявления эпилептических разрядов у больных парциальной эпилепсией, для оценки эффективности

психотерапевтического воздействия при болевом синдроме у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами, для оценки степени нейрональной возбудимости пациентов с сосудистыми нарушениями, для оценки степени отклонения двигательной функции человека от нормы и достоверного различения паркинсонического и эссенциального тремора.

**Апробация работы.** Материалы исследования докладывались на международном конгрессе “EUROSIM’ 95” (Вена, 1995), на II международной конференции “Tools for Mathematical Modelling” (Санкт-Петербург, 1999), на VI международном рабочем совещании “Neural Coding” (Марбург, 2005), V международном симпозиуме “Posture Symposium” (Братислава, 2008), на международном рабочем совещании “Timing and Dynamics in Biological System” (Дрезден, 2010), на международной конференции “Математическая биология и информатика” (Пушино, 2010), на конференции “Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды” (Санкт-Петербург, 2010), на международных научно-технических конференциях “Нейроинформатика-2015”, “Нейроинформатика-2016”, “Нейроинформатика-2017” (Москва, 2015, 2016, 2017) и на III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X международных конференциях “Chaotic Modeling and Simulation” (Ханья, 2010, Агиос Николаос, 2011, Афины, 2012, Стамбул, 2013, Лиссабон, 2014, Париж, 2015, Лондон, 2016, Барселона, 2017).

**Публикации.** Основные результаты опубликованы в 42 научных публикациях, перечисленных в Приложении 1 текста диссертации, среди которых 20 статей в рецензируемых журналах из списка ВАК.

**Личный вклад диссертанта.** Все результаты, представленные на защиту, получены диссертантом лично. Автор использовал в своей работе анализ физиологических сигналов, которые были зарегистрированы в различных сериях экспериментов сотрудниками Института физиологии им И.П. Павлова РАН И.А. Святогор, И.А. Моховиковой (ЭЭГ), С.П. Романовым (непроизвольные колебания руки) и В. Б. Плаховой (ионные токи в сенсорных нейронах). Автор выполнял постановку целей и задач исследований, анализ сигналов и интерпретацию результатов.

**Структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, методической главы и трех глав собственных исследований с описанием результатов, их обсуждения и заключения, а также общего заключения, выводов и списка цитированной литературы из 350 наименований. Диссертация изложена на 226 страницах, содержит 101 рисунок, 17 таблиц, 1 приложение.

## **Глава 1. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Основными методами исследования, применяемыми в данной работе, являются методы анализа параметров нелинейной динамики паттернов физиологических сигналов: вейвлетный, мультифрактальный, рекуррентный и бифуркационный анализы, позволяющие оценивать динамические изменения в структуре исследуемых паттернов.

### **1.1. Регистрация электрической активности мозга человека**

Исследования электрической активности мозга человека проводились в течение 7 лет на базе городской поликлиники №45, городской психиатрической больницы №3 им. И. И. Скворцова-Степанова и клиники военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова несколькими самостоятельными сериями с публикацией результатов в отдельных статьях. ЭЭГ регистрировалась с помощью 21-канального энцефалографа фирмы «Мицар» (С-Пб, Россия) сотрудником лаборатории interoцепции врачом-нейрофизиологом И.А. Святогор и врачом-нейрофизиологом И.А. Моховиковой. Регистрация осуществлялась во время неврологического лечения пациентов, от всех тестируемых было получено информированное согласие.

При регистрации ЭЭГ активные электроды располагались по схеме 10x20, в качестве индифферентного использовался усредненный электрод (Av). Безартефактные отрезки записи ЭЭГ оценивались в лобных F3, Fz, F4, затылочных O1, Oz, O2, теменных P3, P4, Pz или височных T3, T4, T5, T6 отведениях и в различных состояниях (спокойного бодрствования и при функциональных нагрузках) в зависимости от поставленной в исследовании задачи.

Были проанализированы записи ЭЭГ, полученные от 89 здоровых лиц, 61 пациента с тревожно-фобическими расстройствами, 15 пациентов, страдающих парциальной симптоматической эпилепсией, 79 человек с сосудистой патологией мозга и 38 пациентов с нарушениями сердечного ритма.

Данные, записанные с частотой дискретизации 256 Гц, отфильтровывались в диапазоне 1-45 Гц и содержали безартефактные отрезки записи в состоянии покоя с закрытыми и открытыми глазами и при функциональных нагрузках (гипервентиляции на фоне закрытых глаз, ритмической фотостимуляции с открытыми глазами, а также во время и после болевого воздействия). Для каждого тестируемого серия повторялась не менее 3 раз с интервалом более недели.

### 1.1.1. Серия тестов для анализа ЭЭГ у лиц с тревожно-фобическими расстройствами

Для пациентов с тревожно-фобическими расстройствами, для которых характерными симптомами являлась психогенная боль, повышенная тревожность, беспокойство, нарушение сна и различные фобии, серия тестов заключалась в следующем. ЭЭГ регистрировалась в двух состояниях: в состоянии ощущения психогенной боли и в состоянии психорелаксации, в котором осуществлялось устранение психогенной боли с помощью психорелаксационной методики, разработанной В.А. Ишиновой в Научно-практическом центре реабилитации им. Г.А. Альбрехта [Ишинова и др., 2009; Ishinova et al., 2009]. В проведении этой серии тестов В.А. Ишинова принимала непосредственное участие. По методике В.А. Ишиновой человека просили принять удобное для него положение (сидя или лежа с закрытыми глазами) и сосредоточиться на местах локализации боли. При этом болевые ощущения по ассоциативным системам конвергировались в цветное отражение, возникающее в головном мозге при закрытых глазах [Ishinova et al., 2009]. На протяжении сеанса психорелаксации длительностью 20 минут пациенты оценивали изменения интенсивности боли и отслеживали сопутствующую этим изменениям трансформацию цветowych пятен от цветов длинноволновой части спектра к цветам средне- и коротковолновой. Число сеансов от 10 до 20 для конкретного пациента определялось улучшением психофизиологического состояния пациента. У некоторых пациентов снятие боли происходило уже к двадцатой минуте третьего сеанса, а другим требовалось значительно большее количество сеансов.

У здоровых лиц боль вызывалась путем тактильного воздействия на срединную точку между большим и указательным пальцами в течении 10 минут. Исчезновение тактильного болевого ощущения происходило в среднем в течении трех минут. При этом цветowe пятна, в основном ахроматические (оттенки серого) приобретали голубой цвет.

Данные для пациентов с тревожно-фобическими расстройствами, содержали записи в двух состояниях: “во время психогенной боли” (20 минут) и “во время релаксации” (20 минут). Каждое состояние включало 307200 отсчетов и делилось на 20 сегментов длительностью 60 секунд каждый. Данные для контрольной группы здоровых лиц содержали записи в трех состояниях: “до болевой стимуляции”, “во время боли” и “во время релаксации”. Каждое состояние включало 15360 отсчетов (что соответствовало 1 минуте записи). После повторения записей ЭЭГ для контрольной группы из множеств: “до болевой стимуляции”, “во время боли” и “во время релаксации” случайным образом выбирались 20 безартефактных сегментов равной длительности (60 секунд) для последующего анализа.

### 1.1.2. Серия тестов для анализа ЭЭГ у лиц с парциальной симптоматической эпилепсией

В ЭЭГ больных парциальной симптоматической эпилепсией анализировались состояние покоя (закрытые и открытые глаза) и состояние при функциональной нагрузке (гипервентиляция на фоне закрытых глаз). Каждое состояние включало не менее 30720 отсчетов (что соответствовало двух минутной записи) и делилось на 6 сегментов длительностью 20 секунд каждый. Сегменты, содержащие эпилептические разряды (иктальный период в эпилептоформной ЭЭГ), и свободные от них (интериктальные периоды), были предварительно выделены врачом-нейрофизиологом И.А. Моховиковой в длительно регистрируемой ЭЭГ (в среднем в течение четырех часов). Иктальная ЭЭГ регистрировалась во время простого (без потери сознания) эпилептического приступа, вызванного временной отменой противоэпилептических препаратов перед исследованием. Зоны эпилептогенного повреждения, генерирующие эпилептические разряды, соответствовали участкам морфологических изменений церебральной ткани, визуализируемым при томографических исследованиях. После повторения записей ЭЭГ для дальнейшего анализа были отобраны 9 случаев регистрации эпилептоформной активности. Безартефактные сегменты равной длительности (10 секунд) случайным образом выбирались из множеств: “закрытые глаза”, “открытые глаза”, “гипервентиляция”, “до эпилептического разряда” (“преиктальный период”), “во время эпилептического разряда” (“иктальный период”) и “после разряда” (“постиктальный период”).

### 1.1.3 Серия тестов для анализа ЭЭГ у лиц с сосудистой патологией мозга

Для лиц с нарушением функционального состояния центральной нервной системы вследствие дисциркуляторной энцефалопатии разной степени выраженности (начальные проявления в виде вегето-сосудистой дистонии, более выраженные проявления в результате гипертонической болезни или вертебрально-базиллярной недостаточности в результате шейного остеохондроза) регистрация ЭЭГ осуществлялась в состоянии покоя и при воздействии функциональной нагрузки (ритмической фотостимуляции). Анализировались безартефактные фрагменты записи в трех состояниях: до, во время воздействия светового стимула и во время релаксации. Фотостимулятор находился на расстоянии 30 см от глаз пациента в темном помещении. Действие светового стимула длилось 10 секунд для каждой частоты, время релаксации до включения фотовспышки другой частоты составляло 30 секунд.

#### 1.1.4. Серия тестов для анализа ЭЭГ у лиц с нарушениями сердечного ритма

В группе с постоянной формой фибрилляции предсердий средний возраст пациентов составлял 61,8 лет, а давность заболевания - в среднем 11 лет. В группе пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий средний возраст пациентов составлял 66,6 лет, а давность заболевания - в среднем 6 лет. Для всех обследованных пациентов были характерны жалобы на головные боли, снижение памяти и быстрая утомляемость. Для регистрации нарушений сердечного ритма проводилось суточное мониторирование ЭКГ. В качестве контроля были исследованы 10 человек в возрасте от 56 до 62 лет без признаков нарушений сердечного ритма.

#### 1.2. Регистрация непроизвольных колебаний руки человека

Для анализа непроизвольных колебаний использованы результаты тестирования 55 здоровых испытуемых (мужчины, возраст  $45.7 \pm 5.2$  лет), 51 больных первичным паркинсонизмом (мужчины, возраст  $41.9 \pm 6.7$  лет) с двусторонними проявлениями акинезии и тремора и 45 пациентов с синдромом эссенциального тремора (мужчины, возраст  $48.7 \pm 7.2$  лет). Данные были записаны С.П. Романовым в Институте мозга человека им. Н.П. Бехтеревой во время неврологического лечения пациентов, от всех тестируемых было получено информированное согласие. Каждого тестируемого записывали не менее трех раз с интервалом не менее недели.

Двигательная задача заключалась в управлении изометрическим напряжением мышц с возможностью слежения за величиной усилия по смещению меток на экране монитора. Испытуемые сидели за столом перед монитором и нажимали пальцами рук на платформы с тензочувствительными датчиками, которые преобразовывали силу давления каждой руки в электрический сигнал (Рис.1.1). Жесткость платформ обеспечивала регистрацию усилия в изометрическом режиме, то есть без видимого смещения пальцев в точке контакта с измерительным элементом. Регистрация изометрического усилия производилась в двух типах тестов: в первом испытуемый удерживал усилие пальцами снизу вверх, а тыльная сторона ладони обеих выпрямленных рук прижималась к основанию платформы; во втором тесте усилие удерживалось сверху вниз пальцами выпрямленных вперед рук. Длительность регистрации составляла 30 секунд, частота дискретизации – 100 Гц. В день наблюдения до момента регистрации усилия никакие лекарства пациентами с болезнью Паркинсона не принимались.



Регистрируемая траектория изометрического усилия содержала медленный тренд и быструю произвольную компоненту (тремор), которую выделяли из полученной траектории с помощью использования вейвлетов (wavelet denoising method) [Mallat, 1998] или с помощью адаптивного метода удаления тренда (the adaptive detrending method) [Gao, et al., 2011].

В случае использования вейвлет-преобразования пороговая обработка вейвлет коэффициентов осуществлялась по принципу Штейна несмещенной оценки риска. При этом использовалась схема мягкой фильтрации, при которой коэффициенты дискретного вейвлет-преобразования  $d_{j,k}$  изменялись по формуле:

$$d_{j,k} = \begin{cases} 0 & |d_{j,k}| \leq p \\ \text{sign}(d_{j,k}) \cdot (|d_{j,k}| - p) & |d_{j,k}| > p \end{cases}$$

где  $p$  – выбранное значение порога на масштабе  $j$  связано с числом  $N$  точек оцифровки исходной функции и дисперсией вейвлет-коэффициентов  $\sigma$  на первом масштабе следующим образом [Mallat, 1998]:

$$\sigma = \sqrt{2 \sum_k d_{1,k}^2 / N}.$$

Адаптивный метод удаления тренда основан на разделении временного ряда на сегменты длины  $w$  с последующей аппроксимацией каждого сегмента полиномом порядка  $m$ . Как показано в работе [Gao, et al., 2011], этот алгоритм более эффективно уменьшает шум в анализируемых сигналах по сравнению с использованием вейвлетов.

Колебательные тренды, выделенные из зарегистрированной траектории изометрического усилия с использованием двух описанных выше алгоритмов, приведены на Рис. 1.2. На

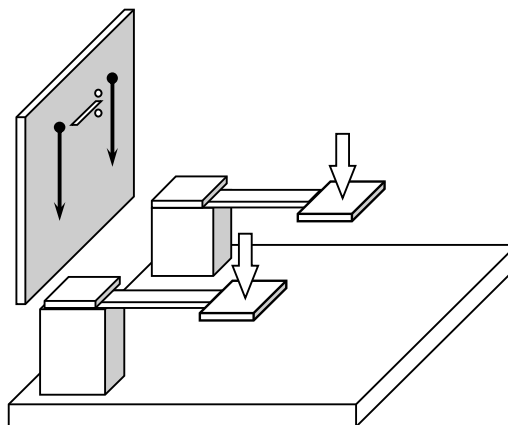


Рис.1.1. Регистрация изометрического усилия на жесткой платформе с тензочувствительными датчиками (измеряющими прогибание до 0.01 мм на длине до 100 мм.

основании сравнения полученных трендов можно заключить, что адаптивный метод удаления тренда более аккуратно удаляет медленный колебательный тренд в наших записях, как это и указывается в работе [Gao, et al., 2011]. Оставшаяся после выделения медленного тренда быстрая произвольная компонента (тремор) представлена на Рис. 1.3.

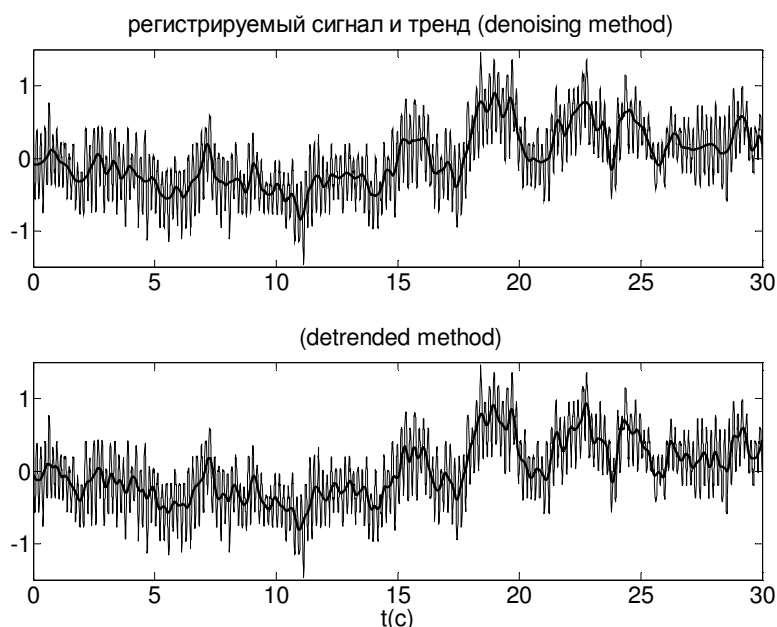


Рис.1.2 Сравнение эффективности удаления тренда из оригинальной записи данных с помощью адаптивного метода удаления тренда и с использованием вейвлетов. Регистрируемая траектория показана тонкой линией, тренд – жирной линией.

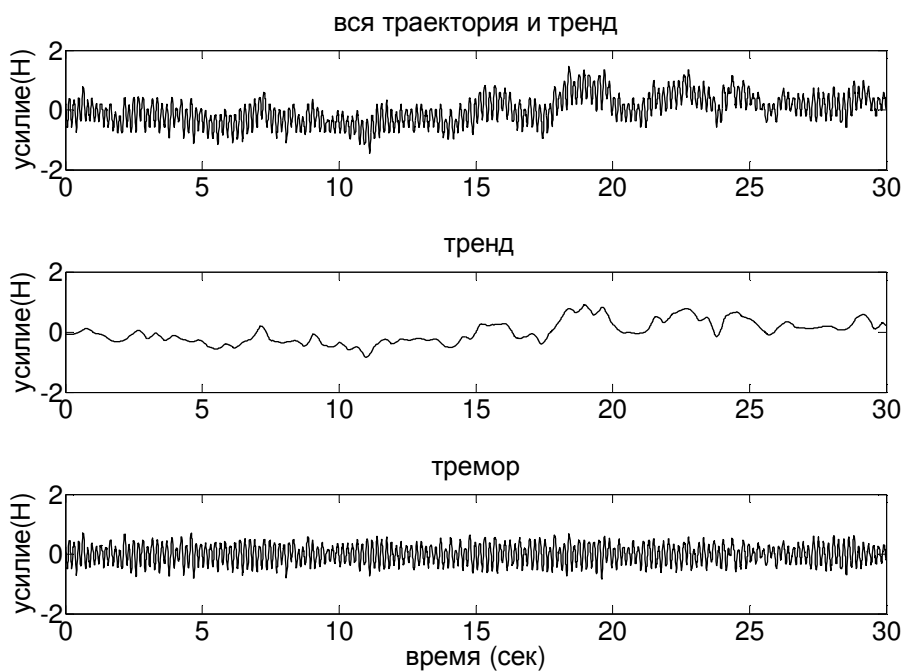


Рис.1.3 Пример регистрируемой траектории изометрического усилия, выделенного медленного тренда и быстрой составляющей (тремора).

### 1.3. Вейвлет-анализ физиологических сигналов

Вейвлет-преобразование широко используется для решения широкого класса задач, связанных с анализом физиологических сигналов, например, анализом электрокардиограмм [Crowe et al., 1994; Morlet et al., 1995; Астафьева, 1996; Бойцов и др., 2001, Addison, 2005; Куклин и др., 2006], электроэнцефаллограмм и томограмм мозга [Дремин и др., 2001, Senhadji and Wendling, 2002, Короновский и Храмов, 2003; Bosnyakov et al., 2006; Bozhokin and Suvorov, 2008; Borodina and Aliev, 2013; Алиев, 2015]. Метод вейвлет-анализа используется также при исследовании электрической активности нервных клеток [Hulata et al., 2000; Anfinogentov et al., 2000; Nasty et al., 2001; Lee, 2002, Kim, 2003; Laubach, 2004, Sosnovtseva et al., 2005] и последовательностей времен жизни ионных каналов [Brazhe, Maksimov, 2006].

Метод вейвлет-преобразования [Percival, Walden, 2000] позволяет разложить одномерный сигнал, представленный в виде ряда числовых значений  $\{x(t_i)\}_{i=1}^N$ , по набору копий одной исходной функции - прототипа (материнского вейвлета  $\psi(t)$ ). Эти копии (вейвлетные функции) масштабируются в некоторое число раз (то есть растягиваются во времени) и смещаются во времени на некоторое расстояние:

$$\psi_{a,t_0} = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-t_0}{a}\right),$$

где  $a$  и  $t_0$  – параметры масштаба и сдвига, определяющие ширину и смещение вейвлета, при этом временной масштаб ( $a$ ) обратно пропорционален частоте преобразования Фурье ( $f$ ). Смещение вейвлета вдоль изучаемого сигнала дает возможность обнаружить изменение во времени масштаба, а значит, и частоты сигнала [Mallat, 1998], что важно для существенно нестационарных сигналов, какими являются большинство физиологических сигналов.

Вейвлет–преобразование непрерывного сигнала представляет собой свертку сигнала с вейвлетной функцией:

$$W(a, t_0) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \psi_{a,t_0}^* dt,$$

где символ  $\psi_{a,t_0}^*$  означает комплексно-сопряженную функцию. Величина коэффициента  $W(a, t_0)$  вейвлет–преобразования характеризует наличие и интенсивность соответствующего временного масштаба  $a$  в момент времени  $t_0$ .

### 1.3.1 Дискретное вейвлет преобразование сигнала

Для дискретного сигнала вейвлет-преобразование вычисляется для дискретных значений параметров масштаба  $a=2^m$  и сдвига  $t_0=2^m k$ , где  $k, m$  – целые числа. Тогда семейство вейвлетных функций имеет следующий вид [Добеши, 2001]:

$$\varphi_{m,k}(t) = \frac{1}{\sqrt{2^m}} \varphi\left(\frac{t - k2^m}{2^m}\right).$$

При этом дискретное преобразование сигнала на  $m$  - уровне разложения представляет собой суперпозицию вейвлетных функций. После обратного вейвлет-преобразования анализируемый сигнал  $x(t)$  равен сумме сглаженной (низкочастотной) компоненты последнего уровня ( $A_m$ ) и детализирующих (высокочастотных) компонент всех уровней ( $D_m, \dots, D_1$ ) разложения (Рис. 1.4):

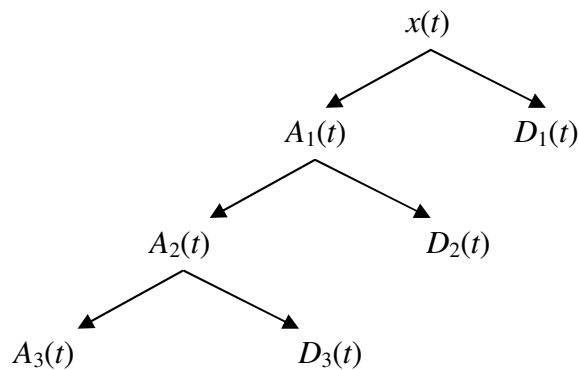


Рис.1.4 Трехуровневое вейвлет-разложения сигнала:  $x(t) = A_3(t) + D_3(t) + D_2(t) + D_1(t)$

Компонента  $A_3(t)$  описывает грубое приближение к исходному сигналу на третьем уровне разложения, а  $D_1(t), \dots$  и  $D_3(t)$  - мелкомасштабные детали, полученные на трех уровнях разложения; при этом компонента  $D_1(t)$  характеризует наиболее высокочастотные детали анализируемого сигнала. Таким образом, дискретное вейвлет-преобразование фактически является прохождением сигнала через определенные частотные фильтры, а кратномасштабный алгоритм многоуровневого разложения и последующего восстановления сигнала позволяет выявить особенности этого сигнала на различных частотах [Mallat, 1998].

Пример сглаженной и детализирующих компонент вейвлет-разложения физиологического сигнала представлен на Рис. 1.5.

В отличие от оконного преобразования Фурье, имеющего одно и то же разрешение по времени и частоте для всех точек сигнала, вейвлетные функции имеют уменьшающееся (при уменьшении масштаба) разрешение по времени и увеличивающееся (при увеличении масштаба) разрешение по частоте [Смоленцев, 2005]. Это свойство вейвлет-преобразования дает ему

большое преимущество при анализе сигнала, так как “адаптивное” частотно–временное окно позволяет с хорошей точностью извлекать высокочастотную информацию из относительно малых временных интервалов, а низкочастотную информацию определять из относительно широких временных интервалов сигнала.

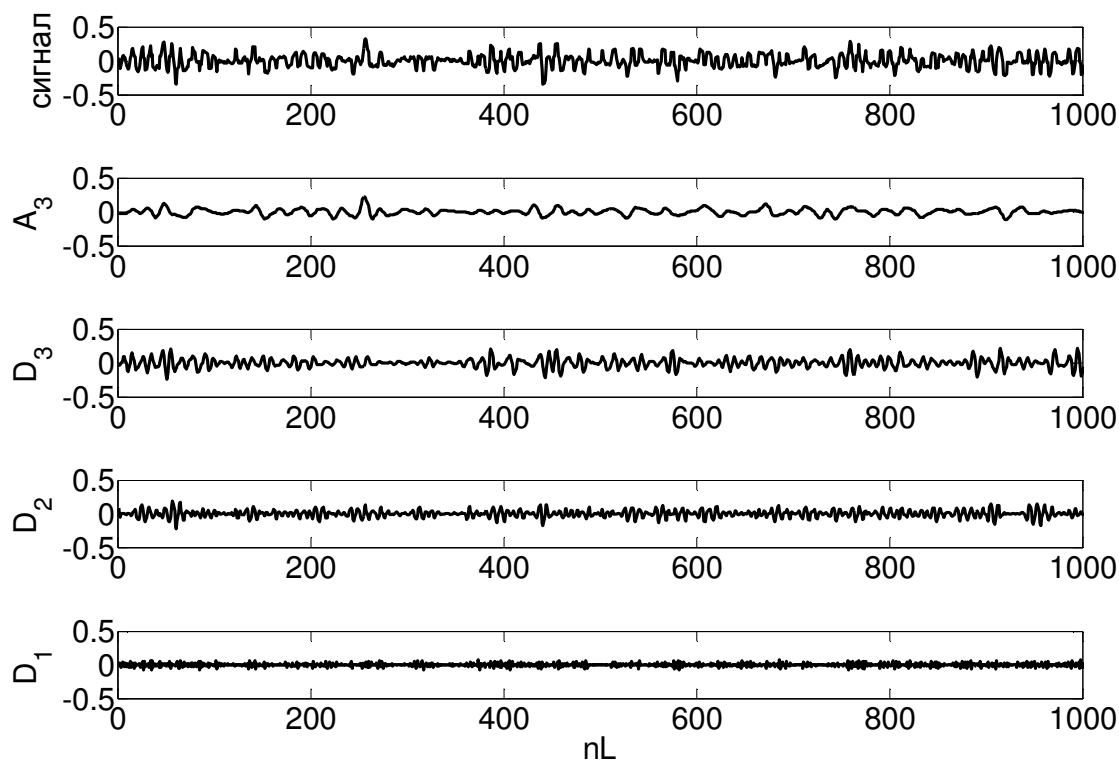


Рис.1.5. Трехкомпонентное вейвлет-разложение физиологического сигнала. Сверху вниз показаны тремор и smoothed низкочастотная компонента разложения  $A_3$ , а также высокочастотные детализирующие компоненты разложения  $D_1, D_2, D_3$ .

Для анализа полученных компонент сигнала обычно используется быстрый алгоритм дискретного преобразования Фурье с последующим оцениванием спектральной плотности энергии этих компонент, что позволяет определить распределение энергии компонент сигнала по частотам [Смоленцев, 2005; Блаттер, 2006]. В работе [Мусалимов и др., 2009] предложен оригинальный метод оценки спектральной плотности энергии нестационарного сигнала. Этот метод применен к анализу кинетического тремора, возникающего в процессе поддержания изометрического усилия руки здорового человека и больного с синдромом паркинсонизма. Ниже приведем описание этого метода. В данной работе он применен в главе 3 для анализа эффективности лекарственного воздействия на двигательную активность человека.

### 1.3.2. Интегральная оценка спектральной плотности энергии сигнала

Спектральная плотность энергии компоненты  $D(t)$  сигнала равна квадрату Фурье преобразования этой компоненты и описывает распределение энергии сигнала по частоте [Percival, Walden, 2000]:

$$S(f) = \left| \int D(t) e^{-2\pi i f t} dt \right|^2.$$

Интеграл от спектральной плотности энергии компоненты  $D(t)$  сигнала

$$E = \int_{f_1}^{f_2} S(f) df$$

определяет накопление спектральной плотности энергии данной компоненты в пределах заданной полосы частот  $[f_1, f_2]$ .

В качестве энергетического параметра оценки спектральной плотности в работе [Мусалимов и др., 2009] предложена следующая величина:

$$k = \frac{E_{\max}}{(f_2 - f_1) f_{\max}},$$

где  $f_{\max}$  - значение частоты, соответствующее максимуму спектральной плотности,  $E_{\max}$  - максимальный уровень накопления спектральной плотности энергии,  $[f_1, f_2]$  - интервал значений частот, оставшийся после 5% фильтрации шумовых компонент, то есть  $f_1$  и  $f_2$  соответствуют значениям  $0.05 S_{\max}$  и  $0.95 S_{\max}$  (Рис.1.6).

В приведенной формуле параметр  $k$  определяет связь между уровнем максимального накопления энергии компоненты сигнала, частотой, соответствующей максимальному накоплению спектральной плотности энергии, и интервалом частот, в котором накоплена эта энергия.

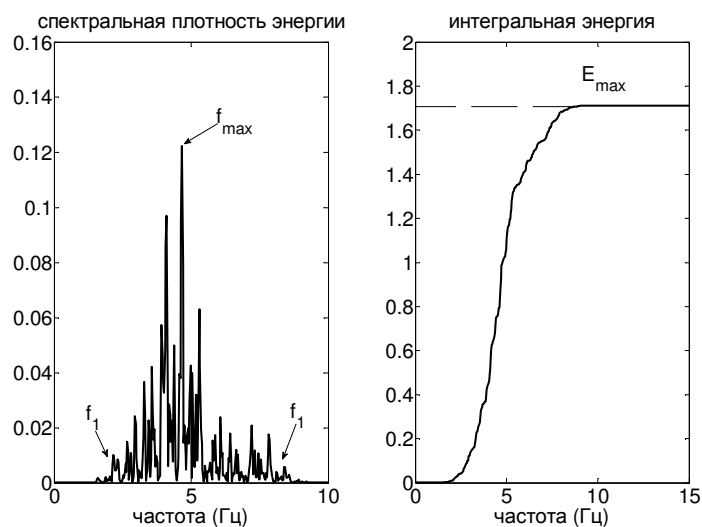


Рис.1.6 Определение параметров спектральной плотности энергии компоненты сигнала.

### 1.3.3. Непрерывное вейвлет-преобразование сигнала и оценивание энергии сигнала

Непрерывное вейвлет-преобразование временного ряда, описывающего исследуемый сигнал  $x(t)$ , обычно записывают в виде [Добеши, 2001]:

$$W(a, t_0) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \psi^* \left( \frac{t-t_0}{a} \right) dt,$$

где  $a$  – параметр масштаба,  $t_0$  – параметр временного сдвига,  $\psi((t-t_0)/a)$  – вейвлет функция, полученная из базисного вейвлета  $\psi(t)$  путем масштабирования и сдвига по времени, символ \* означает комплексное сопряжение.

В качестве базисного вейвлета при исследовании физиологических сигналов, как правило, применяют комплексный вейвлет Морле [Grossmann et al., 1984]:

$$\psi_0(t) = \pi^{-1/4} \exp(-0.5t^2) (\exp(i\omega_0 t) - \exp(-0.5\omega_0^2)),$$

где второй компонентой в скобках можно пренебречь при  $\omega_0=2\pi>0$ .

Значение  $\omega_0=2\pi$  обеспечивает простое соотношение между масштабом  $a$  и частотой  $f$  спектра Фурье:  $f=1/a$ . Тогда вейвлет-преобразование сигнала  $x(t)$  можно записать в виде:

$$W(f, t_0) = \pi^{-1/4} \sqrt{f} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \exp(-0.5(t-t_0)^2 f^2) (\exp(-i2\pi(t-t_0)f) dt.$$

Величина модуля вейвлетного спектра  $|W(f, t_0)|$  характеризует наличие и интенсивность частоты  $f$  в момент времени  $t_0$  в анализируемом сигнале, а величина квадрата модуля  $|W(f, t_0)|^2$  описывает мгновенное распределение энергии фрагмента сигнала по частотам, то есть локальный вейвлетный спектр энергии в момент времени  $t_0$ . Этот спектр характеризует локализацию определенной частоты по времени ее возникновения в сигнале.

После интегрирования локальных спектров во времени можно получить глобальный вейвлетный спектр

$$E(f) = \int_{t_1}^{t_2} |W(f, t_0)|^2 dt_0,$$

то есть интегральное распределение энергии вейвлетного спектра сигнала по частотам в определенном интервале времени  $[t_1, t_2]$ .

Примеры локального и глобального спектров сигнала приведены на Рис.1.7. На представленном рисунке глобальный вейвлетный спектр показывает широкий интервал частот в исследуемом сигнале с максимумом на частоте 11 Гц. Однако локальный вейвлетный спектр демонстрирует, что в данном интервале записи максимальная частота сигнала присутствовала

не постоянно, а в некоторые определенные и выделяемые в этом локальном спектре промежутки времени.

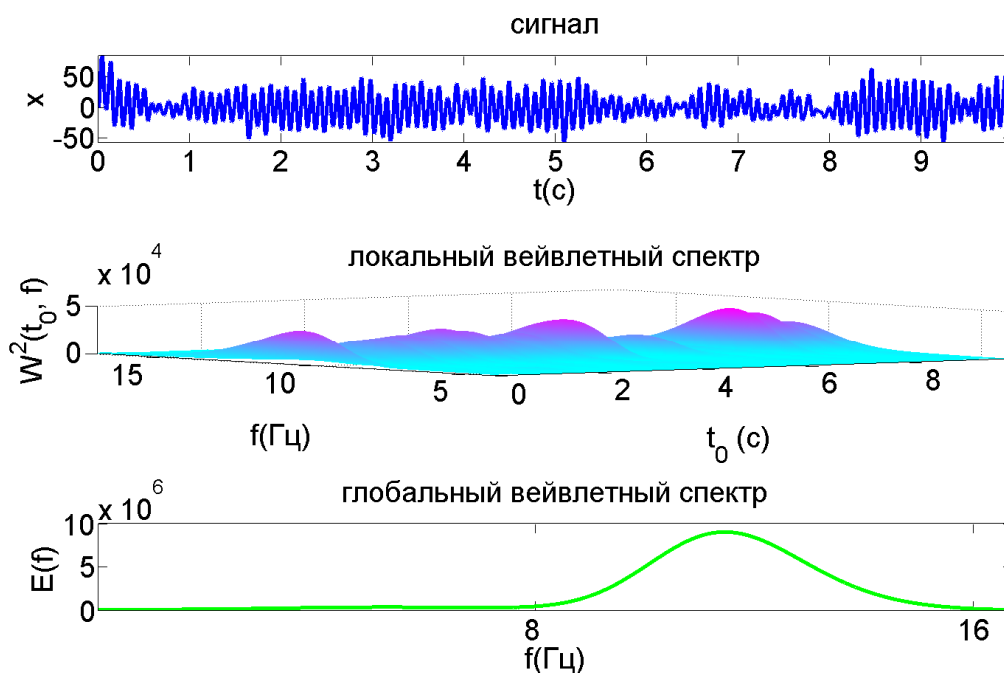


Рис.1.7. Сигнал, его локальный и глобальный вейвлетные спектры.

Отметим, что спектр мощности Фурье информацию о временной локализации максимальной частоты в сигнале не дает, как не дает ее и его аналог (глобальный вейвлетный спектр). Различия в информации, представляемой локальным и глобальным вейвлетными спектрами показаны на Рис. 1.8 и Рис. 1.9.

На Рис. 1.8 изображен периодический сигнал  $x(t)$ , частота которого в течение первых двух секунд составляла 3.84 Гц, а в последующие – увеличилась до 62.8 Гц, то есть сигнал, заданный следующей функцией:

$$x(t) = \begin{cases} \sin(2\pi w_1 t), & w_1 = 3, \text{ если } 0 < t < 2 \\ \sin(2\pi w_2 t), & w_2 = 10, \text{ если } 2 \leq t < 4 \end{cases}$$

В отличие от этого, на Рис. 1.9 показан двухпериодический сигнал  $y(t)$ , содержащий обе частоты 3.84 Гц и 62.8 Гц одновременно, то есть заданный:

$$y(t) = \sin(2\pi w_1 t) + 0.5 \sin(2\pi w_2 t), \quad w_1 = 3, w_2 = 10.$$

Глобальный вейвлетный спектр, как и спектр Фурье, не различает сигналы  $x(t)$  и  $y(t)$ , в то время как локальный вейвлетный спектр демонстрирует различия в частотно-временных особенностях сигналов.



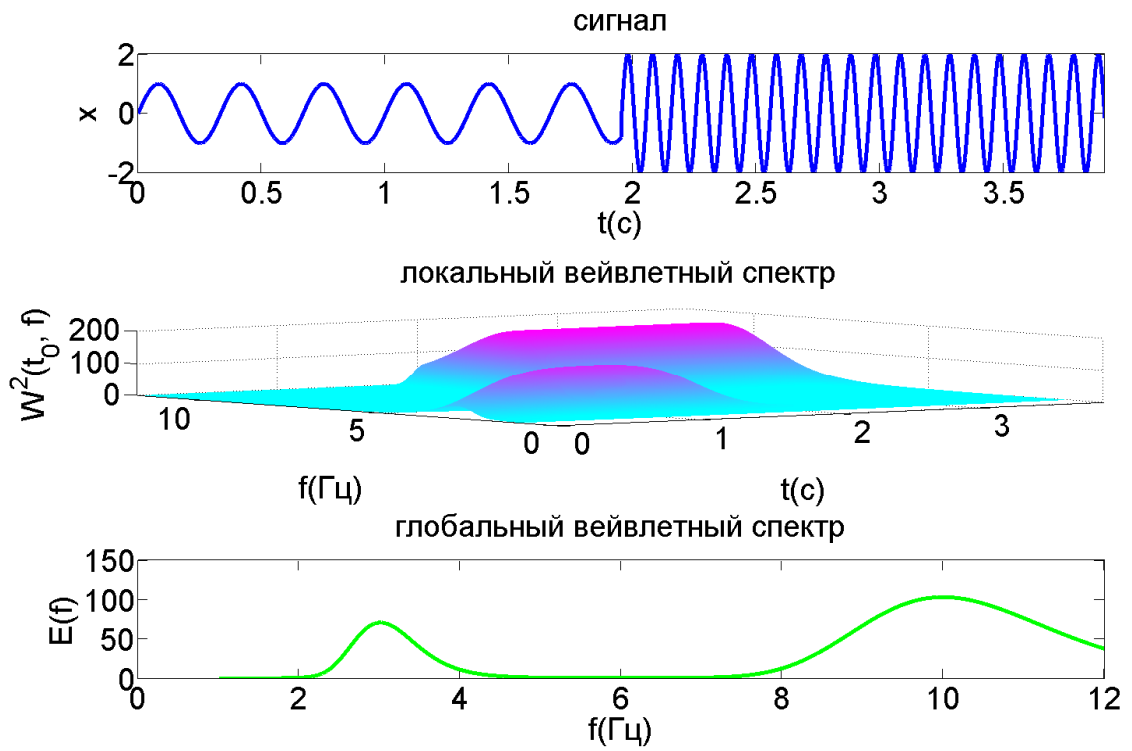


Рис.1.8 Вейвлетные спектры сигнала  $x(t) = \begin{cases} \sin(2\pi w_1 t), & w_1 = 3, \text{ если } 0 < t < 2, \\ \sin(2\pi w_2 t), & w_2 = 10, \text{ если } 2 \leq t < 4, \end{cases}$

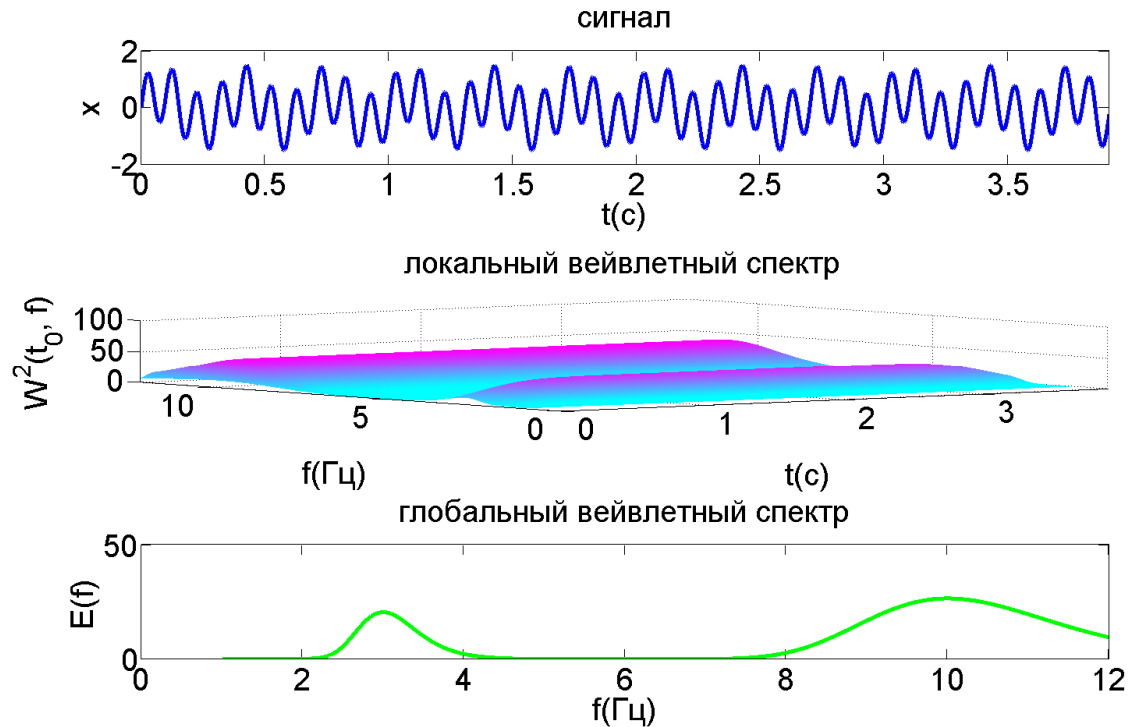


Рис.1.9 Вейвлетные спектры сигнала  $y(t) = \sin(2\pi w_1 t) + 0.5 \sin(2\pi w_2 t)$ ,  $w_1 = 3$ ,  $w_2 = 10$ .

Метод вейвлет-преобразования применяется также для удаления шумовой составляющей из анализируемого сигнала (так называемый wavelet denoising method) [Mallat, 1998] или, наоборот, для удаления медленного тренда, как об этом было сказано в разделе 1.2.

#### 1.3.4. Сравнение вейвлетного преобразования сигнала с быстрым преобразованием Фурье и оконным преобразованием Фурье

Преимущества вейвлетного анализа сигналов по сравнению с классическим спектральным анализом, основанном на дискретном преобразовании Фурье, широко обсуждаются в работах [Chui, 1992; Mallat, 1998, Pavlov, et al, 2007]. В случае, когда необходимо только определить усредненные по времени спектральные компоненты, представленные в анализируемом сигнале, классический подход может быть успешно применен. Однако, если нас интересует распределение во времени различных частотных компонент, использование вейвлетов имеет значительные преимущества [Астафьева, 1996]. В отличие от быстрого преобразования Фурье (FFT), непрерывное вейвлет-преобразование позволяет получить информацию об изменении частотных характеристик сигнала во времени, то есть узнать, в какие именно моменты времени возникают те или иные частоты [Chui, 1992]. Следовательно, метод непрерывного вейвлет-преобразования хорошо подходит к изучению так называемых “event-related” модуляций ЭЭГ [Mougaux et al., 2008], поскольку его результаты содержат информацию не только о распределении энергии сигнала по частотам, но и о моментах времени, в которые происходят эти быстрые модуляции частот.

Другим подходом к исследованию сигналов может быть использование оконного преобразования Фурье (STFT). Алгоритм этого метода состоит из следующей последовательности процедур: 1) запись ЭЭГ разделяется на короткие перекрывающиеся фрагменты, 2) для каждого фрагмента применяется быстрое преобразование Фурье с оконной функцией, например, окном Хэмминга, 3) далее окно сдвигается на число значений, равных разности  $w - n$ , где  $w$  – длина окна,  $n$  – число значений, которые перекрываются в каждом сегменте [Allen, 1977].

В силу такого алгоритма спектр, полученный при помощи оконного преобразования Фурье, является произведением сигнала и оконной функции, а результат оконного преобразования Фурье зависит от обоих параметров  $w$  и  $n$ . Поэтому при использовании оконного преобразования Фурье оказывается невозможным одновременно обеспечить хорошее разрешение как по времени, так и по частоте. Чем уже окно, тем выше разрешение по времени, но ниже по частоте, то есть узкое окно не обеспечивает хорошего определения частот в

структуре исследуемого сигнала. Таким образом, фиксированный размер окна в методе STFT не позволяет описать локальные свойства паттернов ЭЭГ.

В отличие от оконного преобразования Фурье, в вейвлетном анализе используются окна различных размеров, в силу чего удается найти оптимальный компромисс для частотно-временного разрешения анализируемого сигнала.

### 1.3.5. Кросс-вейвлетные спектры и оценивание вейвлет-когерентности двух сигналов

Для сравнения динамики двух сигналов  $y(t)$  и  $x(t)$  используется оценивание кросс-вейвлетного спектра

$$|W_{xy}| = |W_x(f, t_0)W_y^*(f, t_0)|,$$

который определяет локальные соотношения между двумя сигналами в определенные моменты времени на определенных частотах [Maraun, Kurths, 2004].

На Рис. 1.10 представлены два периодических сигнала  $x(t)$  и  $y(t)$ , заданные функциями:

$$x(t) = \begin{cases} 2 \sin(2\pi w_1 t), & w_1 = 8, \text{ если } 0 < t < 2.2 \\ 0.5 \sin(2\pi w_2 t), & w_2 = 2, \text{ если } 2.2 \leq t < 4.6 \end{cases}$$

$$y(t) = \sin(2\pi w_1 t) + \sin(2\pi w_2 t), \quad w_1 = 8, w_2 = 2$$

и кросс-вейвлетный спектр этих сигналов, отражающий их ковариантность (одновременное существование во времени) на частоте 8 Гц в первые 2.2 сек и последующую ковариантность на частоте 2 Гц в последние 2.4 сек.

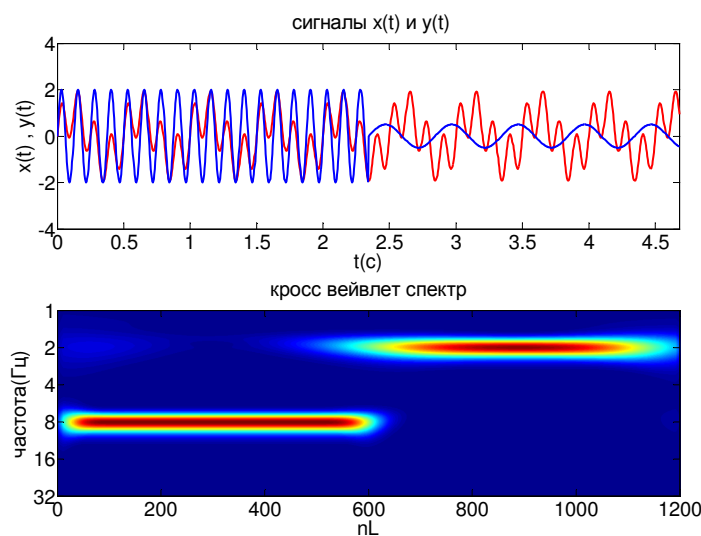


Рис.1.10 Сигналы и их кросс-вейвлетные спектры

Для сравнения динамики двух сигналов  $y(t)$  и  $x(t)$  можно оценить также вейвлет-когерентность этих сигналов [Grinsted, et al., 2004]:

$$WC = \frac{|S(W_{xy})|}{\sqrt{|S(W_{xx})|} \sqrt{|S(W_{yy})|}} .$$

Символ  $S$  обозначает предварительное сглаживание сигнала до применения к нему вейвлет-преобразования с целью улучшения частотно-временного разрешения и статистической значимости [Maraun, Kurths, 2004]. Вейвлет-когерентность  $WC$  может принимать значения от 0 до 1 и описывает локальные корреляции между двумя сигналами; чем ближе это значение к 1, тем более коррелированы сигналы. Статистически значимая вейвлет-когерентность определяется, как правило, с использованием теста, описанного в работе [Grinsted, et al., 2004], в котором исходный сигнал рандомизируется по методу Монте-Карло и статистический уровень значимости каждой частоты в сигнале оценивается по нескольким рандомизированным реализациям. Вейвлет-когерентность периодических сигналов, изображенных на Рис. 1.10, показана на Рис. 1.11. Значения вейвлет-когерентности для этих сигналов показаны в правом столбце Рис. 1.11.

В данной работе определение вейвлет-когерентности применялось в главе 2 для оценивания реакции усвоения ритма фотостимуляции у лиц с сердечно-сосудистой патологией.

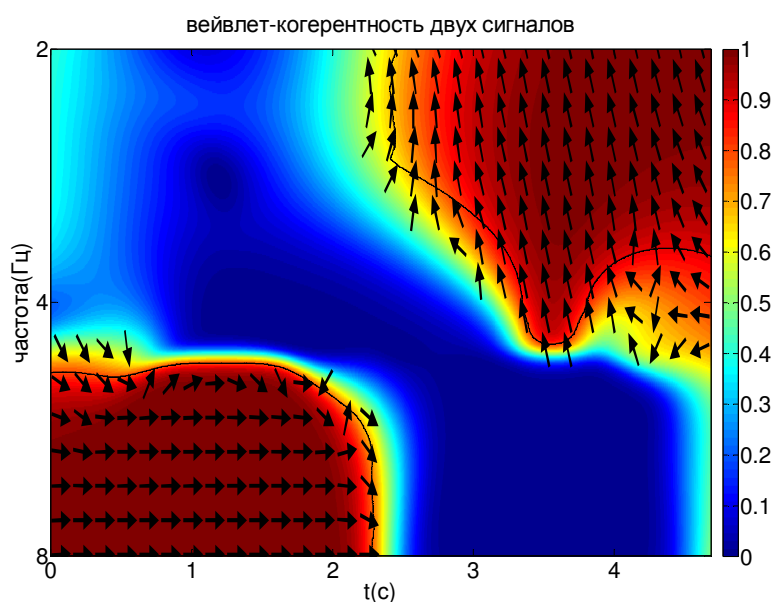


Рис.1.11 Вейвлет-когерентность двух сигналов

## 1.4. Фрактальный анализ физиологических сигналов

### 1.4.1 Оценка степени фрактальности физиологических сигналов

Оценка степени фрактальности физиологических сигналов важна для исследования флуктуаций ритмов мозга [Ху, et. al., 2011], для анализа генерации потенциалов действия нейронами и последовательностей времен жизни ионных каналов [Lowen, et al., 1999, Varanda, et al., 2000, Doyle, 2004, Казаченко и др., 2004, Blesic, et al., 2005, Brazhe, Maksimov, 2006, Rasouli, et al., 2006]. При этом, в основе фрактальности ритмов мозга, несомненно, лежит фрактальность длительностей открытого или закрытого состояний ионных каналов и связанных с ними микротоковых флуктуаций одиночных ионных каналов и далее интегральных ионных токов, формирующих ритмическое возбуждение нейрона и изменение состояния мембранных белков и мембраносвязанного  $\text{Ca}^{+2}$  [Svozil et al., 1994, Liebovitch, Todorov, 1996, Казаченко, Кочетков, 2003, Браже и др., 2004].

Фрактальность физиологического процесса связана с наличием сильно изрезанной формы графика функции, описывающей процесс, и некоторой повторяемостью в широком диапазоне временных масштабов [Mandelbrot, 1982].

Для функции, обладающей свойством фрактальности, справедливо следующее соотношение:

$$g(x_0 + lx) - g(x_0) \approx l^H (g(x_0 + x) - g(x_0)),$$

где показатель степени  $H$ , называемый экспонентой Херста, характеризует нерегулярность функции  $g(x)$  в окрестности точки  $x_0$ . Чем меньше величина  $H$ , тем более сингулярна (то есть менее гладкая) функция [Павлов, Анищенко, 2007].

Для численной оценки показателя Херста, как правило, применяется метод анализа флуктуаций относительно тренда (detrended fluctuation analysis) [Peng et al., 1995].

Алгоритм вычисления показателя Херста состоит в следующем:

1) для исходного ряда значений  $\{x(t_i)\}_{i=1}^N$  вычисляется интегрированная последовательность  $\{y(k)\}_{k=1}^N$ , состоящая из накопленных отклонений от среднего  $\hat{x}_k$ :

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (x_i - \hat{x}_k),$$

2) эта последовательность разбивается на некоторое число  $m=N/n$  неперекрывающихся интервалов длины  $n$ ,

3) в каждом из интервалов полученная интегрированная последовательность аппроксимируется прямой по методу наименьших квадратов,

4) координата  $y_n(k)$  прямой является средним значением интегрированной

последовательности на  $k$ -ом интервале и обозначает локальный тренд в пределах выбранного интервала,

5) среднеквадратичные отклонения (флуктуации) вычисленной интегрированной последовательности относительно локального тренда для  $k$ -ого интервала вычисляются по формуле:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2}.$$

б) Далее вычисления повторяются для других значений длины интервала  $n$  от 5 до 100.

В силу того, что при увеличении длины интервала  $n$  значение  $F(n)$ , как правило, возрастает по степенному закону:

$$F(n) \sim n^\alpha,$$

скейлинговая экспонента  $\alpha$  может быть вычислена как угловой коэффициент прямой, определяющей зависимость  $\log F(n)$  от  $\log n$ . При  $\alpha \leq 1$  полученное значение  $\alpha$  совпадает со значением показателя Херста  $H$ . Фрактальная размерность сигнала  $D$  связана с показателем Херста  $H$  следующим образом

$$D = 2 - H.$$

К недостаткам метода следует отнести тот факт, что для надежного вычисления показателя Херста и, соответственно, фрактальной размерности требуется большой временной ряд, а физиологический сигнал, как правило, при длительной записи меняет характер своего поведения многократно. Поэтому вычисленная фрактальная размерность не будет связана с локальной динамикой исследуемого процесса, а будет характеризовать некоторую ее усредненную динамику. В этом смысле для описания динамики физиологического процесса лучше подходит концепция мультифрактальности.

#### 1.4.2. Оценка степени мультифрактальности физиологических сигналов

Если для описания фрактальности монофрактального сигнала достаточно одной величины (фрактальной размерности сигнала), определяющей сохраняемость статистических характеристик исследуемого сигнала при изменении масштаба (частоты), то для того чтобы охарактеризовать мультифрактальный сигнал, необходимо использовать целый спектр фрактальных размерностей.

Информация о возможной мультифрактальной структуре исследуемого сигнала и ее временной локализации  $t_0$  отражается в асимптотическом поведении коэффициентов вейвлет-разложения сигнала  $|W(f, t_0)|$  при малых значениях масштаба  $a$ , и, соответственно, больших значениях частот  $f$  [Павлов, Анищенко, 2007]. Чем быстрее уменьшаются вейвлет-

коэффициенты при  $a \rightarrow 0$ , тем более регулярен сигнал в окрестности точки  $t_0$ . Медленное уменьшение вейвлет-коэффициентов при  $a \rightarrow 0$  в окрестности точки  $t_0$  свидетельствует о наличии сингулярности (особенности в виде изрезанности сигнала) в этой точке. Таким образом, скорость изменения модуля коэффициентов вейвлет-преобразования сигнала позволяет определять наличие или отсутствие сингулярностей этого сигнала.

Степень сингулярности сигнала  $x(t)$  в точке  $t_0$  описывается экспонентой Гельдера,  $h(t_0)$ , то есть наибольшей экспонентой, при которой анализируемый сигнал может быть представлен суммой двух компонент: полинома  $P_n(t)$ , описывающего регулярное поведение анализируемого сигнала и слагаемого, описывающего его нерегулярное поведение [Павлов, Анищенко, 2007]:

$$x(t) = P_n(t) + c|t - t_0|^{h(t_0)}.$$

В силу простой зависимости  $W(a, t_0) \sim a^{h(t_0)}$  при  $a \rightarrow 0$  [Muzy et al., 1993], экспонента Гельдера может быть вычислена следующим образом:  $h(t_0) \sim \frac{\log_{10} W(a, t_0)}{\log_{10} a}$ .

Однако, при возрастании величины  $a$  влияние соседних сингулярностей может приводить к неточности вычисления, поэтому, как правило, экспонента Гельдера вычисляется на основании статистического описания локальных сингулярностей с помощью частичных функций  $Z(q, a)$ , которые строятся по методу поиска максимумов модулей вейвлет-коэффициентов (WTMM - wavelet transform modulus maxima) вдоль каждой линии на масштабах, меньших заданного значения  $a$  [Muzy et al., 1993]. Детальное описание метода и его применение к экспериментальным данным дано в работе [Arneodo et al., 1995].

Иллюстрация к поиску линий локальных максимумов трехмерной вейвлетной поверхности  $|W(f, t_0)|^2$  сигнала, определяющей его локальный вейвлетный спектр, дана на Рис. 1.12.

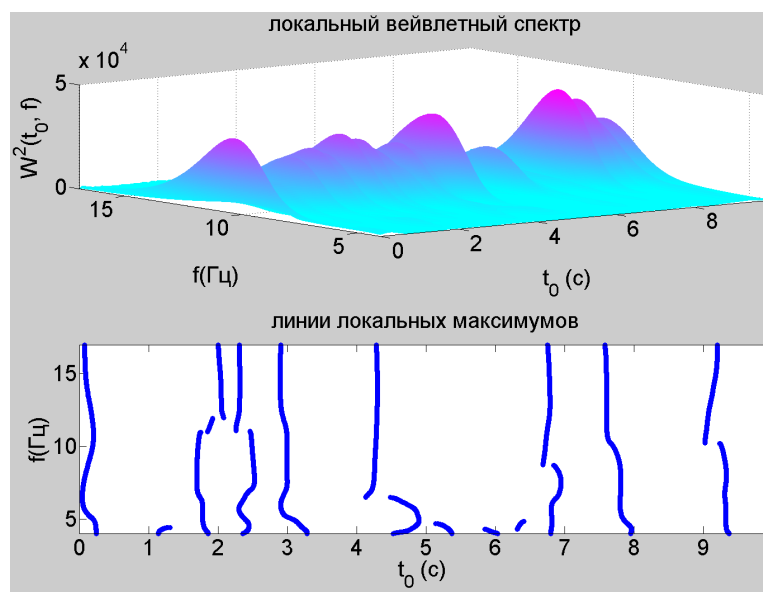


Рис.1.12 Локальный вейвлетный спектр сигнала и линии его локальных максимумов.

Алгоритм оценивания мультифрактальности сигнала по методу поиска максимумов модулей вейвлет коэффициентов (WTMM) состоит из следующей последовательности процедур:

1) Применяется непрерывное вейвлет-преобразование временного ряда, описывающего исследуемый сигнал  $x(t)$ :

$$W(a, t_0) = \frac{1}{a} \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \psi^* \left( \frac{t - t_0}{a} \right) dt \quad .$$

2) Для каждого значения  $a$  находится множество  $L(a)$  линий локальных максимумов модулей вейвлет-коэффициентов (линий, для которых выполняется условие  $\frac{\partial |W(a, t_0)|}{\partial t} = 0$ ).

Пример этого множества представлен на Рис. 1.12.

3) Вдоль каждой линии для значений масштабов, меньших заданного значения  $a$ , вычисляются частичные функции  $Z(q, a)$  как сумма  $q$  степеней максимумов модулей вейвлет коэффициентов вдоль каждой линии на масштабах, меньших заданного значения  $a$  (так называемые обобщенные статистические суммы):

$$Z(q, a) = \sum_{l \in L(a)} \left( \sup_{a^* \leq a} |W(a^*, t_l(a^*))| \right)^q,$$

где  $t_l(a^*)$  определяет положение максимума соответствующего линии  $l$  на этом масштабе.

4) В силу того, что при  $a \rightarrow 0$  частичная функция  $Z(q, a) \sim a^{\tau(q)}$  [Arneodo et al., 1995], скейлинговая экспонента  $\tau(q)$  находится следующим образом

$$\tau(q) \sim \log_{10} Z(q, a) / \log_{10} a.$$

4) Выбирая различные значения степени  $q$ , можно получить линейную или нелинейную зависимость  $\tau(q)$ , что дает постоянное значение экспоненты Гельдера

$$h(q) = const$$

для монофрактальных сигналов или большое число экспонент

$$h(q) = d\tau(q)/dq \neq const$$

для мультифрактальных сигналов и получить в этом случае распределение экспонент Гельдера, называемое спектром сингулярности, которое вычисляется на основе скейлинговых экспонент:

$$D(h) = qh(q) - \tau(q)$$

Другим методом оценивания мультифрактальности сигнала является метод анализа флуктуаций относительно тренда (MDFA) [Kantelhardt, et. al., 2002].

Алгоритм оценивания мультифрактальности сигнала по методу MDFA состоит из следующей последовательности процедур:

1) для исходного ряда значений  $\{x(t_i)\}_{i=1}^N$  вычисляется интегрированная



последовательность, состоящая из накопленных отклонений от среднего  $\hat{x}$ :

$$y(i) = \sum_{k=1}^i (x_k - \hat{x}), \quad i=1, \dots, N;$$

2) эта последовательность разбивается на некоторое число  $m=N/n$  неперекрывающихся интервалов длины  $n$ , разбиение повторяется, начиная с противоположного конца, в итоге получается  $2m$  интервалов;

3) для каждого из интервалов полученная последовательность аппроксимируется прямой по методу наименьших квадратов, в результате чего определяется локальный тренд  $v_s(i)$  в пределах выбранного интервала,

4) далее определяются отклонения вычисленных последовательностей относительно локального тренда для каждого интервала  $s=1, \dots, m$  и  $s=m+1, \dots, 2m$ :

$$F^2(n, s) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [y((s-1)n+i) - v_s(i)]^2,$$

$$F^2(n, s) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [y((N-(s-m)n+i) - v_s(i)]^2,$$

5) вычисляется функция флуктуаций  $F_q(n)$   $q$  – порядка:

$$F_q(n) = \left\{ \frac{1}{2m} \sum_{s=1}^{2m} [F^2(n, s)]^{q/2} \right\}^{1/q},$$

б) вычисления повторяются для других значений длины интервала  $n$  от 5 до 100.

В силу того, что при увеличении длины интервала  $n$  значение  $F_q(n)$ , как правило, возрастает по степенному закону:

$$F_q(n) \sim n^{h(q)},$$

экспонента Гельдера  $h(q)$  может быть вычислена как угловой коэффициент прямой, определяющей зависимость  $\log F_q(n)$  от  $\log n$ .

В работе [Kantelhardt, et. al., 2002] отмечается, что метод *MDFA* хорошо определяет только положительные значения экспонент Гельдера, в то время как точность определения значений  $h(q)$  существенно уменьшается при  $h(q) \rightarrow 0$ .

Используя глобальные вейвлетные спектры и метод максимумов модулей вейвлет-преобразования, можно получить значения максимумов глобальной энергии физиологического сигнала  $E_{\max}$  и двух мультифрактальных параметров: 1) ширины спектра сингулярности  $\Delta h = h_{\max} - h_{\min}$  и 2) асимметрии спектра сингулярности  $\Delta = |\Delta_2 - \Delta_1|$ , где  $h_{\max} = h(q=-5)$  и  $h_{\min} = h(q=5)$  – максимальное и минимальное значения экспоненты Гельдера, соответствующие минимальной и максимальной флуктуациям сигнала,  $\Delta_1 = h_{\max} - h_0$  и  $\Delta_2 = h_0 - h_{\min}$ ,  $h_0 = h(q=0)$ .

Первый параметр  $\Delta h$  характеризует степень мультифрактальности анализируемого сигнала (чем больше величина  $\Delta h$ , тем больше степень мультифрактальности), второй параметр

$\Delta$  определяет где, в области сильных сингулярностей (больших флуктуаций) (при  $q > 0$ ), или в области слабых сингулярностей (малых флуктуаций) (при  $q < 0$ ), в основном находятся экспоненты Гельдера [Павлов, Анищенко, 2007, Yamamoto 1991].

Эти параметры определяют также степень коррелированности интервалов в паттернах сигнала, так как величины  $h < 0.5$  соответствуют антикоррелированной динамике последовательных значений сигнала (когда за большим значением интервала следует малое значение), а величины  $h > 0.5$  - его коррелированной динамике (когда за большим значением интервала следует также большое значение, а за малым – малое), поэтому в целом сигнал является более гладким во втором случае, чем в первом [Xu et al., 2011].

Как отмечается в работах [Arneodo, et al., 1993, Whitcher and Jensen, 2000, Павлов, Анищенко, 2007], мультифрактальный анализ, являясь методом локального исследования временной структуры сигнала, позволяет оценивать его корреляционные свойства даже при сравнительно не очень длинной регистрации сигнала, что является несомненным преимуществом этого метода нелинейной динамики.

Однако, поскольку ясно, что при увеличении стандартного отклонения последовательностей временных интервалов от среднего возрастает ширина спектра мультифрактальности, то оценка корреляционных свойств интервалов в паттернах сигнала в этом случае может быть затруднена. Таким образом, для определения истинного вклада интервальной динамики исследуемого сигнала в ширину спектра мультифрактальности, как отмечается в работе [Браже и др., 2004], следует сравнивать мультифрактальные спектры исходной и рандомизированной последовательности интервалов. Различие в ширине полученных спектров будет соответствовать истинному вкладу мультифрактальности в нелинейную динамику интервалов анализируемого сигнала.

Метод мультифрактального анализа применялся в настоящей работе в главе 2 и главе 3 для выявления характерных закономерностей в структуре паттернов ЭЭГ и тремора и выявления изменений в динамической сложности этих паттернов при различных отклонениях от нормы.

### 1.5. Метод рекуррентного анализа

Другим перспективным методом исследования физиологических колебаний является метод рекуррентного анализа, позволяющий визуализировать определенные закономерности в паттернах сложных нестационарных колебаний [Gao, 1999; Marwan et al., 2007; Ngamga et al., 2007].

### 1.5.1. Построение рекуррентных диаграмм и определение их характеристик

В основе метода лежит построение и анализ рекуррентных диаграмм. Рекуррентная диаграмма является графическим представлением матрицы

$$R_{i,j}(m, \varepsilon) = \Theta(\varepsilon - \|y_i - y_j\|), i, j = 1, \dots, N,$$

которая служит для отображения  $m$ -мерной фазовой траектории состояний  $y(t)$  на плоскость, в которой координатные оси являются осями времени, а черная точка соответствует повторению состояния во времени  $i$  в некоторое другое время  $j$ .

В формуле, представленной выше,  $N$ - количество рассматриваемых состояний;  $\varepsilon$  - размер окрестности точки  $y$ ,  $\|\dots\|$  - норма,  $m$  - размерность пространства вложения,  $\theta(\cdot)$  - функция Хевисайда (принимая значения 0 или 1) [Marwan et al., 2007]. Таким образом

$$R_{i,j}(m, \varepsilon) = \begin{cases} 1, & y_i \approx y_j \\ 0, & y_i \neq y_j \end{cases}.$$

При этом значения матрицы 1 или 0 отмечаются на рекуррентной диаграмме черной или белой точками и отражают рекуррентность или ее отсутствие с точностью до  $\varepsilon$  – ошибки. Рекуррентность определяется как достаточная близость состояния  $y_j$  состоянию  $y_i$ , то есть рекуррентными являются состояния  $y_j$ , попадающие в  $m$ -мерную окрестность с радиусом  $\varepsilon$  и центром в  $y_i$ .

Фазовая траектория состояний  $y(t)$  получается из временного ряда  $\{x(t)\}$  методом временных задержек [Takens, 1981]:

$$y(t) = (x(t), x(t+d), \dots, x(t+(m-1)d),$$

где  $d$  - временная задержка,  $m$  - размерность вложения аттрактора.

Рекуррентные диаграммы показывают структурные свойства паттернов анализируемого сигнала и изменения в паттернах на протяжении записи. Отдельные изолированные точки на диаграмме свидетельствуют о сильных флуктуациях, происходящих в анализируемом сигнале, то есть его стохастичности [Marwan et al., 2007]. Наличие диагональных линий, параллельных “линии идентичности”, проходящей под углом  $45^\circ$ , говорит о сходстве паттернов в различные времена. Таким образом, появление длинных диагональных линий демонстрирует появление периодичности в исследуемом процессе, при этом вертикальные расстояния между диагональными линиями соответствуют периодам колебаний [Marwan et al., 2007]. Если эти расстояния различны, то колебания являются квазипериодическими. Возникновение в диаграмме вертикальных или горизонтальных линий говорит о появлении паттернов, которые не изменяются во времени или изменяются очень медленно [Marwan et al., 2007]. Нерегулярное

появление черных зон (кластеров), соответствующих скоплениям вертикальных и горизонтальных линий, указывает на нерегулярность процесса [Marwan et al., 2007].

Используя метод рекуррентного анализа можно определить численные показатели рекуррентных диаграмм [Marwan et al., 2007]:

1) показатель детерминизма (предсказуемости) исследуемого процесса

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N lP(\varepsilon, l)}{\sum_{i,j}^N R_{i,j}(\varepsilon, l)}$$

отношение числа рекуррентных точек, составляющих диагональные структуры, к общему числу рекуррентных точек, где  $P(\varepsilon, l) = \{l_i, i = 1, \dots, N_l\}$  - частотное распределение диагональных линий длин  $l$  в рекуррентной диаграмме,  $N$  - число всех диагональных линий;

2) показатель дивергенции

$$DIV = 1/L_{\max},$$

где  $L_{\max} = \max(\{l_i, i = 1, \dots, N_l\})$  - наибольшая диагональная линия в рекуррентной диаграмме;

3) рекуррентное время

$$T_j = \{i, j : y_i, y_j \in R_i, y_{j-1} \notin R_i\},$$

необходимое для того, чтобы траектория вернулась в  $\varepsilon$  окрестность точки, в которой она была ранее, определяемое как расстояние по вертикали между началом и концом последовательной рекуррентной структуры в рекуррентной диаграмме, где  $R_i$  - рекуррентные точки, которые принадлежат состоянию  $y_i$  [Gao, 1999];

4) энтропия плотности рекуррентных времен

$$EDRT = - \frac{\sum_{T=1}^{T_{\max}} P(T) \ln P(T)}{\ln T_{\max}},$$

где  $T_{\max}$  - наибольшее рекуррентное время в рекуррентной диаграмме,  $P(T)$  - функция плотности рекуррентных времен, полученная после нормирования гистограммы  $H(T)$

рекуррентных времен:  $P(T) = \frac{H(T)}{\sum_{T=1}^{T_{\max}} H(T)}$ .

Показатель детерминизма  $DET$ , или предсказуемости поведения процесса, максимален (=1) для периодического процесса и минимален (=0) для стохастического, так как процессы со стохастическим поведением порождают очень короткие диагонали, либо вообще не имеют их, в то время как детерминистские процессы дают длинные диагонали [Marwan et al., 2007].

Показатель дивергенции, наоборот, минимален ( $=0$ ) для периодического процесса и характеризует сходимость сегментов траектории (чем дальше процесс от периодического, тем короче диагональные линии и тем больше значение показателя  $DIV$ ) [Marwan et al., 2007].

Гистограмма рекуррентных времен  $H(T)$  имеет единственный максимум для периодического сигнала и множество максимумов для сильно зашумленного неоднородного сигнала, а функция плотности рекуррентных времен  $P(T)$  принимает значения от 1 для периодического сигнала до  $1/T_{max}$  [Little et al., 2007] для неоднородного сигнала.

Энтропия плотности рекуррентных времен  $EDRT$  отражает сложность детерминистской составляющей сигнала и характеризует неопределенность его периода. Эта величина может быть равной 0 (что означает отсутствие неопределенности в значении периода для периодического сигнала) или равной 1 (максимальная неопределенность для стохастического сигнала) [Little et al., 2007]. Для реальных сигналов  $EDRT$  принимает промежуточные от 0 до 1 значения.

Таким образом, метод рекуррентного анализа, позволяющий не только визуализировать определенные закономерности в паттернах сложных нестационарных колебаний, но и выявлять количественные параметры эволюции сигнала во времени, является перспективным методом исследования нелинейной динамики физиологических ритмов. Однако он не применялся для анализа двигательных и сосудистых нарушений центральной нервной системы человека.

### 1.5.2. Метод совместного рекуррентного анализа

Метод совместного рекуррентного анализа позволяет визуализировать определенные закономерности в двух сигналах, полученных даже от различных физических источников [Marwan, et. al., 2007; Romano et al., 2004]. В основе метода лежит построение и анализ совместной рекуррентной диаграммы.

Совместная рекуррентная диаграмма является графическим представлением матрицы

$$R_{i,j}(\varepsilon) = \begin{cases} 1, & y_i \approx y_j, x_i \approx x_j, \\ 0, & y_i \neq y_j, x_i \neq x_j \end{cases},$$

в которой значения 1 или 0 соответствуют черной или белой точкам, при этом черная точка соответствует совместной рекуррентности двух сигналов  $x$  и  $y$  или ее отсутствию. Совместная рекуррентность, с точностью до  $\varepsilon$  – ошибки, определяется как возврат состояния  $y_j$  к состоянию  $y_i$  и одновременный возврат состояния  $x_j$  к состоянию  $x_i$  [Romano et al., 2004].

На основании анализа совместной рекуррентной диаграммы можно определить численные показатели:  $L$  - средняя длина диагональных линий в совместной рекуррентной диаграмме и  $\tau$  -

рекуррентное время, необходимое для того, чтобы значение сигнала вернулось в  $\varepsilon$  окрестность точки, в которой оно было ранее [Marwan, et. al., 2007].

### 1.5.3. Локализация неустойчивых периодических орбит

Паттерн, соответствующий периодическим колебаниям (периодическим орбитам), отражается в рекуррентной диаграмме непрерывающимися равноотстоящими друг от друга диагональными линиями. Вертикальные расстояния между диагональными линиями соответствуют периодам колебаний. Хаотические паттерны приводят к появлению коротких диагоналей, вертикальные расстояния между которыми становятся нерегулярными. Когда траектория колебательного процесса приближается к неустойчивой периодической орбите, она остается в его окрестности на некотором временном интервале, длина которого зависит от того насколько неустойчива орбита [Lathrop, Kostelich, 1989, Dhamala et al., 2000, Bradley and Mantilla, 2002]. Поэтому неустойчивые периодические орбиты могут быть обнаружены путем поиска внутри рекуррентной диаграммы окон, в которых паттерны соответствуют периодическому движению [Lathrop, Kostelich, 1989]. Если расстояния между диагональными линиями изменяются от одного выбранного окна к другому, то существуют разные орбиты с различными периодами.

Период неустойчивой периодической орбиты можно оценить по вертикальному расстоянию между рекуррентными точками в окне, умноженному на интервал дискретизации [Lathrop, Kostelich, 1989].

Алгоритм нахождения неустойчивой периодической орбиты состоит из следующих процедур.

1. Находятся рекуррентные времена с рекуррентностью с точностью до  $\varepsilon$  – ошибки, то есть в окрестности с радиусом  $\varepsilon$ .
2. Значения рекуррентных периодов определяются как рекуррентные времена, умноженные на интервал дискретизации. На основании этих значений строится гистограмма рекуррентных периодов. Значения периодов неустойчивых периодических орбит находятся как максимумы этой гистограммы.
3. Для исключения влияния шума найденные неустойчивые периодические орбиты проверяются на статистическую значимость. Для этого описанные выше процедуры повторяются для суррогатных сигналов, полученных рандомизацией исходных данных [Theiler, et al., 1992].

Статистическая мера наличия статистически значимых неустойчивых периодических орбит в исследуемом сигнале определяется отношением

$$k = (A - \bar{A}) / \sigma,$$

где  $A$  – значение максимума гистограммы,  $\bar{A}$  – значение  $A$  для суррогатных сигналов и  $\sigma$  – стандартное отклонение. Величина  $k$  характеризует существование статистически значимых неустойчивых периодических орбит исследуемом сигнале, по сравнению с его рандомизированным вариантом. Значение  $k > 2$  означает обнаружение неустойчивых периодических орбит с более, чем 95% уровнем значимости [Bevington and Robinson, 2003].

Поиск неустойчивых периодических орбит выполнен в главе 3 для произвольных физиологических и патологических колебаний руки человека.

### 1.6. Построение фазовых портретов физиологических сигналов

Для визуализации динамического поведения сложных нелинейных систем можно рассмотреть их поведение в фазовом пространстве. Это позволяет обнаружить изменения во времени значений, которые принимают переменные системы.

Фазовая траектория состояний  $y(t)$  получается из временного ряда  $\{x(t)\}$  методом Такенса, основанном на использовании временных задержек [Takens, 1981]:

$$y(t) = (x(t), x(t+d), \dots, x(t+(m-1)d),$$

где  $d$  – временная задержка,  $m$  – размерность вложения (минимальная размерность пространства, в котором восстановленный аттрактор воспроизводит свойства исходного аттрактора), то есть наименьшее число независимых переменных, однозначно определяющих его свойства. Таким образом, каждому значению  $x(t_i)$  временного ряда  $\{x(t)\}$  в заданный момент времени соответствует точка  $(x(t_i), x(t_i+d), x(t_i+2d), x(t_i+(m-1)d))$ , то есть значения той же переменной после некоторого фиксированного времени задержки. Множество таких точек для последовательных моментов времени образует траекторию, которая описывает эволюцию исследуемой системы.

Для корректной реконструкции фазовой траектории состояний  $y(t)$  из исходного временного ряда необходимо выбрать такую задержку  $d$ , чтобы координаты точки  $(x(t_i), x(t_i+d))$  несли как можно меньше повторяющейся информации. Подбор оптимального интервала задержки производится на основании поиска первого минимума функции взаимной информации [Takens, 1981]. Далее методом поиска ближайших ложных соседей определяется оптимальная размерность вложения  $m$  [Kennel et al., 1992]. Величина размера окрестности  $\epsilon$  выбирается равной 1% от величины стандартного отклонения анализируемого временного ряда [Marwan et al., 2007].

## 1.7. Метод бифуркационного анализа

Для изучения изменений в паттернах импульсной активности нейронов применяется метод бифуркационного анализа [Кузнецов, 1995]. Этот метод позволяет получать информацию о соотношениях между значениями параметров модели, описывающей импульсную активность, и типом ее устойчивого решения [Fukai et al., 2000; Chizov et al., 2007; Smirnova et al., 2018].

Метод состоит в нахождении бифуркационных значений параметров, то есть значений, при которых происходит качественное изменение решения системы.

Пусть исследуемая модель задается системой дифференциальных уравнений и может быть записана в виде:

$$\frac{dy}{dt} = F(y, p),$$

где  $y=(y_1, \dots, y_n)$  – вектор переменных системы,  $p$  – вектор параметров.

Поиску бифуркационных значений параметров системы предшествует нахождение стационарного состояния системы  $y_0(p)$ , при котором выполняется

$$\frac{dy}{dt} = 0.$$

Локальные бифуркации стационарного состояния связаны с изменением его устойчивости. К бифуркациям такого типа относятся бифуркация седло-узел, бифуркация Андронова-Хопфа и седло-узел на инвариантном круге [Seydel, 2009]. Локальные бифуркации предельного цикла связаны с изменением типа и (или) устойчивости периодического решения системы. К ним относятся бифуркации седло-узел предельного цикла, бифуркация удвоения периода и бифуркация рождения (исчезновения) тора [Анищенко, Вадивасова, 2011].

Для визуализации смены возможных режимов динамического поведения системы (стационарных состояний, периодических орбит или нерегулярных аттракторов), возникающей при изменении того или иного параметра системы, служат бифуркационные диаграммы, дающие зависимости переменных системы от значений ее бифуркационных параметров. Бифуркация седло-узел на бифуркационной диаграмме изображается точкой, в которой два стационарных состояния системы сливаются вместе и исчезают [Кузнецов, 1995]. Пример такой бифуркации показан на Рис. 1.13а.

При значении параметра  $p_1 = p_1^*$  устойчивое и неустойчивое состояния сливаются, таким образом, при  $p_1 > p_1^*$  стационарное состояние не обнаруживается. Это происходит, когда якобиан системы



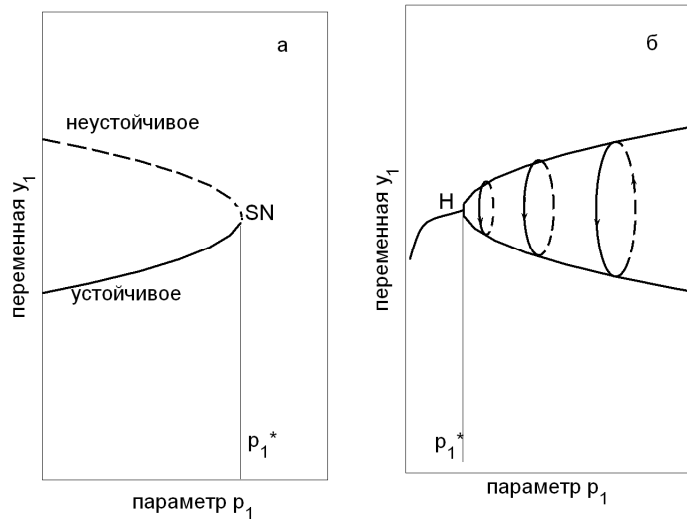


Рис.1.13 Бифуркационные диаграммы  $y_1(p_1)$  в случае бифуркации типа седло-узел (Рис.1.13 а) и бифуркации Андронова-Хопфа (Рис.1.13 б).

$$J(p_1) = \begin{vmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial y_1} & \dots & \frac{\partial F_1}{\partial y_n} \\ \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial F_n}{\partial y_1} & \dots & \frac{\partial F_n}{\partial y_n} \end{vmatrix},$$

вычисленный в стационарной точке  $y_0(p_1)$ , имеет одно нулевое собственное число,  $\lambda_1(p_1)=0$ , а остальные собственные числа  $\lambda_i(p_1) \neq 0, i=2, \dots, n$ .

Бифуркация Андронова-Хопфа на бифуркационной диаграмме отображается точкой, в которой при соответствующем бифуркационном значении параметра  $p_1$ , устойчивое стационарное состояние теряет устойчивость и рождается устойчивый предельный цикл (Рис.1.13б), что означает, что вместо стационарного поведения, система демонстрирует колебательное поведение. При этом амплитуда колебаний растет по мере удаления вправо от точки бифуркации, а частота колебаний сохраняется. Рождение устойчивого предельного цикла происходит, когда якобиан системы, вычисленный в стационарной точке, имеет пару чисто мнимых комплексно-сопряженных собственных чисел ( $\lambda_{1,2}(p_1)=\pm i\omega$ ), а остальные собственные числа  $\lambda_i(p_1)<0, i=3, \dots, n$  [Кузнецов, 1995].

Бифуркации Андронова-Хопфа могут быть субкритическими или суперкритическими, что определяется знаком максимального показателя Ляпунова [Seydel, 2009]. Вычисление этого показателя для систем дифференциальных уравнений сводится к анализу систем уравнений в вариациях [Кузнецов, 1995]

$$\frac{dY(t)}{dt} = A(t)Y(t),$$

где  $Y(t)=y(t)-y_0(t)$  – малое возмущение,  $y_0(t)$  – решение системы,  $A(t)=J(p_1, t)$  – матрица линеаризации в окрестности решения  $y_0(t)$ .

В случае, если решение  $y_0(t)$  является периодическим, то есть  $y_0(t) = y_0(t+T)$ , его устойчивость определяется значениями мультипликаторов предельного цикла, то есть собственными значениями периодической матрицы монодромии  $A(t)$ , описывающей эволюцию малого возмущения за период  $T$ :  $y(t_0+T)=A(t)y_0(t)$  [Seydel, 2009]. Отметим, что для периодического решения один из мультипликаторов цикла всегда равен 1 ( $\mu_1=1$ ).

Суперкритическая бифуркация Андронова–Хопфа связана с потерей устойчивости стационарного состояния системы в результате изменения ее бифуркационного параметра и возникновением устойчивого периодического решения малой амплитуды (мягкое возбуждение), а устойчивость такого решения связана с тем, что остальные (кроме  $\mu_1=1$ ) мультипликаторы  $|\mu_i| < 1$  [Seydel, 2009].

В случае субкритической бифуркации Андронова–Хопфа исчезает неустойчивый предельный цикл, который влипает в устойчивое стационарное состояние, в силу чего это состояние теряет устойчивость и ведет к появлению устойчивого периодического решения большой амплитуды (жесткое возбуждение). Неустойчивость предельного цикла и субкритическая бифуркация Андронова–Хопфа, соответственно, определяются значениями всех мультипликаторов  $|\mu_i| > 1$  (кроме  $\mu_1=1$ ) [Seydel, 2009].

Связь мультипликаторов цикла с показателями Ляпунова задается отношением

$$\lambda_i = (\ln(\mu_i))/T,$$

в силу чего при  $\mu_i=1$  значения  $\lambda_i = 0$  и при  $\mu_i < 1$  значения  $\lambda_i < 0$ , таким образом, для устойчивого предельного цикла максимальный показатель Ляпунова равен нулю, а для неустойчивого – имеет положительное значение [Seydel, 2009].

В случае бифуркации тора предельный цикл меняет свою устойчивость, и вместо него появляется инвариантный тор, устойчивость которого такая же, что и устойчивость породившего его предельного цикла [Кузнецов, 1995]. Бифуркация тора соответствует смене режима периодических колебаний на режим квазипериодических колебаний. Квазипериодичность с колебаниями  $k$  различных частот связана с наличием в спектре показателей Ляпунова  $k$  нулевых показателей, в то время как остальные  $\lambda_i < 0$  [Seydel, 2009].

При бифуркации удвоения периода значение мультипликатора  $\mu_1 = -1$ , при этом на смену устойчивому периодическому решению периода  $T$  рождается предельный цикл удвоенного периода:  $T_1 \sim 2T$  [Seydel, 2009].

## 1.8. Исследование изменения паттернов импульсной активности модели

### мембраны ноцицептивного нейрона

#### 1.8.1 Модель мембраны ноцицептивного нейрона

Основной вклад в генерацию импульсной активности, возникающей в ноцицептивных нейронах дорсальных ганглиев млекопитающих, вносят натриевые токи, задержанный калиевый ( $I_K$ ) ток и ток утечки ( $I_L$ ) [Kovalsky et al., 2009]. Среди множества натриевых токов выделяют быстро активирующийся и быстро инактивирующийся тетродотоксин-чувствительный натриевый ( $I_{Naf}$ ), промежуточный, быстро активирующийся и медленнее инактивирующийся натриевый ( $I_{Nal}$ ), и медленный (еще медленнее инактивирующийся) тетродотоксин-устойчивый натриевый ( $I_{Nas}$ ), генерируемые Nav1.1, Nav1.7 и Nav1.8 каналами, соответственно [Elliott, Elliott, 1993]. На основании этих фактов модель мембраны ноцицептивного нейрона может быть описана следующей системой уравнений:

$$\frac{dE}{dt} = (I - I_{Naf}(m, h, E) - I_{Nal}(b, E) - I_K(n, E) - I_L(E) - I_{Nas}(s, r, E)) / c_m,$$
$$\frac{dx}{dt} = (x_\infty(E) - x) / \tau_x(E), \quad x = m, h, n, b, s, r$$

где  $E$  - величина мембранного потенциала,  $I$  - величина стимулирующего тока.

Ионные токи могут быть определены выражениями:

$$I_{Naf} = g_{Na} m^3 h (E - E_{Na}),$$
$$I_{Nal}(b, E) = g_{Nal} m_{\infty}(E) b (E - E_{Na}),$$
$$I_K(n, E) = g_K n (E - E_K)$$
$$I_L(E) = g_L (E - E_L),$$
$$I_{Nas}(s, r, E) = g_{Nas} s^3 r (E - E_{Na}),$$

где переменные  $m, h, n, b, s, r$  описывают воротные характеристики процессов активации и инактивации ионных каналов, константы  $c_m = 1 \mu\text{Ф}/\text{см}^2$ ;  $g_{Nal} = 27 \text{ мС}/\text{см}^2$ ,  $g_K = 1.5 \text{ мС}/\text{см}^2$ ,  $g_L = 1.4 \text{ мС}/\text{см}^2$ ,  $g_{Nas} = 5 \text{ мС}/\text{см}^2$  определяют емкость мембраны, максимальные проводимости каналов промежуточного натриевого и задержанного калиевого токов и каналов утечки, а  $E_{Na} = 62 \text{ мВ}$ ,  $E_K = -94 \text{ мВ}$ ,  $E_L = -77 \text{ мВ}$  - равновесные потенциалы для  $Na^+$ ,  $K^+$  ионов и ионов утечки. Эти значения соответствуют величине диаметра клетки 20 мкм.

Потенциал-зависимые стационарные и динамические характеристики воротных процессов всех каналов, кроме медленных натриевых каналов Nav1.8, детально описаны в работе [Kovalsky et al., 2009]:

$$\begin{aligned}
m_{\infty} &= 1./ (1. + \exp(-(34.1 + E)/9.1)), \\
h_{\infty} &= 1./ (1. + \exp((56.4 + E)/7.2)), \\
m_{i_{\infty}} &= 1./ (1. + \exp(-(25.3 + E)/9.1)), \\
b_{\infty} &= 1./ (1. + \exp((72.5 + E)/8)), \\
n_{\infty} &= 1./ (1. + \exp(-9.2 + E)/16)).
\end{aligned}$$

Постоянные времени воротных процессов могут быть определены выражениями:

$$\begin{aligned}
\tau_m &= 0.01 + 0.11 \exp(-0.5(((E + 28.7)/25.5)^2)), \\
\tau_h &= 0.24 + 1.63 \exp(-0.5(((E + 61.9)/15.3)^2)), \\
\tau_{m_i} &= 0, \\
\tau_b &= 0.22 \exp(-0.07E), \\
\tau_n &= -23. + 69.4 \exp(-0.01E).
\end{aligned}$$

Графики этих функции представлены на рис 1.14. Отметим, что активация задержанного калиевого тока является самым медленным из рассматриваемых процессов, так как ее постоянная времени в 5 раз превышает постоянную времени инактивации промежуточного натриевого тока и в 100 раз - постоянную времени инактивации быстрого натриевого тока, а также почти в 1000 раз - постоянную времени его активации.

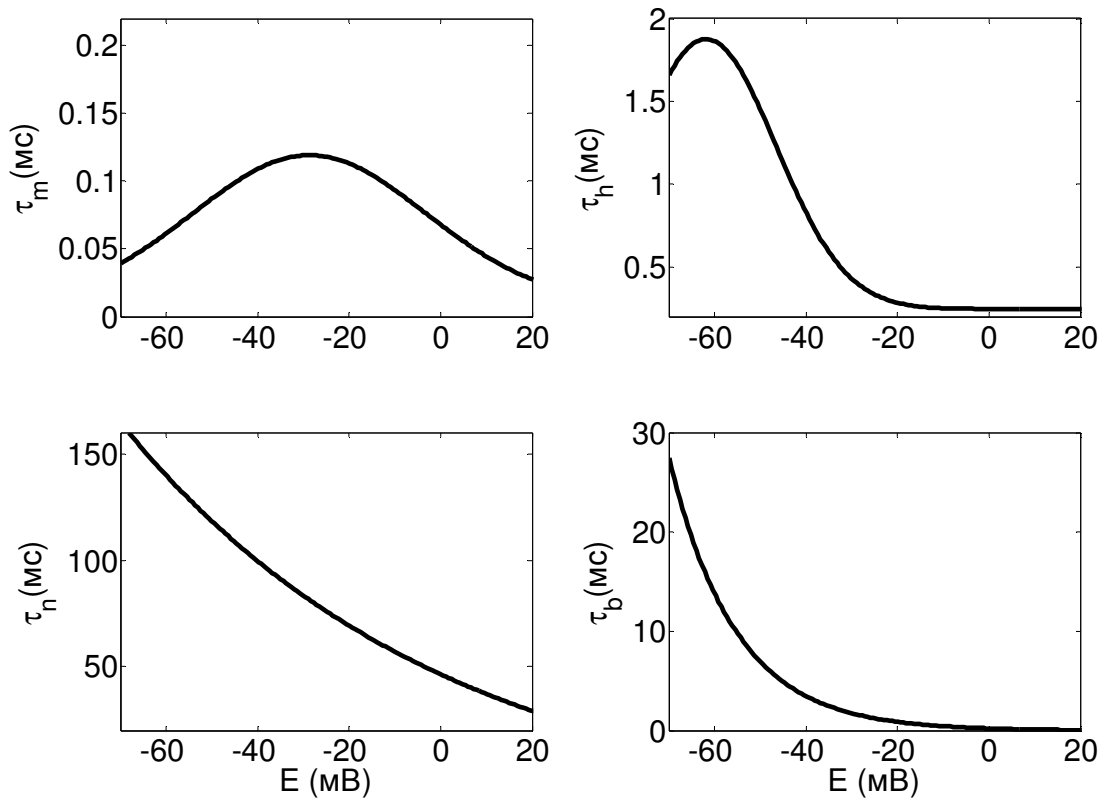


Рис. 1.14 Постоянные времени активации и инактивации быстрого и промежуточного натриевых токов, а также активации задержанного калиевого тока.

## 1.8.2. Определение параметров активационных и инактивационных воротных структур медленных натриевых каналов

Процессы активация и инактивации медленных тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов  $Na_v1.8$  могут быть описаны функциями:

$$\begin{aligned} x_{\infty}(E) &= \alpha_x(E) / (\alpha_x(E) + \beta_x(E)), \\ \tau_x(E) &= 1 / (\alpha_x(E) + \beta_x(E)), \quad x = s, r \end{aligned}$$

Характеристики медленных натриевых токов тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов  $Na_v1.8$  были получены в лаборатории физиологии возбудимых мембран методом локальной фиксации потенциала в условиях регистрации активности целой клетки [Hamill et al., 1981] на диссоциированных нейронах спинальных ганглиев крыс. Исключение из вне- и внутриклеточного раствора ионов калия и наличие ионов фтора во внутриклеточном растворе обеспечивало устранение калиевых и кальциевых токов [Kostyuk et al., 1981]. Быстрые тетродотоксин-чувствительные натриевые каналы были блокированы ионами тетродотоксина во внеклеточном растворе.

Для нахождения параметров потенциал-зависимых функций  $\alpha_s(E)$ ,  $\beta_s(E)$ ,  $\alpha_r(E)$ ,  $\beta_r(E)$ , обеспечивающих наилучшее соответствие экспериментально полученным семействам натриевых медленных токов (Рис.1.15а, б и Рис. 1.16а, б), был использован многопараметрический метод наименьших квадратов [Линник, 1962]. Минимизация функционала осуществлялась методом градиентного спуска [Гилл и др., 2007].

Сначала этим методом на основании формул

$$\begin{aligned} G(E, t) &= g_{\max} s^3(E, t) r(E, t), \\ s(E, t) &= s_{\infty}(E) (1 - \exp(-t / \tau_s(E))), \\ r(E, t) &= r_{\infty}(E) + (1 - r_{\infty}(E)) \exp(-t / \tau_r(E)), \end{aligned}$$

где  $G(E, t) = I_{Na_s}(E, t) / (E - E_{Na})$ ,

были найдены зависимости  $s_{\infty}(E)$ ,  $r_{\infty}(E)$ ,  $\tau_s(E)$ ,  $\tau_r(E)$  (Рис.1.15в, г и Рис.1.16в, г).

Далее определялись значения параметров  $a_i$ ,  $b_i$ ,  $i=1, \dots, 4$ , при которых получалась наилучшая аппроксимация следующих функций:

$$\begin{aligned} \tau_s(E) &= 1 / (e^{a_1 E + b_1} + e^{a_2 E + b_2}), & s_{\infty}(E) &= e^{a_1 E + b_1} / (e^{a_1 E + b_1} + e^{a_2 E + b_2}), \\ \tau_r(E) &= 1 / (e^{a_3 E + b_3} + e^{a_4 E + b_4}), & r_{\infty}(E) &= e^{a_3 E + b_3} / (e^{a_3 E + b_3} + e^{a_4 E + b_4}). \end{aligned}$$

Найденные усредненные значения приведены в работе [Дик и др., 2015а]:

$$\begin{aligned} a_1 &= 0.043 \pm 0.002, \quad b_1 = -2.22 \pm 0.11, \quad a_2 = -0.048 \pm 0.003, \quad b_2 = -4.33 \pm 0.23, \\ a_3 &= -0.032 \pm 0.002, \quad b_3 = -6.41 \pm 0.41, \quad a_4 = 0.056 \pm 0.005, \quad b_4 = -5.62 \pm 0.31. \end{aligned}$$

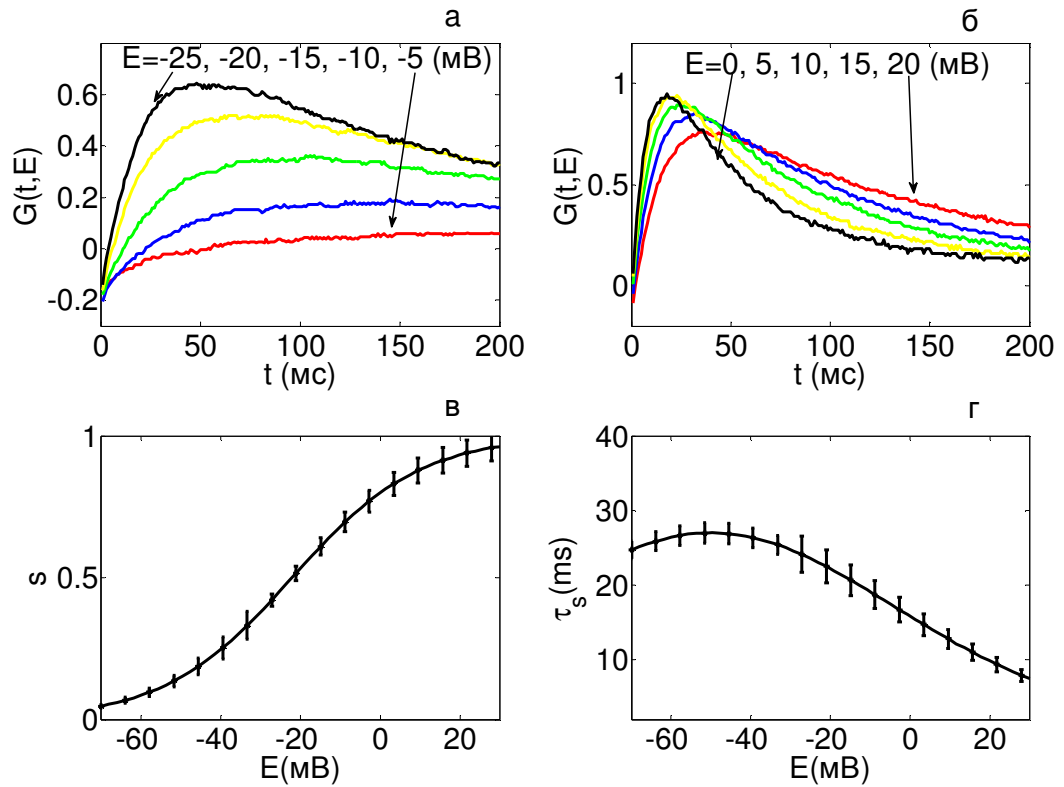


Рис. 1.15 Экспериментальные зависимости  $G(t, E)$  и кривые  $s_{\infty}(E)$  и  $\tau_s(E)$  для процесса активации медленного тетродотоксин-устойчивого натриевого канала  $Na_v1.8$ , найденные многопараметрическим методом наименьших квадратов.

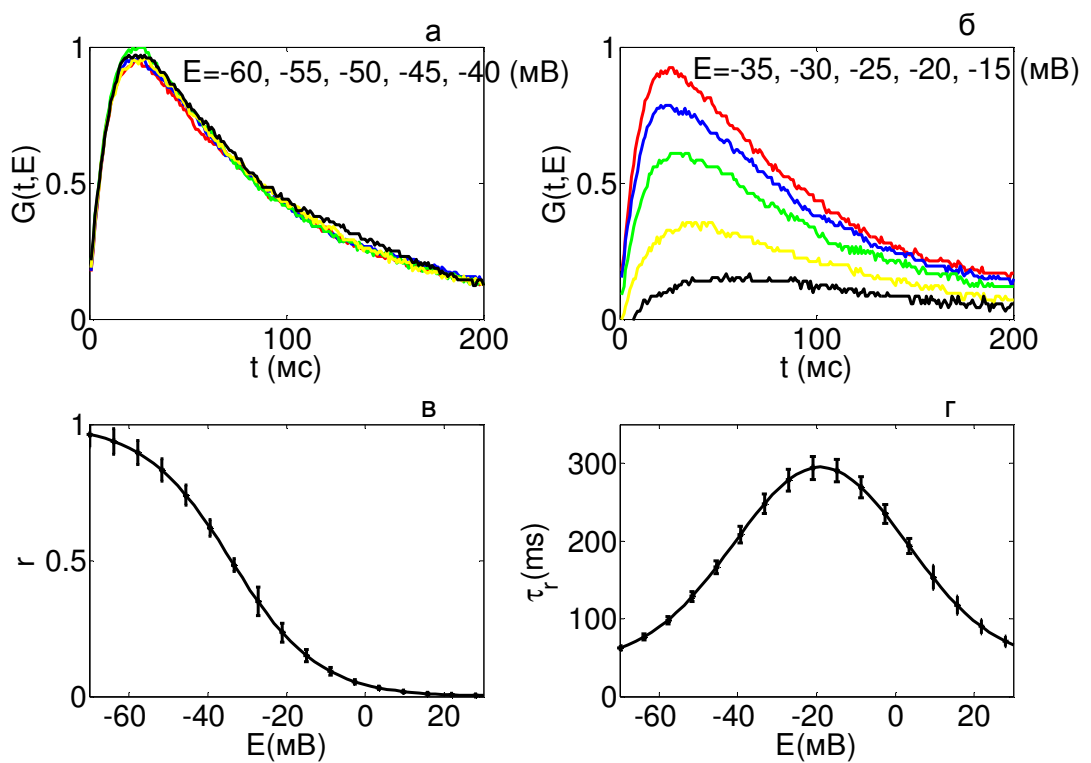


Рис.1.16 Экспериментальные зависимости  $G(t, E)$  и кривые  $r_{\infty}(E)$  и  $\tau_r(E)$  для процесса инактивации медленного тетродотоксин-устойчивого натриевого канала  $Na_v1.8$ .

Таким образом, потенциал-зависимые функции для активационной воротной системы  $N_{AV}1.8$  каналов имеют вид:

$$\alpha_s = \exp(a_1 E + b_1) = \exp(0.043E - 2.22),$$

$$\beta_s = \exp(a_2 E + b_2) = \exp(-0.048E - 4.33)$$

На основании полученных зависимостей  $\alpha_s$ ,  $\beta_s$  далее определялась величина эффективного заряда активационной воротной системы исследуемых натриевых каналов.

### 1.8.3. Вычисление эффективного заряда активационной воротной структуры медленных натриевых каналов

Отношение скоростей перехода воротной структуры между открытым и закрытым состояниями записывается в виде

$$\alpha_x / \beta_x = x_\infty(E) / (1 - x_\infty(E)).$$

Это отношение определяет отношение числа ионных каналов, находящихся в открытом состоянии ( $N_0$ ) в данный момент времени, к числу каналов в закрытом состоянии ( $N_C$ ), и связано с работой  $W$  электрического поля по перемещению заряда  $q$  от внутренней поверхности мембраны к внешней [Hodgkin et al., 1952]:

$$N_o / N_c = x_\infty(E) / (1 - x_\infty(E)) = \exp(W / kT) = \exp(Z_{eff} \bar{e} (E - \bar{E}) / kT),$$

где  $q = Z_{eff} \bar{e}$  - величина заряда, определяющего конформационное изменение активационной воротной структуры во время переноса заряда через мембрану,  $\bar{e}$  - абсолютная величина заряда электрона,  $Z_{eff}$  - эффективный заряд активационной воротной структуры (в единицах заряда электрона),  $k$  - постоянная Больцмана,  $T$  - абсолютная температура и  $\bar{E}$  - мембранный потенциал, при котором  $N_0 = N_C$ .

Так как при  $E = \bar{E}$  выполняется соотношение  $\alpha_s = \beta_s$ , то величина эффективного заряда активационной воротной структуры может быть вычислена следующим образом

$$Z_{eff} = (3kT / e)(a_1 - a_2),$$

где коэффициент 3 учитывает тот факт, что медленные натриевые каналы описываются трехбарьерной моделью ( $s^3$ ) с одним открытым и тремя закрытыми состояниями, а переход канала из закрытого состояния в открытое определяется последовательностью переходов:

$$\text{закрытое} \rightarrow \text{закрытое} \rightarrow \text{закрытое} \rightarrow \text{открытое}.$$

Рассчитанная величина эффективного заряда составляет  $Z_{eff} = 6.9 \pm 0.3$  [Дик и др., 2015b].

#### 1. 8. 4. Разделение пространства параметров модели на области качественно различных решений

Примеры колебаний модели ноцицептивного нейрона при различных значениях ее параметров показаны на Рис. 1.17. Численные решения системы дифференциальных уравнений находились методом Рунге-Кутты четвертого порядка, модифицированным алгоритмом Гира с выбором переменного шага интегрирования.

Для установления связей между типом устойчивого решения исследуемой модели, описывающей импульсную активность в ноцицептивных нейронах, значениями ее параметров и величиной внешнего стимула необходимо найти границу, разделяющую множество значений параметров модели на области качественно различных типов устойчивых решений (стационарных состояний, в которых колебания отсутствуют или являются затухающими, и устойчивых периодических решений, при которых наблюдается периодическая импульсация) [Bedrov et al. 1992; Dick et al., 1995; Fukai et al. 2000; Chizhov, 2014; Smirnova et al., 2018]. Для построения этой границы, как правило, применяются методы бифуркационного анализа [Kuznetsov, 1995] и пакеты программ типа XPPAUT [Ermentrout, 2000], MATCONT [Dhooge et al., 2006] или AUTO [Doedel and Oldeman, 2012]. Используются также алгоритмы, позволяющие, на основании методов бифуркационного анализа, получить аналитические решения для построения границ областей [Bedrov et al., 1995; Bedrov et al., 2000].

Система, задающая импульсную активность ноцицептивного нейрона, имеет различные типы периодических решений: быстрые и медленные ритмические разряды (Рис. 1.17 ж, з), а также колебания в виде пачечной активности с различной длительностью пачек и числом спайков в пределах одной пачки (Рис. 1.17 а – е).

Так как в режиме пачечной активности переходы между активной фазой, в которой наблюдаются пачечные разряды и фазой их отсутствия, связаны с взаимодействием быстрых и медленных колебаний мембранного потенциала, то для нахождения границы области пачечной активности, как правило, применяется разложение исходной системы на две подсистемы: медленную и быструю [Guckenheimer et al. 1997]. В рамках такого подхода возникновение быстрой компоненты пачечного разряда рассматривается как результат бифуркации быстрой подсистемы при изменении значений медленных переменных, которые выполняют роль бифуркационных параметров [Rinzel and Lee, 1986]. Эти параметры являются фазовыми координатами медленной подсистемы, а начало и конец пачечного разряда определяется прохождением траектории периодического решения быстрой подсистемы через бифуркационные значения параметров медленной подсистемы [Rinzel and Lee, 1986].



Возможность разложения исходной системы на медленную и быструю подсистемы основана на том, что система имеет переменные, характеризующиеся различными постоянными времени, и эти переменные, соответственно, можно разделить на быстрые и медленные. Как указывалось выше, в рассматриваемой системе задержанный калиевый и медленный натриевый токи имеют постоянные времени ( $\tau_n$  и  $\tau_r$ ), значительно превышающие эти величины для других токов (Рис. 1.14 - Рис. 1.16). Это позволяет в качестве быстрой подсистемы рассматривать систему

$$\frac{dE}{dt} = (I - I_{Naf}(m, h, E) - I_{Nat}(b, E) - I_K(n, E) - I_L(E) - I_{Nas}(s, r, E)) / c_m,$$

$$\frac{dx}{dt} = (x_\infty(E) - x) / \tau_x(E), \quad x = m, h, b, s,$$

в которой  $n$  и  $r$  являются медленно меняющимися бифуркационными параметрами.

В таком случае медленная подсистема может быть записана в виде

$$I - I_{Naf}(m, h, E) - I_{Nat}(b, E) - I_K(n, E) - I_L(E) - I_{Nas}(s, r, E) = 0,$$

$$\frac{dx}{dt} = (x_\infty(E) - x) / \tau_x(E), \quad x = n, r.$$

При разложении исходной системы на медленную и быструю подсистемы начало активной фазы пачечного разряда соответствует потере устойчивости стационарного состояния быстрой подсистемы, а окончание активной фазы соответствует потере устойчивости предельного цикла быстрой подсистемы [Guckenheimer and Holmes, 1983]. Таким образом, для выяснения механизмов возникновения пачечной активности в модели ноцицептивного нейрона необходимо построение бифуркационных диаграмм быстрой подсистемы. Для анализа изменений, происходящих в паттернах импульсной активности ноцицепторов при возникновении антиноцицептивного ответа, необходимо исследовать соотношения между типом устойчивого решения исследуемой модели, описывающей импульсную активность в ноцицептивных нейронах, значениями ее параметров и величиной внешнего стимула до и после изменения параметров модели, соответствующего модификации параметров ионных каналов под действием анальгезирующего вещества. Бифуркационный анализ модели мембраны ноцицептивного нейрона подробно рассмотрен в главе 4.

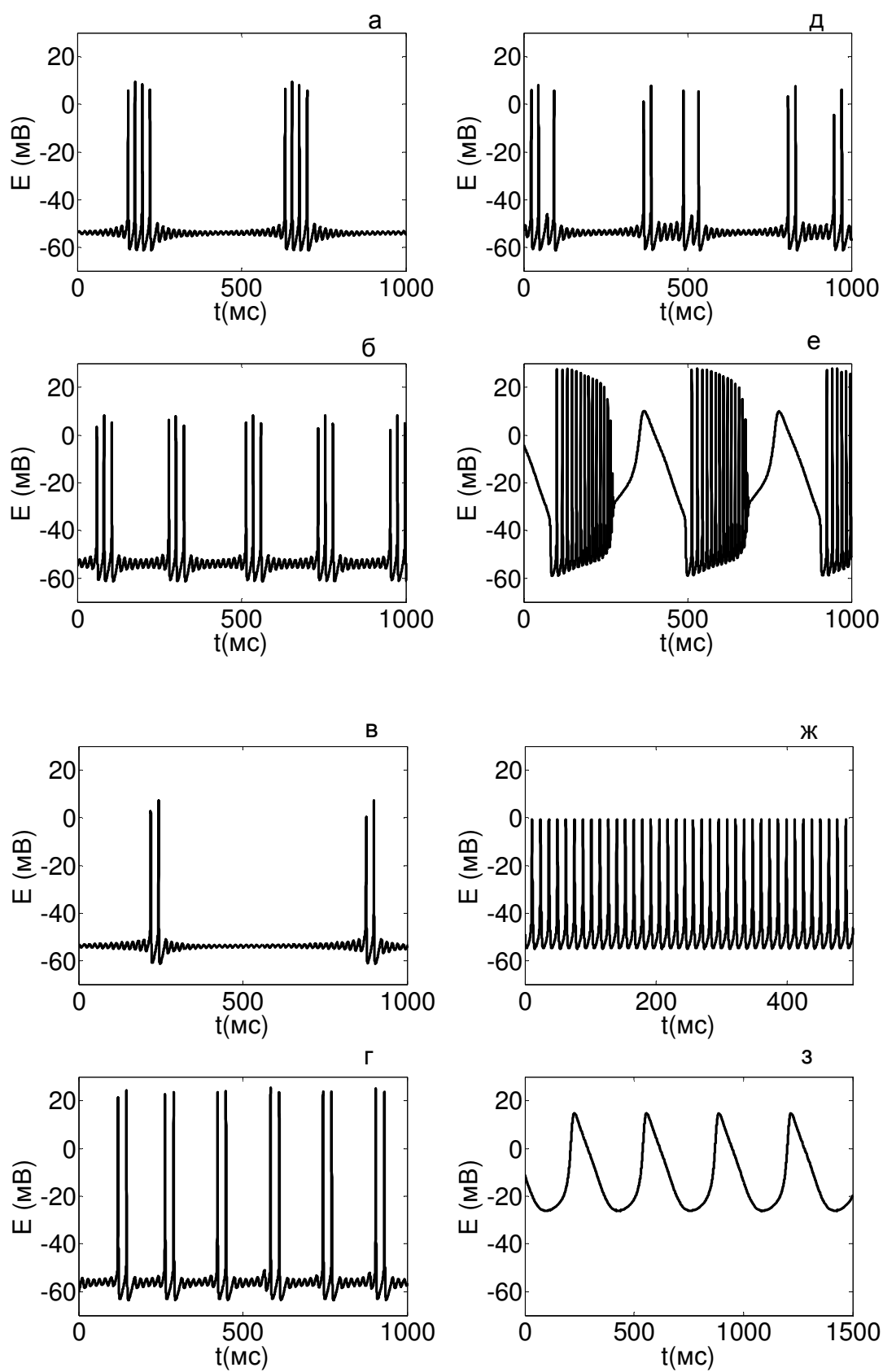


Рис. 1.17. Примеры колебаний модели ноцицептивного нейрона при различных значениях параметров  $g_{Na}$ ,  $g_{NaS}$  и  $I$ .

## **Глава 2. МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ ПАТТЕРНОВ ЭЭГ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

### **2.1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

#### **2.1.1. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека**

Электрическая активность мозга, регистрируемая в виде электроэнцефалограммы, относится к колебательным процессам, проявляющим выраженную вариабельность и нестационарность и обладающим свойствами хаотичной и фрактальной динамики [Nurujjaman et al., 2009; Watters et al., 2004; Acharya et al., 2005]. При этом в некоторых работах паттерны ЭЭГ рассматриваются как монофракталы, т.е. описываются одним показателем скейлинга (масштаба) - фрактальной размерностью или экспонентой Херста, которая определяет повторяемость статистических характеристик при изменении масштаба. Именно такое описание встречается в работах, в которых анализируются изменения в ЭЭГ, происходящие при прослушивании классической или рок-музыки [Natarajan et al., 2004], или в которых оцениваются различия в ЭЭГ мозга здорового человека и больного эпилепсией [Natarajan et al., 2009; Indiradev et al., 2009; Polychronaki et al., 2010].

В других работах, напротив, показано, что в силу парадоксального сочетания кратковременной декорреляции в паттернах ЭЭГ, вызванных их зашумленностью, и долговременной корреляции, связанной с их фрактальной структурой, паттерны ЭЭГ могут иметь участки с различными локальными свойствами скейлинга, то есть быть мультифрактальными, а степень мультифрактальности будет определяться не одной фрактальной размерностью или экспонентой Херста, а распределением фрактальных размерностей или локальных экспонент Гельдера [Popivanov et al., 2006; Cardo et al., 2007; Bullmore et al., 2009]. Мультифрактальность здорового мозга обнаружена в ЭЭГ, записанных во время выполнения сложных зрительно - двигательных задач [Popivanov et al., 2006; Wink et al., 2008], а также во время различных фаз сна [Qianli et al., 2006]. Мультифрактальная динамика электрической активности мозга наблюдается и при его эпилептическом повреждении [Song et al., 2005].

Таким образом, в литературе обсуждается как монофрактальность, так и мультифрактальность нелинейной динамики ЭЭГ, а вопрос о мультифрактальных особенностях ЭЭГ и их применимости в нейрофизиологических исследованиях различных состояний мозга остается открытым.

В связи с тем, что электрическая активность головного мозга есть отражение сложного взаимодействия корково-подкорковых взаимоотношений, синхронизирующих и десинхронизирующих процессов [Duffy et al., 1994; Гриндель, Сазонова, 2001; Раевский, 2010; Kropotov, 2009; Kropotov, Ponomarev, 2015; Sitnikova et al., 2015; Sitnikova et al., 2016; Grin-Yatsenko et al., 2017], любые изменения в деятельности центральной нервной системы могут приводить к различного рода нарушениям этого взаимодействия. Это, в свою очередь, может приводить к изменению функционального состояния центральной нервной системы, то есть изменению ее возбудимости и лабильности [Зимкина, 1978; Данилова, 1992; Илюхина, 2005, Раевский, 2010]. Сравнительный анализ мультифрактальных характеристик ЭЭГ здорового человека и человека с нарушением функционального состояния ЦНС позволит определить механизмы, лежащие в основе изменений динамической сложности паттернов ЭЭГ и обусловленные этими нарушениями.

### 2.1.2. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при эпилептическом повреждении мозга

При анализе паттернов ЭЭГ при органическом повреждении мозга, связанном с наличием эпилептических локусов, возникает вопрос о возможности предсказания эпилептических приступов для их медикаментозного купирования. Несмотря на значительные успехи в исследованиях нелинейной динамики эпилептических паттернов ЭЭГ [Le van Quyen et al., 2001a; Litt and Echauz, 2002; Litt and Lehnertz, 2002; Lehnertz et al., 2001, 2003; Iasemidis, 2003; Latka et al., 2003; Rosso et al., 2003; Le van Quyen, 2005; Sitnikova et al., 2009], продолжают споры вокруг монофрактальности [Nurujjaman et al., 2009; Polychronaki et al., 2010] или мультифрактальности [Song et al., 2005; Cardo et al., 2007] этих паттернов и возможности заранее предсказывать эпилептический приступ по изменению степени фрактальности паттерна. Перспективность таких исследований имеет большое практическое значение для клиники, и обусловлена еще и с тем, что в работе [Le van Quyen et al., 2001b] впервые была показана возможность использования для этой цели не интракраниальных записей, как это делалось ранее, а ЭЭГ, регистрируемой с поверхности головы. На основе построения фазовых портретов для временных рядов, состоящих из последовательных значений интервалов между пересечениями нуля, и определения различий в структуре этих портретов для интервалов в начале записи ЭЭГ и по мере приближения к приступу, была показана возможность выделения преиктального состояния за несколько минут до начала клинических проявлений эпилептического приступа как по интракраниальной ЭЭГ, так и по ЭЭГ, регистрируемой с поверхности головы [Le van Quyen et al., 2003].

Различными авторами [Lehnertz 1998, Le van Quyen et al., 2003; Van Drongelen et al., 2003; Mormann et al., 2005] были предложены алгоритмы распознавания приближающихся пароксизмальных разрядов в ЭЭГ на основе вычисления таких параметров нелинейных временных рядов, как корреляционная размерность и ляпуновские экспоненты. Однако последующие работы показали снижение возможности таких предсказаний вследствие чувствительности предложенных алгоритмов к амплитуде ЭЭГ и появления ложных предсказаний, а также необходимости статистического анализа на основе рандомизированных выборок исходной ЭЭГ записи [Andrzejak et al., 2003, Kreuz et al., 2004]. Поэтому исследования возможности использования фрактальных свойств паттернов для предсказания эпилептоформной активности остаются очень актуальными.

### 2.1.3 Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при нарушении функционального состояния мозга, связанном с тревожно-фобическими расстройствами

В настоящее время в связи с эмоциональными и информационными перегрузками отмечается неуклонный рост невротических заболеваний, среди которых в 44% случаев встречаются тревожно-фобические расстройства [Карвасарский, 2002]. Характерными симптомами при таких расстройствах являются повышенная тревожность, нарушение сна, различные фобии и психогенная боль (жалобы на абдоминальные, вертеброгенные и головные боли, не подтверждаемые медицинскими исследованиями).

Известно, что боль психогенной природы сопровождается нарушением функционального состояния мозга, которое проявляется в нарушении связей между корой и подкорковыми структурами на различных уровнях (таламическом, гипоталамическом или стволовом) [Святогор и др., 2000]. При этом клиницисты отмечают трудности в фармакотерапии таких нарушений [Bass, 2001]. Поэтому наряду с разработкой новых безопасных лекарственных препаратов в настоящее время актуальной является разработка психотерапевтических методик по преодолению болевых симптомов. В работах [Ishinova et al., 2009; Серов, 2002] отмечена положительная роль психорелаксационной методики для снятия боли.

Естественно, что разработка новых методик требует тщательной оценки эффективности их применения. Поскольку нарушения функционального состояния мозга, связанные с тревожно-фобическими расстройствами, сопровождаются нарушением структуры паттернов ЭЭГ [Святогор и др., 2000], методы анализа нелинейной динамики паттернов ЭЭГ в процессе психорелаксации могли бы позволить оценить количественные изменения, происходящие в паттернах ЭЭГ при успешной психорелаксации, приводящей к нормализации функционального

состояния мозга. Поэтому актуальными являются исследования изменений в степени мультифрактальности ЭЭГ во время предъявления болевого стимула и в процессе его устранения с помощью методики психорелаксации у здоровых лиц, а также сравнение этих изменений с изменениями, возникающими при психогенной боли и в процессе психорелаксации у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами.

#### 2.1.4. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при нарушении функционального состояния мозга, связанном с сосудистой патологией мозга

Выявление изменений в паттернах ЭЭГ, происходящих при нарушении функционального состояния мозга вследствие сосудистых заболеваний, часто является достаточно сложной задачей. Разнообразие форм паттернов ЭЭГ при нестационарной диффузной активности, возникающей в этих случаях, намного выше, чем в случаях тяжелых органических поражений мозга, приводящих к хорошо выявляемым очаговым нарушениям и пароксизмальным формам ЭЭГ [Жирмунская, 1996; Дубикайтис, Дубикайтис, 2003; Кропотов и др., 2013]. Именно отсутствие специфичности в паттернах ЭЭГ при диффузной активности существенно затрудняет ее анализ. В связи с этим наряду с анализом фоновых паттернов ЭЭГ, клиницисты используют анализ реактивных паттернов с использованием функциональной нагрузки, например, ритмической фотостимуляции. Ритмические световые раздражения могут вызвать ответы в проекционной зрительной коре в виде отдельных затылочных спайков или перестройку электрической активности мозга в соответствии с частотой, равной или кратной частоте подаваемых вспышек (феномен усвоения ритма световых импульсов) [Гусельников и др., 1983; Гнездицкий, 2000; Федотчев и др., 2001]. При этом ответы на ритмическую фотостимуляцию в виде воспроизведения или отвержения предложенного ритма связаны с уровнем нервной возбудимости [Федотчев и др., 2006]. У здоровых людей наблюдается относительно слабая реакция усвоения ритма световых импульсов в диапазоне от 8 до 20 Гц, то есть в полосе собственных частот ЭЭГ, однако, отсутствие усвоения ритма не считается отклонением от нормы [Chatrian et al. 1974; Tyler et al., 1978]. Критерием патологии при оценке реакции фотостимуляции считается расширение диапазона усвоения ритма в сторону как более низких (< 8 Гц), так и более высоких (> 20 Гц) частот [Поворинский и др., 1987; Федотчев и др., 2000; Святогор и др., 2014].

При анализе реакции на фотостимуляцию основное внимание обычно уделяется выявлению фотопароксизмальных паттернов с низкими частотами, что указывает, как правило, на патологические изменения функционального состояния нервной системы [Jin et al., 2000; Siniatchkin et al., 2007]. Возникновение паттернов в диапазоне бета частот может также

указывать на нарушения функционального состояния [Coull et al., 1978]. Отмечается также, что сниженный или, наоборот, гиперсинхронизированный альфа-ритм может отражать некоторые функциональные изменения [Beydoun et al., 1998].

Значительное внимание в настоящее время уделяется диагностике изменений в возбудимости коры в ответ на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию [Aydin-Abidin et al., 2006]. Однако получены противоречивые данные о таких изменениях и влиянии серии стимулов разной длительности и частоты [Aydin-Abidin et al., 2006, Fitzgerald et al., 2007]. Показано также отсутствие значительных изменений в возбудимости коры при различных условиях стимуляции [Fitzgerald et al., 2007].

Выраженность реакции мозга на ритмическую фотостимуляцию определяется несколькими факторами: 1) состоянием специфических проводящих путей от сетчатки глаза через таламические ядра в кору; 2) возбудимостью и лабильностью корковых нейронов [Tyler et al., 1978; Данилова, 1992; Федотчев и др., 2004; Святогор и др., 2014].

Анализ нелинейной динамики паттернов ЭЭГ при воздействии ритмической фотостимуляции при нарушениях деятельности центральной нервной системы функционального генеза (цереброваскулярные нарушения, вегетативные дисфункции, вазомоторная головная боль) может иметь большое значение для клинической практики. Это связано, прежде всего, с тем, что в развитии этих нарушений огромную роль играют широко распространенные провоцирующие факторы, такие как стресс, курение, ожирение, повышенные уровни глюкозы и кровяного давления. Количественное определение степени нейрональной возбудимости на основании реакции мозга на ритмическую фотостимуляцию для лиц с нарушениями функционального состояния, связанными с сосудистой патологией мозга, позволили бы избежать в процессе терапии назначения препаратов, имеющих побочный эффект гиперактивации нервной системы. Для этого необходима разработка математического обеспечения, позволяющего анализировать нелинейную динамику фоновых и реактивных паттернов ЭЭГ и находить количественные показатели, определяющие возможности здорового и больного мозга воспроизводить внешний ритм различных частот.

#### 2.1.5. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при нарушении сердечного ритма

Как известно, в связи со старением населения постоянно увеличивается число людей с нарушениями сердечного ритма, в частности, возрастает риск возникновения мерцательной аритмии [Lloyd-Jones et al., 2004]. Нарушения гемодинамики и тромбоэмболические осложнения, связанные с хронической мерцательной аритмией (фибрилляцией предсердий

постоянного типа) повышают риск возникновения ишемического инсульта и даже смерти [Benjamin, et al., 1998, Wattigney, et al., 2002, Narumiya, et al., 2003]. При пароксизмальной форме фибрилляции предсердий нарушение сердечного ритма может проходить самостоятельно или под действием лекарств, однако по мере прогрессирования заболевания возможен переход пароксизмальной формы в постоянную [Heeringa J., et al. 2006].

В соответствии с многочисленными наблюдениями, существует прямая связь между нарушением деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем [Kilander, et al., 1998, Mead and Keir, 2005, Mielke, et al., 2007]. При этом отмечается четкая зависимость степени снижения когнитивных функций ЦНС от времени существования нарушения сердечного ритма, то есть от постоянной или пароксизмальной форм фибрилляции предсердий [Park, et al., 2007, Knecht, et al., 2008, Santangeli, et al., 2012, Udompanich, et al., 2013]. Отмечается также, что фибрилляция предсердий увеличивает риск снижения когнитивных функций и развития деменции, независимо от клинически явного инсульта и базовой когнитивной функции [Drake, et al., 1989, Kwok, et al., 2011].

В связи с этим для пациентов с мерцательной аритмией важной является оценка функционального состояния не только сердечно-сосудистой системы, но и нервной системы. В то же время выявление изменений в паттернах электроэнцефалограммы при заболеваниях сердца, как и при сосудистых заболеваниях мозга, затруднено в силу отсутствия специфичности ЭЭГ у таких пациентов. В этих случаях использование функциональных нагрузок и количественная оценка функционального состояния нервной системы на основе анализа нелинейной динамики реактивных паттернов ЭЭГ у лиц с фибрилляцией предсердий пароксизмального и постоянного типа может помочь выявить степень патологических проявлений в ЦНС и оценить перестройку электрической активности мозга в соответствии с частотой, равной или кратной частоте световых импульсов.

## **2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

### **2.2.1. МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ ПАТТЕРНОВ ЭЭГ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МОЗГА**

Первая часть работы, отраженная в данной главе, посвящена выяснению механизмов, лежащих в основе изменений динамической сложности паттернов ЭЭГ при нарушениях функционального состояния мозга, связанных с эпилептическими повреждениями, и моделированию возможности автоматического выявления эпилептических разрядов на основе



вейвлетных и мультифрактальных характеристик паттернов ЭЭГ у человека больного симптоматической парциальной эпилепсией.

Отметим, что методы определения степени мультифрактальности, примененные к анализу ЭЭГ разными методами, дают противоречивые результаты. Так, в работах [Cardo, et al., 2007; Song, Lee, 2005] показано увеличение степени мультифрактальности во время эпилептического разряда при использовании метода поиска максимумов модулей вейвлет коэффициентов (*WTMM*) [Muzy, et al., 1993], в то время как, при применении метода мультифрактального анализа флуктуаций относительно тренда (*MDFA*) [Kantelhardt, 2002], подобные изменения не обнаруживались [Song, Lee, 2005]. В связи с этим было проведено сравнительное исследование изменений в вейвлетных спектрах и в степени мультифрактальности паттернов ЭЭГ больных парциальной симптоматической эпилепсией до, во время и после эпилептических разрядов, а также при открывании глаз и при гипервентиляции в периоды отсутствия эпилептических разрядов [Dick, Mochovikova, 2011; Dick, Svyatogor, 2012].

По данным клиницистов, в отличие от приступов генерализованной эпилепсии, простые парциальные приступы не всегда связаны с наличием визуально обнаруживаемых иктальных изменений в ЭЭГ, регистрируемой с поверхности головы [Devinsky, 1988]. В связи с этим автоматическое обнаружение прекурсоров эпилептических разрядов в случае парциальной эпилепсии может быть не связано с появлением в эпилептоформной активности четкой структуры комплекса ”спайк-медленная волна“ с гармониками фундаментальной частоты и тенденцией их уменьшения в конце эпилептического разряда, как это показано, например, для абсанс-эпилепсии [Sitnikova, et al., 2009; Sitnikova, et al., 2011; Hramov et al., 2015].

#### 2.2.1.1. Вейвлетные спектры паттернов ЭЭГ человека при эпилептическом повреждении мозга

Примеры паттернов ЭЭГ для различных экспериментальных условий (“закрытые” или “открытые глаза” и “гипервентиляция”), полученные для пациента, страдающего парциальной эпилепсией височной доли мозга приведены на Рис. 2.1. Открывание глаз или гипервентиляционная нагрузка приводят к небольшому увеличению амплитуды паттерна по сравнению с исходным состоянием закрытых глаз (Рис. 2.1 а).

Распределение энергии  $|W(a, t_0)|^2$  этих паттернов по частотам показывает наличие множества частот в диапазоне от 1 до 16 Гц с преимущественными максимумами в пределах от 2 до 8 Гц (Рис.2.1 б).

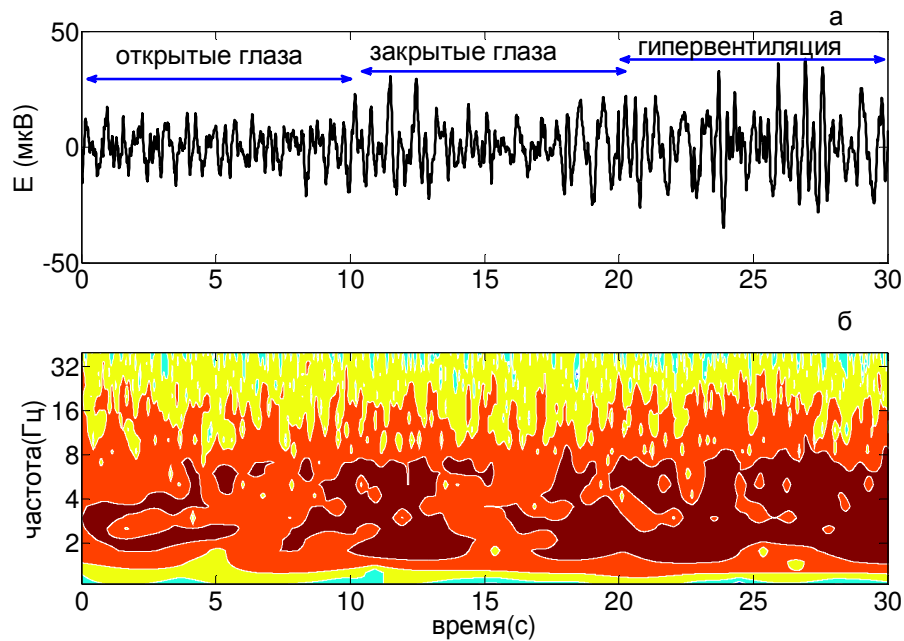


Рис. 2.1. Примеры паттернов ЭЭГ и распределений энергии  $|W(a, t_0)|^2$  вейвлетных спектров паттернов ЭЭГ пациента А с эпилептическим повреждением височной доли мозга для различных экспериментальных условий (“закрытые” или “открытые глаза” и “гипервентиляция”) (отведение Т4).

Примеры паттернов ЭЭГ и их локальных вейвлетных спектров, полученные для различных функциональных состояний (преиктальный, иктальный и постиктальный периоды) того же пациента представлены на Рис. 2.2. Иктальный период характеризуется значительным повышением амплитуды паттерна по сравнению с преиктальным и постиктальными периодами и преимущественную локализацию максимумов частот в диапазоне от 2 до 4 Гц.

Локальные спектры в преиктальный и иктальный периоды, приведенные на Рис. 2.3 и Рис. 2.4 для пациента А с правосторонней височной эпилепсией (отведение Т4) и для пациента В с левосторонней височной эпилепсией (отведение Т3), показывают изменения частотной структуры паттернов в процессе развития эпилептического разряда. Характерным прекурсором эпилептоформной активности в первом случае является появление в преиктальном периоде частот дельта-диапазона, что приводит к значительному вкладу частот этого диапазона в высокоамплитудные эпилептические разряды (Рис. 2.3). Во втором случае максимумы локальных вейвлетных спектров находятся в дельта- и тета-диапазонах в преиктальный период. Непосредственно перед началом эпилептических разрядов происходит вовлечение дополнительно частот альфа-диапазона, в силу чего эпилептоформная активность полиморфна по частоте (максимумы вейвлетных спектров локализуются как в дельта и тета, так и в альфа-диапазонах (Рис. 2.4).

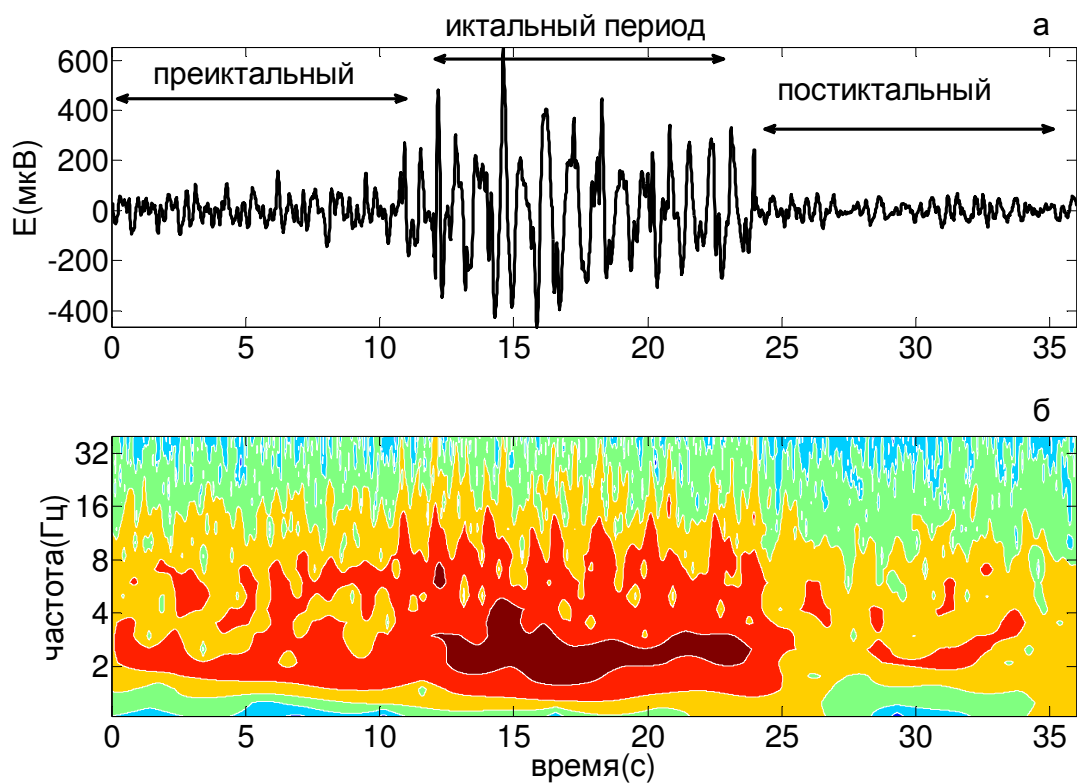


Рис. 2.2. Примеры паттернов ЭЭГ и распределений энергии  $|W(a, t_0)|^2$  вейвлетных спектров для различных функциональных состояний (преиктальный, иктальный и постиктальный периоды) того же пациента А с эпилептическим повреждением височной доли мозга (отведение Т4).

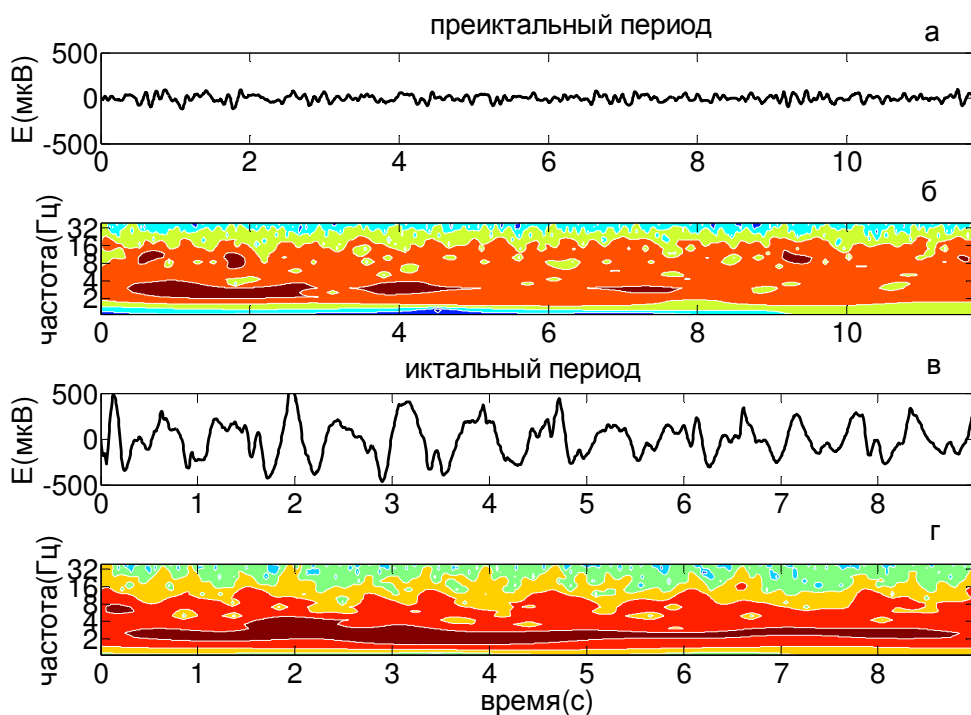


Рис. 2.3. Паттерны ЭЭГ и вейвлетные спектры для пациента А с эпилептическим повреждением височной доли мозга (отведение Т4).

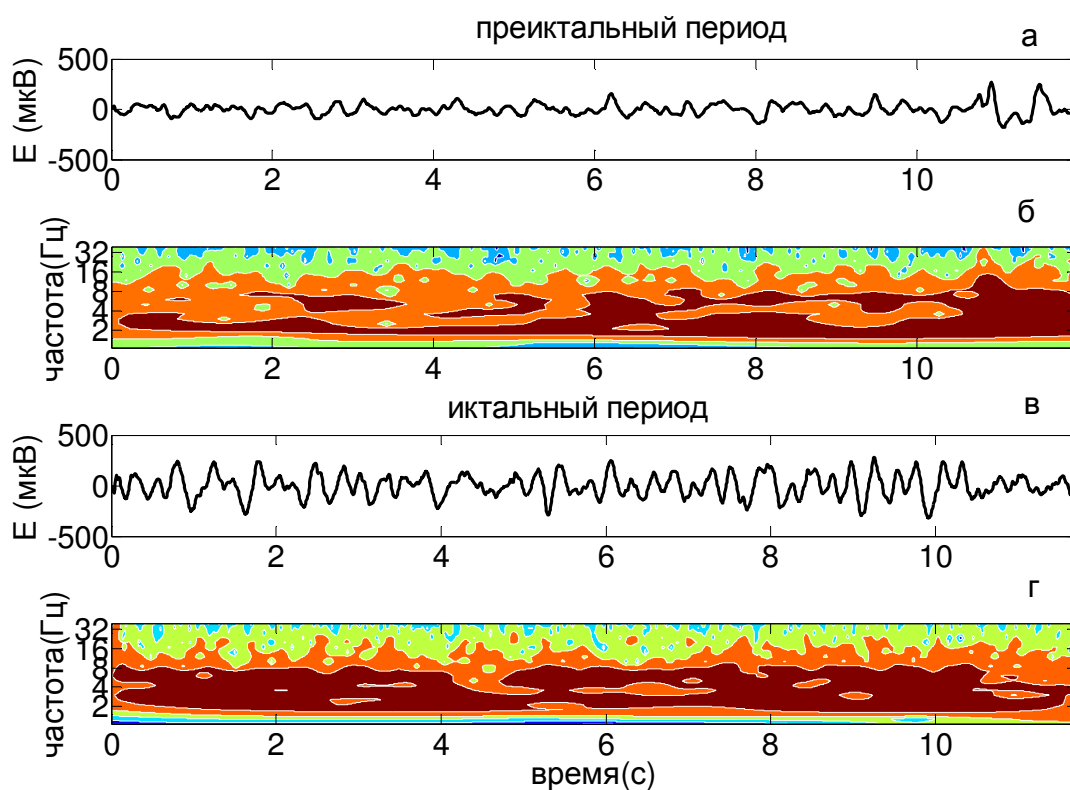


Рис. 2.4. Паттерны ЭЭГ и вейвлетные спектры для пациента *В* с эпилептическим повреждением височной доли мозга (отведение Т3).

Глобальные вейвлетные спектры паттернов ЭЭГ, полученные для различных функциональных состояний двух пациентов *А* и *В* представлены на Рис. 2.4. В преиктальный период, предшествующий эпилептическому разряду, энергия сигнала значительно возрастает, достигая в иктальный период максимального значения порядка

$E_{\max} = 1.2 \cdot 10^9$ , приблизительно в 100 раз превышающего значение, полученное в предшествующий преиктальный период ( $E_{\max} = 1.3 \cdot 10^7$ ). В постиктальный период величина  $E_{\max}$  уменьшается до значения  $E_{\max} = 1.3 \cdot 10^6$ , при этом ее значения в пре- и постиктальных периодах различаются в 10 раз (рис 2.5 а). Значения максимума глобальной энергии в преиктальный период превышает значения этого максимума в состояниях с открытыми глазами ( $E_{\max} = 1.5 \cdot 10^5$ ) и при гипервентиляции ( $E_{\max} = 7.1 \cdot 10^5$ ) (рис 2.5 в). Следовательно, вычисление глобальной энергии, выполненное отдельно для сегментов “до эпилептического разряда”, “во время разряда” и “после разряда”, позволяет не только отличить состояние, в котором наблюдается эпилептиформная активность и в котором максимум глобальной энергии в десятки раз превышает максимум энергии для состояния до разряда, но и различить состояния до и после разряда, так как максимумы энергии в этих состояниях также отличаются.

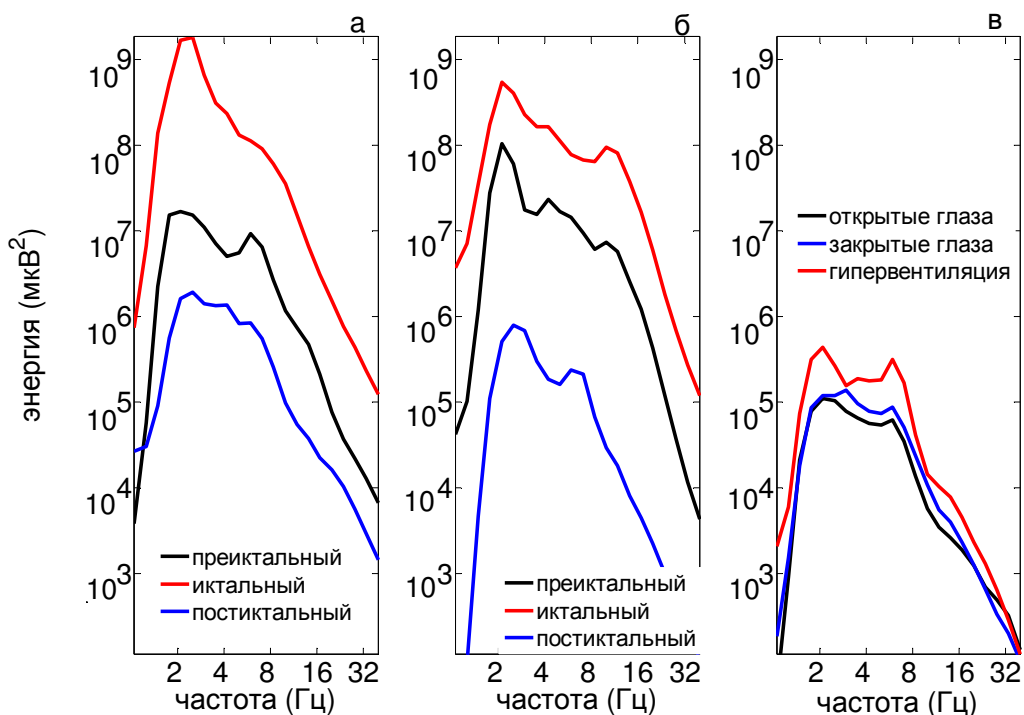


Рис. 2.5. Глобальные вейвлетные спектры паттернов ЭЭГ для различных функциональных состояний для пациентов А и В.

Подобная динамика параметра  $E_{\max}$  во время развития эпилептического повреждения наблюдалась в сегментах ЭЭГ всех исследуемых пациентов в отведениях, соответствующих зонам доминантного повреждения мозга [Dick, Mochovikova, 2011; Dick, Svyatogor, 2012].

### 2.2.1.2. Мультифрактальные характеристики паттернов ЭЭГ человека при эпилептическом повреждении мозга

Усредненные (по соответствующим сегментам) зависимости скейлинговой экспоненты и экспоненты Гельдера от момента  $q$  (кривые  $\tau(q)$  и  $h(q)$ , соответственно) для различных состояний больного эпилепсией представлены на Рис. 2.6. Форма кривых указывает на то, что во всех состояниях паттерны ЭЭГ проявляют мультифрактальные свойства. Действительно, монофрактальные временные ряды характеризуются линейной зависимостью  $\tau(q)$  скейлинговой экспоненты от момента  $q$  (сплошная синяя линия на Рис. 2.6а, б). Напротив, нелинейная зависимость  $\tau(q)$  является свойством неоднородного сигнала с мультифрактальными свойствами, которые описываются не одной экспонентой Гельдера, а набором экспонент  $h(q)$ , зависящих от момента  $q$ .

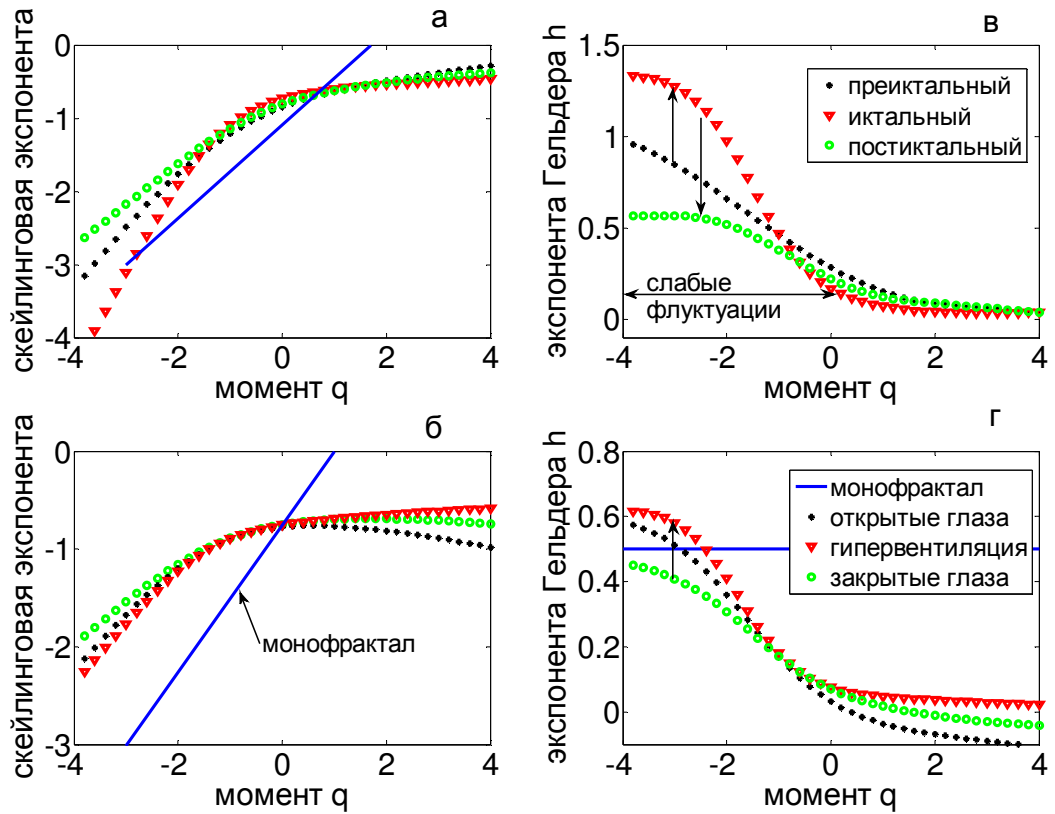


Рис.2.6. Примеры зависимостей  $\tau(q)$  и  $h(q)$  для различных функциональных состояний (преиктальный, иктальный и постиктальный периоды, а также открытые и закрытые глаза и гипервентиляция) для пациента с эпилептическим повреждением височной доле мозга (отведение Т3).

Для сравнения рассмотрим влияние зашумления типично монофрактального сигнала, описывающего движение броуновской частицы. Зашумленный сигнал получен суперпозицией броуновского движения и нормально распределенного ряда случайных чисел.

Рассматриваемый монофрактальный сигнал характеризуется единственной экспонентой Гельдера  $h(q)=0.6$  (Рис. 2.7б), а спектр скейлинговых экспонент,  $\tau(q)$ , представляет собой линейную функцию от степени  $q$  (Рис. 2.7а). Зашумление монофрактального сигнала приводит к малому отклонению (в пределах от 0.571 до 0.632) от единственной экспоненты Гельдера  $h=0.6$ , полученной для броуновского движения. Спектр сингулярности проявляет в этом случае одновершинную форму, которая характеризует кратковременные флуктуации вокруг значения  $h=0.6$  в интервале  $\Delta h = 0.03$ . Однако, малое значение ширины спектра сингулярности и линейная зависимость скейлинговой экспоненты  $\tau(q)$  от значения момента  $q$ , не позволяют считать, что зашумление монофрактального сигнала ведет к потере его монофрактальности. Для монофрактального сигнала спектр сингулярности вырождается в точку (Рис. 2.7 в).

В отличие от этого, спектры сингулярности  $D(h)$  для различных состояний больного эпилепсией, представленные на Рис. 2.8, имеют ширину, превышающую значение 0.5. Форма

кривых  $D(h)$  указывает на множество фрактальных размерностей с различными значениями экспонент Гельдера, то есть на мультифрактальность ЭЭГ во всех рассмотренных состояниях.

Особенностью сингулярных спектров для таких функциональных состояний, как открытые и закрытые глаза, является наличие отрицательных экспонент Гельдера, то есть спектр  $D(h)$  существует ниже значения  $h = 0$  при больших положительных значениях  $q$  (Рис. 2.8). При этих значениях ( $q > 2$ ) зависимости  $\tau(q)$  начинают уменьшаться (Рис. 2.8 в). Поведение такого типа для кривой  $\tau(q)$  является отличительной особенностью сигналов, проявляющих значительные сингулярности с отрицательными экспонентами Гельдера [Muzy et al., 1993].

Другой особенностью анализируемых сигналов является преобладающее влияние слабых флуктуаций, в то время как при сильных флуктуациях при  $q > 0$  значения  $h$  близки к нулю, особенно в состоянии гипервентиляции и в иктальном периоде. Открывание глаз усиливает влияние как слабых (при  $q < 0$ ), так и сильных (при  $q > 0$ ) флуктуаций, в силу чего спектр сингулярности расширяется в обе стороны. Гипервентиляционная проба повышает эффект слабых флуктуаций, сдвигая спектр в сторону больших значений  $h$  (Рис. 2.8 г).

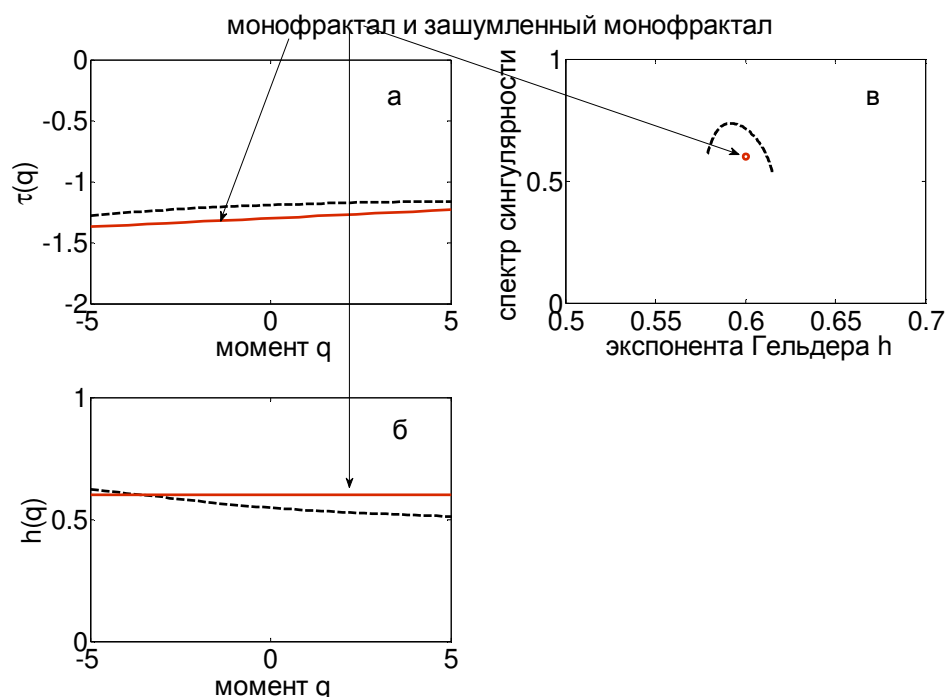


Рис. 2.7. Спектры скейлинговых экспонент,  $\tau(q)$ , и спектры сингулярности,  $D(h)$ , монофрактального сигнала (сплошная красная кривая) и его зашумленной версии (штрихпунктирная черная кривая).

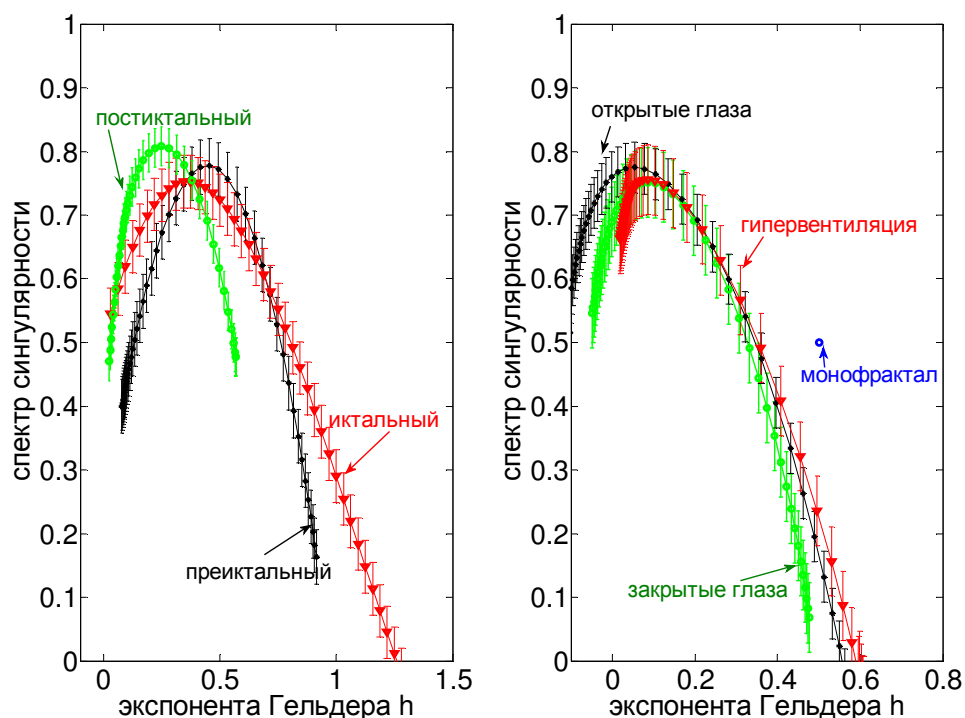


Рис. 2.8. Примеры спектров сингулярностей для различных функциональных состояний (преиктальный, иктальный и постиктальный периоды, а также при открытых и закрытых глазах и гипервентиляции) для пациента с эпилептическим повреждением височной доли головного мозга (отведение Т3).

Влияние слабых флуктуаций значительно усиливается в периоде, предшествующем эпилептиформной активности, поэтому спектр сингулярности расширяется в сторону отрицательных значений  $q$  и больших значений экспонент Гельдера. В иктальном периоде (во время эпилептического разряда) сильные флуктуации практически отсутствуют ( $h \sim 0$  при  $q > 0$ ) и влияние слабых флуктуаций становится более заметным (Рис. 2.8 а). В постиктальном периоде (после эпилептического разряда) ширина спектра сингулярности значительно уменьшается за счет уменьшения влияния слабых флуктуаций (Рис. 2.8 в).

Таким образом, наши результаты показывают, что экспоненты Гельдера отличаются до, во время и после эпилептического разряда. Эти различия возникают за счет слабых флуктуаций ( $q < 0$ ). В состояниях между эпилептическими повреждениями последовательные значения ЭЭГ антикоррелированы ( $h < 0.5$ ), т.е., характеризуются как “up-down” паттерны, когда за большими значениями сигнала с большой вероятностью следуют малые значения и, наоборот.

В период, предшествующий эпилептиформной активности, исходный спектр сингулярностей расширяется, а динамика последовательных значений ЭЭГ становится как антикоррелированной (при  $h < 0.5$ ), так и коррелированной (при  $h > 0.5$ ). Во время эпилептического разряда степень мультифрактальности и неоднородности сигнала возрастает.



Сравнение средних (по трем однотипным сегментам) значений мультифрактальных параметров, полученных для различных состояний одного и того же пациента с парциальной симптоматической эпилепсией, показало, что наибольшие ширина  $\Delta h$  и асимметрия  $\Delta$  спектра сингулярности определяются для сегментов ЭЭГ, содержащих эпилептические разряды. Наименьшие параметры получены для постиктального периода. Открывание глаз в состоянии покоя и гипервентиляционная проба приводят к небольшому увеличению ширины спектра сингулярности. Подобная динамика мультифрактальных параметров наблюдалась для не менее чем для 89% лиц с преимущественными повреждениями коры в лобной доле (Kruskal–Wallis тест,  $p = 0.92$ ) и в височной доле ( $p = 0.87$ ) головного мозга, что позволило нам усреднить сегменты ЭЭГ различных больных для одинаковых функциональных состояний для того, чтобы выявить различия между этими состояниями.

### 2.2.1.3. Анализ возможности автоматического выявления эпилептических разрядов на основе вейвлетных и мультифрактальных характеристик паттернов ЭЭГ

Покажем возможность автоматического выявления эпилептических разрядов на основании анализа вейвлетных и мультифрактальных параметров паттернов ЭЭГ.

В Таблице 2.1 приведены средние значения максимума глобальной энергии  $E_{\max}$ , ширины спектра сингулярностей  $\Delta h$  и его асимметрии  $\Delta$ . Усреднение проводилось по данным для 5 пациентов с преимущественными повреждениями в височной доле коры головного мозга, 4 пациентов с повреждениями в лобной доле коры и для 7 здоровых лиц. В состоянии с закрытыми глазами для здоровых и больных статистические различия в значениях мультифрактального параметра  $\Delta h$  не обнаруживались ( $\Delta = 0.51 \pm 0.06$  и  $\Delta = 0.49 \pm 0.05$ , тест Манна-Уитни,  $p = 0.92$ ).

Гипервентиляция в состоянии без эпилептических разрядов у больных эпилепсией значимо увеличивали глобальную энергию паттерна ЭЭГ, по сравнению с состоянием закрытых глаз, ( $E_{\max} = (0.86 \pm 0.07) * 10^5$  и  $E_{\max} = (2.15 \pm 0.31) * 10^5$ ,  $p = 0.01$ ) и ширину спектра сингулярностей ( $\Delta h = 0.49 \pm 0.05$  и  $\Delta h = 0.67 \pm 0.07$ ,  $p = 0.04$ ), достоверно не изменяя его асимметрию  $\Delta = 0.36 \pm 0.03$  и  $\Delta = 0.39 \pm 0.04$ ,  $p = 0.68$ ).

Значимые отличия в параметрах  $\Delta h$ ,  $\Delta$  и  $E_{\max}$  определялись как для периода, в котором наблюдается эпилептическое повреждение, и предшествующего ему периода

$$(\Delta h = 1.37 \pm 0.15, \Delta = 1.03 \pm 0.11, E_{\max} = (430 \pm 35) * 10^5 \text{ и } \Delta h = 1.15 \pm 0.11, \Delta = 0.52 \pm 0.05, E_{\max} = (10.5 \pm 2.6) * 10^5, p = 0.005), \text{ так и для периодов до и после повреждения}$$

$$(\Delta h = 1.15 \pm 0.11, \Delta = 0.52 \pm 0.05, E_{\max} = (10.5 \pm 2.6) * 10^5 \text{ и } \Delta h = 0.51 \pm 0.05, \Delta = 0.15 \pm 0.03,$$

$E_{\max} = (1.71 \pm 0.29) * 10^5$ ,  $p=0.009$ , тест Манна-Уитни). Таким образом, наши результаты показывают, что мультифрактальные параметры и максимум глобальной энергии вейвлетного спектра могут быть использованы для автоматического различия этих состояний и предсказания эпилептических разрядов в случае симптоматической парциальной эпилепсии с локализацией эпилептогенного очага в височной доле. В случае локализации очага в лобной доле также получены достоверные различия в вейвлетных и мультифрактальных характеристиках паттернов ЭЭГ в преиктальном и иктальном, а также в преиктальном и постиктальном периодах (Табл.2.1).

Таблица 2.1. Сравнение средних значений мультифрактальных и вейвлетных параметров

состояние	глобальная энергия $E_{\max} * 10^5$	ширина $\Delta h$	асимметрия $\Delta$
здоровые лица:			
закрытые глаза	0.19±0.04	0.57±0.06	0.53±0.07
височная эпилепсия (отведение Т3):			
закрытые глаза	0.86±0.07	0.49±0.05	0.36±0.03
открытые глаза	1.65±0.30	0.64±0.07	0.37±0.03
гипервентиляция	2.15±0.31	0.67±0.07	0.39±0.04
преиктальный период	10.5±2.6	1.15±0.11	0.52±0.05
иктальный период	430±35	1.37±0.15	1.03±0.11
постиктальный период	1.71±0.29	0.51±0.05	0.15±0.03
лобная эпилепсия (отведение F8):			
закрытые глаза	1.07±0.08	0.46±0.05	0.31±0.03
открытые глаза	1.77±0.36	0.59±0.06	0.34±0.03
гипервентиляция	2.69±0.45	0.73±0.07	0.43±0.04
преиктальный период	15.7±3.9	1.27±0.11	0.63±0.05
иктальный период	557±46	1.49±0.15	1.07±0.11
постиктальный период	2.45±0.25	0.61±0.05	0.24±0.03

Вариабельность значений ширины и асимметрии спектра сингулярности и максимума глобальной энергии  $E_{\max}$  для различных электродных отведений в состояниях до и после эпилептического повреждения мозга представлена в Таблице 2.2. Однако несмотря на

вариабельность в значениях параметров, полученных для разных электродных отведений, во всех рассмотренных отведениях обнаруживаются значимые статистические различия ( $p < 0.05$ ) между состояниями в пре- и постиктальные периоды и для пациентов с левосторонней или правосторонней височной или лобной эпилепсией. Следовательно, изменения в рассмотренных параметрах позволяют достоверно различать пре- и постиктальные состояния. Увеличение ширины спектра и глобальной энергии коррелирует с местом преимущественного повреждения мозга.

Таблица 2.2. Сравнение значений параметров  $\Delta h$ ,  $\Delta$  и  $E_{\max}$  для различных электродных отведений в состояниях до и после эпилептического разряда для пациентов с левосторонней или правосторонней височной эпилепсией и лобной эпилепсией.

состояние отведения	левосторонняя височная эпилепсия		правосторонняя височная эпилепсия	
	T3	T5	T4	T6
ширина спектра сингулярности $\Delta h$				
преиктальный	1.15±0.11	1.07±0.11	0.70±0.07	1.12±0.19
постиктальный	0.51±0.05	0.55±0.04	0.23±0.03	0.46±0.07
асимметрия спектра сингулярности $\Delta$				
преиктальный	0.52±0.05	0.67±0.07	0.49±0.05	0.59±0.06
постиктальный	0.15±0.03	0.25±0.03	0.11±0.02	0.14±0.02
глобальная энергия $E_{\max} * 10^5$				
преиктальный	10±2.6	21±5.3	15±4.4	21±5.3
постиктальный	1.7±0.3	3.7±0.7	2.1±0.5	3.7±0.7
состояние отведения	левосторонняя лобная эпилепсия		правосторонняя лобная эпилепсия	
	F3	F7	F4	F8
ширина спектра сингулярности $\Delta h$				
преиктальный	0.87±0.08	0.81±0.08	0.95±0.09	1.27±0.11
постиктальный	0.29±0.02	0.31±0.03	0.45±0.04	0.61±0.05
асимметрия спектра сингулярности $\Delta$				
преиктальный	0.49±0.05	0.44±0.05	0.54±0.06	0.63±0.05
постиктальный	0.10±0.01	0.09±0.01	0.11±0.02	0.24±0.03
глобальная энергия $E_{\max} * 10^5$				
преиктальный	21±4.6	17±4.4	9±2.1	15±4
постиктальный	2.9±0.3	1.8±0.3	1.3±0.6	2.5±0.3

#### 2.2.1.4. Заключительные замечания

Вейвлет-анализ паттернов ЭЭГ в отведениях на стороне преимущественного повреждения коры у больных парциальной симптоматической эпилепсией, выполненный отдельно для сегментов “до эпилептического разряда”, “во время разряда” и “после разряда”, продемонстрировал возможность не только отличить состояние, в котором наблюдается эпилептиформная активность и в котором максимум глобальной энергии вейвлетного спектра в десятки раз превышает максимум энергии для состояния до разряда, но и различить состояния до и после разряда, так как максимумы энергии в этих состояниях также отличаются.

Мультифрактальный анализ показал, что причиной значительного роста энергии в преиктальный период является увеличение вклада слабых флуктуаций последовательных значений ЭЭГ, приводящее к возрастанию степени их коррелированности и увеличению ширины спектра сингулярностей, что, в свою очередь, означает повышение степени мультифрактальности паттерна.

Степень мультифрактальности ЭЭГ здорового мозга соответствует диапазону фрактальных размерностей от 0 до 0.5 и практически неотличима от степени мультифрактальности ЭЭГ больного эпилепсией в периоды отсутствия эпилептических разрядов, но в преиктальный и, тем более в иктальный период, степень мультифрактальности значительно увеличивается.

Таким образом, в основе механизма изменений динамической сложности паттернов ЭЭГ при эпилептическом повреждении мозга лежит увеличение вклада слабых флуктуаций последовательных значений ЭЭГ, приводящее к возрастанию степени их коррелированности, что, в свою очередь, обуславливает значительное повышение энергии вейвлетного спектра и степени мультифрактальности паттерна в период, предшествующий эпилептическому разряду.

Подобная динамика мультифрактальных параметров и вейвлетных спектров наблюдалась для всех тестируемых больных парциальной эпилепсией в отведениях на стороне повреждения, что позволяет считать, что степень мультифрактальности и максимум глобальной энергии вейвлетного спектра могут быть использованы для автоматического различения периодов до, во время и после эпилептического разряда.

## 2.2.2 МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ ПАТТЕРНОВ ЭЭГ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ КОРРЕКЦИИ ПСИХОГЕННОЙ БОЛИ ПРИ ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Вторая часть работы, описываемая в данной главе, посвящена выяснению механизмов коррекции тревожно-фобических состояний. Для этого были рассмотрены изменения, происходящие в паттернах ЭЭГ во время предъявления болевого стимула и в процессе устранения болевого ощущения с помощью методики психорелаксации у здоровых лиц, а также эти изменения были сопоставлены с изменениями, происходящими в паттернах ЭЭГ в процессе психорелаксации у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами [Dick, 2011; Дик и др., 2012; Dick, Svyatogor, 2012].

Для оценки эффективности психотерапевтического воздействия для снятия болевого синдрома у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами были применены методы спектрального, вейвлетного и мультифрактального анализов фрагментов ЭЭГ в различных функциональных состояниях (во время ощущения пациентами психогенной боли и во время ее снятия с помощью психорелаксационной методики). Был выполнен сравнительный анализ изменений в энергетических характеристиках и в степени мультифрактальности ЭЭГ в этих состояниях у здоровых лиц с изменениями, возникающими при психогенной боли и в процессе психорелаксации у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами [Дик и др., 2012].

### 2.2.2.1. Спектры Фурье паттернов ЭЭГ человека при тревожно-фобических расстройствах

В серии тестов с применением психорелаксационной методики [Ишинова и др., 2009; Ishinova et al., 2009] у здоровых лиц сегменты ЭЭГ в трех состояниях (до болевой стимуляции, во время стимуляции и во время психорелаксации) практически не отличались по спектрам мощности, доминировал альфа-ритм. В состоянии концентрации внимания на болевом ощущении все здоровые лица отмечали ахроматические цвета (черный или серый), а в состоянии психорелаксации – голубой цвет, относящийся к коротковолновой части спектра. Параллельно происходило исчезновение тактильного ощущения боли. Это совпадало с ранее полученными данными, в которых описано, что цветовые образы отражают болевую симптоматику и наличие психоэмоционального напряжения [Schultz, 1973; Луговая, 2007]. В работах [Ишинова и др., 2009; Ishinova et al., 2009] было выявлено, что психотерапевтическое воздействие, снижающее это напряжение, сопровождается достоверным увеличением цветов коротковолновой части спектра.

Все обследованные пациенты с тревожно-фобическими расстройствами были распределены врачом-нейрофизиологом И.А. Святогор на основании спектров мощности ЭЭГ по двум группам. В ЭЭГ пациентов первой группы при болевом ощущении в спектрах мощности на фоне хорошо выраженного альфа-ритма, отражающего оптимальные корково-подкорковые взаимоотношения [Дубикайтис, Дубикайтис, 2003], регистрировалась тета-активность (Рис. 2.9 а), отражающая патологические изменения в этих отношениях и свидетельствующая о повышении неустойчивости нейродинамических процессов мозга [Duffy, et al., 1994].

Во время психорелаксации уровень тета-активности в затылочных отведениях падал у 45% пациентов группы (Рис. 2.9 б), а у 55% - тета-активность сохранялась как в лобных, так и в затылочных отведениях (Рис. 2.9 в). При этом улучшение психологического состояния не всегда коррелировало с уменьшением тета-активности. Иными словами, значимых изменений в улучшении психологического состояния по спектральному анализу ЭЭГ выявлено не было. Полное устранение болевого ощущения наблюдалось только у тех лиц, у которых цветные пятна трансформировались в голубой цвет (61% пациентов первой группы). У 39% больных этой группы во время концентрации на болевом ощущении наблюдались преимущественно хроматические цвета длинноволновой части спектра (красный, желтый), и эти цвета сохранялись во время психорелаксации.

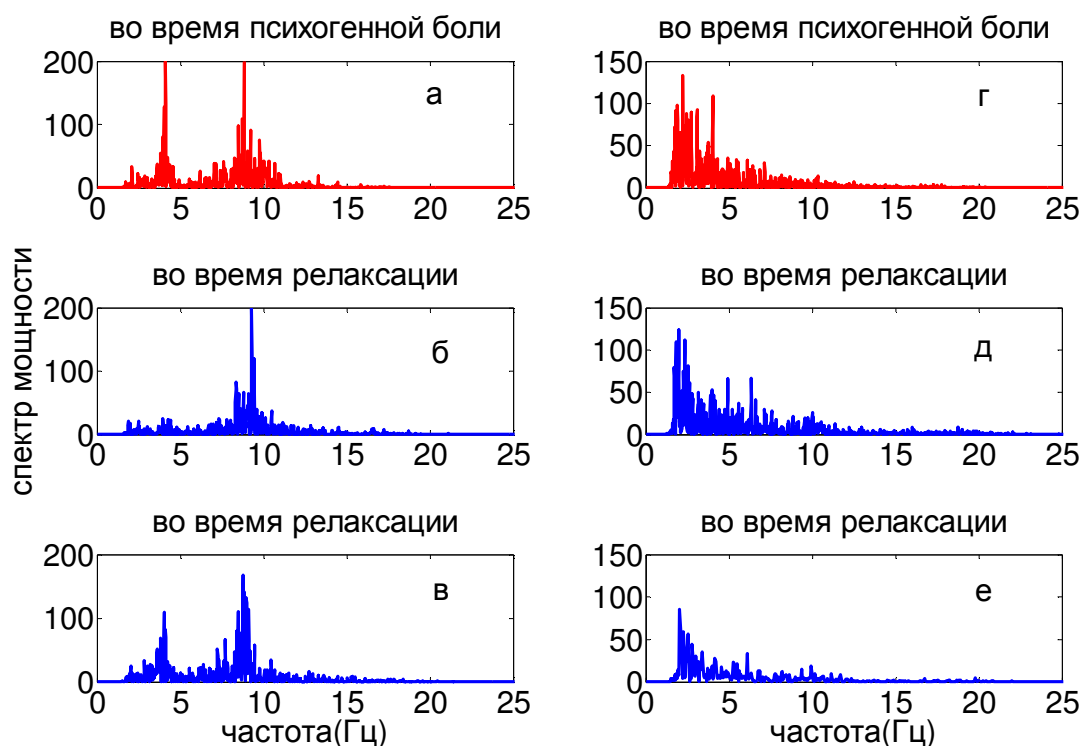


Рис. 2.9. Спектры мощности ЭЭГ человека с тревожно-фобическими расстройствами из первой группы (а-в) и из второй группы (г-е).

Во всех спектрах ЭЭГ второй группы пациентов наблюдалось значительное подавление альфа-составляющей ЭЭГ вплоть до полного ее исчезновения и появление низкоамплитудных нерегулярных тета-волн. Таким образом, для пациентов второй группы тета-активность преобладала во всех состояниях (Рис. 2.9г - е). Это сопровождалось еще большей неустойчивостью нейродинамических процессов, повышением процессов возбуждения и усилением психоэмоционального напряжения.

При психорелаксации трансформация ахроматических темных цветных пятен не наблюдалась для 81% пациентов второй группы. У 19% пациентов ахроматические темные цвета изменялись на длинноволновые красный или оранжевый. Оба случая не были характерны для здоровых лиц, и сопровождалось отсутствием улучшения психофизиологического состояния пациента.

### 2.2.2.2 Вейвлетные спектры паттернов ЭЭГ человека при тревожно-фобических расстройствах

На основании вейвлетного анализа были оценены энергетические характеристики паттернов ЭЭГ до, во время и после психотерапевтического воздействия. Примеры распределений энергии  $|W(a, t_0)|^2$  и глобальных вейвлетных спектров фрагментов ЭЭГ здорового человека приведены на Рис. 2.10.

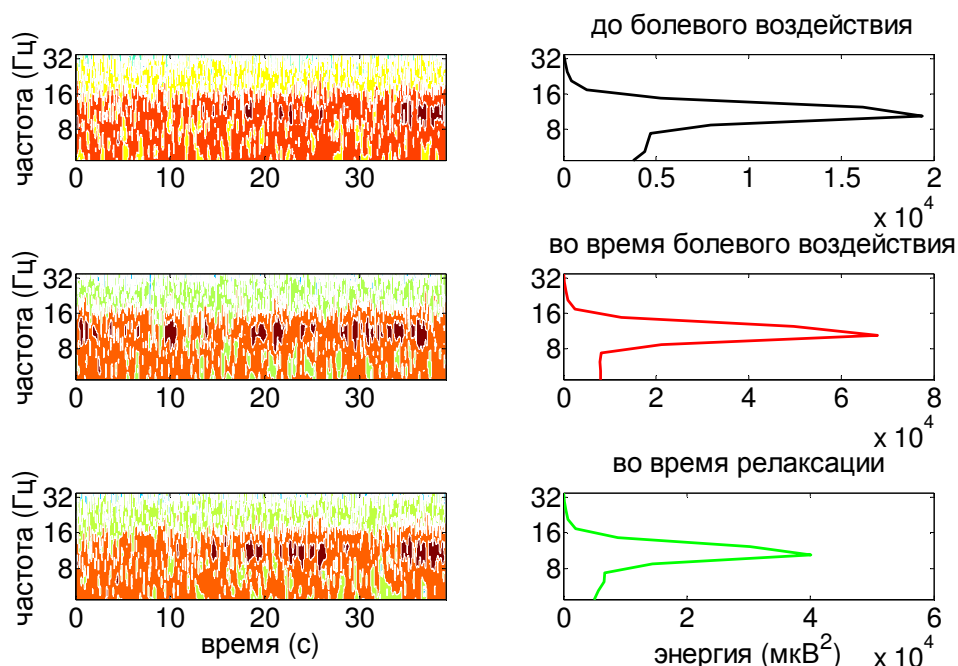


Рис. 2.10. Примеры распределений энергии  $|W(a, t_0)|^2$  и глобальных вейвлетных спектров фрагментов ЭЭГ в различных состояниях здорового человека (отведение Qz).

Во время болевого воздействия максимум глобального спектра  $E_{\max}$  возрастает практически в три раза ( $E_{\max}=6.9*10^4$  вместо  $E_{\max}=1.95*10^4$ ), а во время релаксации снижается (до значения  $E_{\max}=4*10^4$ ), оставаясь в пределах одного и того же частотного диапазона [8, 16] Гц.

При ощущении психогенной боли пациентом из первой группы с тревожно-фобическими расстройствами в глобальном вейвлетом спектре наблюдается два максимума на частотах альфа- и тета-диапазонов ( $E_{\max}=4*10^5$  и  $E_{\max}=5.1*10^5$ ) (Рис. 2.11).

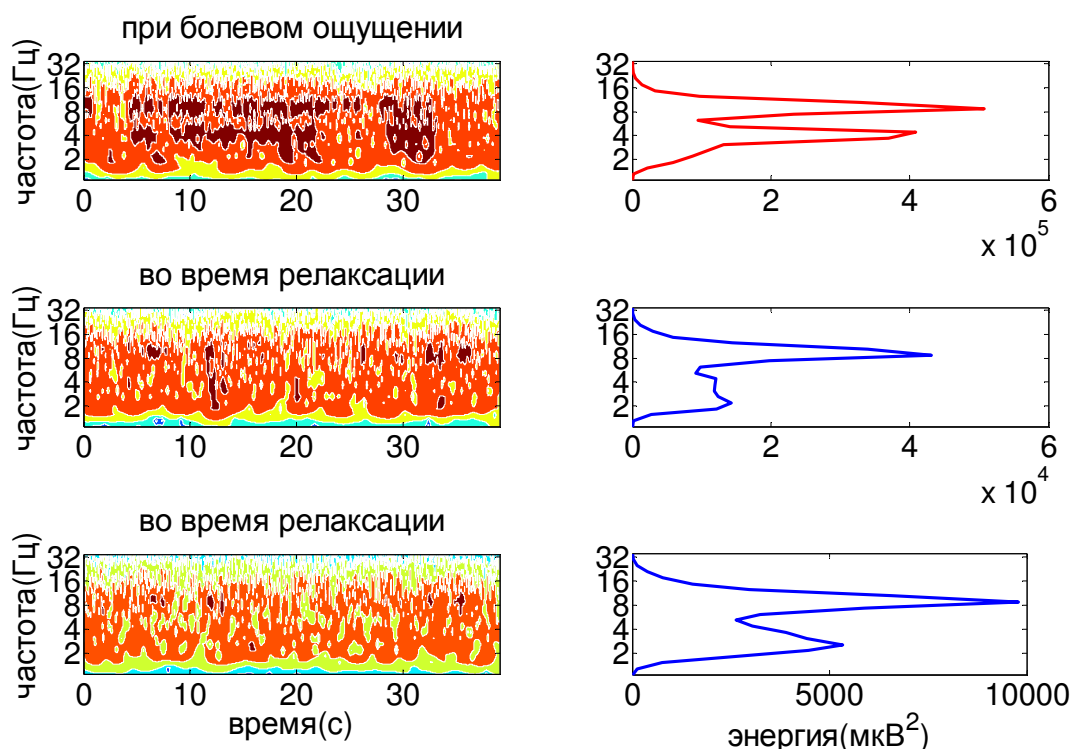


Рис. 2.11. Примеры распределений энергии  $|W(a, t_0)|^2$  и глобальных вейвлетных спектров фрагментов ЭЭГ в различных состояниях человека с тревожно-фобическими расстройствами из первой группы (отведение Qz).

Во время релаксации у пациента *A* из первой группы значение максимума глобальной энергии на частоте альфа-диапазона уменьшалось до величины  $E_{\max}=4.2*10^4$ , а у пациента *B* - до величины  $E_{\max}=0.95*10^4$  (Рис. 2.11). Значение максимума энергии на частоте тета-диапазона уменьшалось до величин  $E_{\max}=1.5*10^4$  и  $E_{\max}=0.5*10^4$  (Рис. 2.11).

У 45% пациентов первой группы глобальная энергия в затылочных отведениях во время релаксации уменьшалась в десятки раз, и тета-активность заметно снижалась, а у 55% пациентов этой группы, несмотря на большее снижение глобальной энергии, тета активность сохранялась. Улучшение психологического состояния не всегда коррелировало с уменьшением



глобальной энергии, поэтому значимых изменений в улучшении психологического состояния по вейвлетному анализу ЭЭГ, также как и по спектральному анализу, выявлено не было.

При ощущении психогенной боли пациентом А из второй группы с тревожно-фобическими расстройствами в глобальном вейвлетном спектре наблюдался один максимум на частотах тета-диапазона  $E_{\max}=2.96 \cdot 10^4$ , а во время релаксации это значение уменьшалось до величины  $E_{\max}=0.51 \cdot 10^4$  (Рис. 2.12).

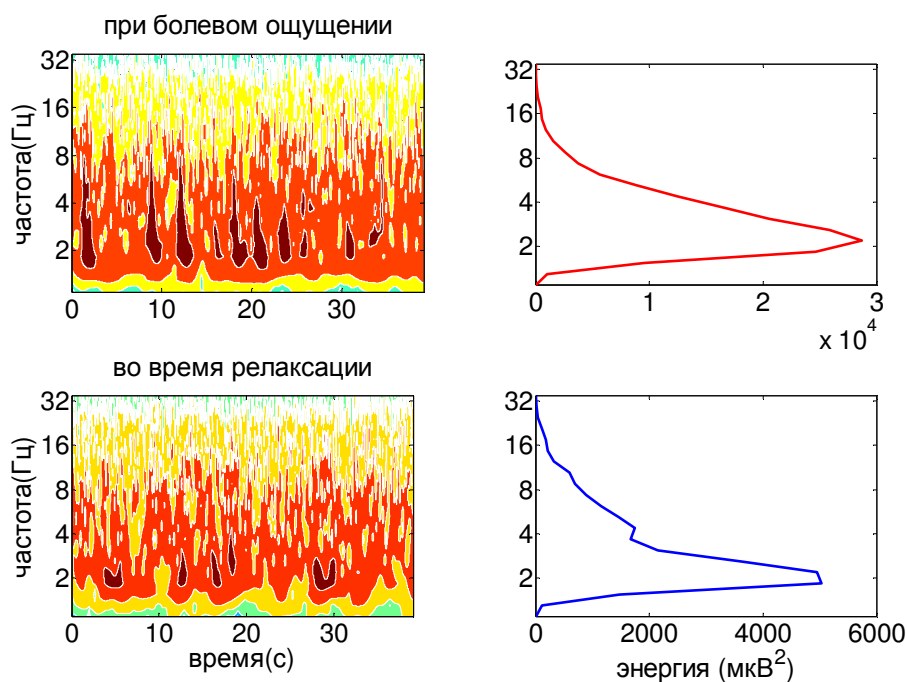


Рис. 2.12. Примеры распределений энергии  $|W(a, t_0)|^2$  и глобальных вейвлетных спектров фрагментов ЭЭГ в различных состояниях человека с тревожно-фобическими расстройствами из второй группы (отведение Qz).

Во время релаксации у всех пациентов второй группы глобальная энергия в затылочных отведениях уменьшалась более чем в десять раз, то есть тета-активность заметно снижалась, однако это не сопровождалось улучшением психофизиологического состояния пациента.

Таким образом, наши результаты показывают, что использование параметра  $E_{\max}$  вейвлетного спектра позволяет достоверно различать состояния, связанные с эпилептическими разрядами и состояния, им предшествующие (как это показано в разделе 2.2.1.3), но не дает возможности надежно оценить эффективность психорелаксационной методики по устранению психогенной боли у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами.

### 2.2.2.3 Мультифрактальные характеристики паттернов ЭЭГ человека при тревожно-фобических расстройствах

Далее мы применили метод мультифрактального анализа, чтобы выяснить позволяют ли мультифрактальные характеристики различать фрагменты ЭЭГ в исследуемых функциональных состояниях.

Усредненные (по соответствующим сегментам) мультифрактальные зависимости  $h(q)$  и спектры сингулярностей  $D(h)$  для различных функциональных состояний здорового человека (до болевой стимуляции, во время болевого воздействия и после него) показаны на Рис. 2.13.

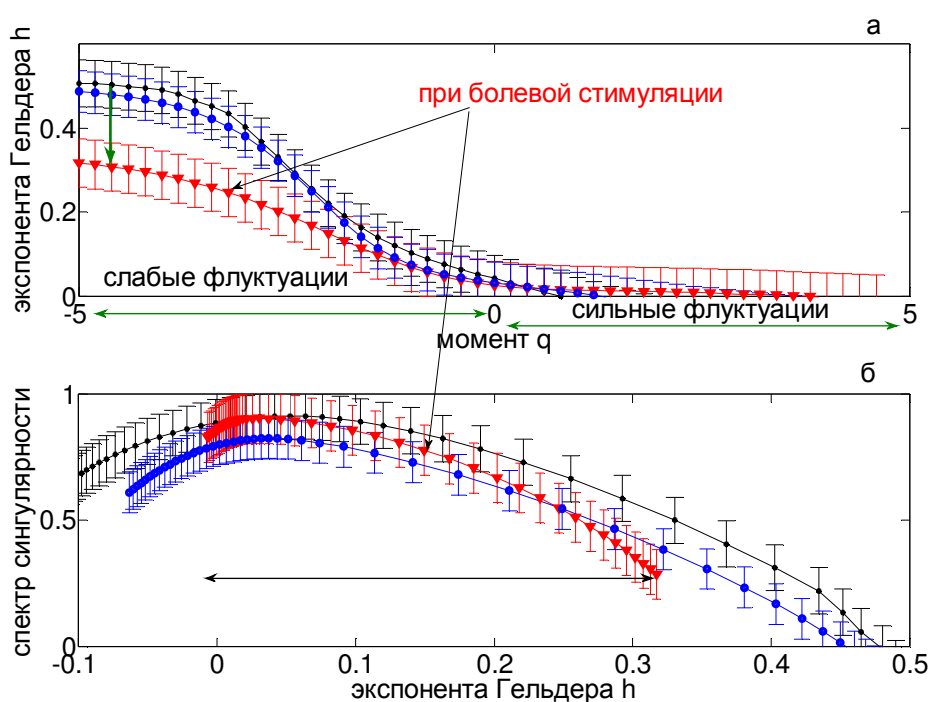


Рис.2.13. Зависимости  $h(q)$  и спектры сингулярностей для трех состояний здорового человека (отведение Qz). (До болевой стимуляции кривые отмечены черным цветом, во время болевого воздействия – красным, а во время релаксации – голубым).

Во время болевой стимуляции наблюдается уменьшение мультифрактальных параметров: максимального значения экспоненты Гельдера до величины  $h_{\max}=0.31\pm 0.05$  и ширины спектра сингулярности до величины  $\Delta h=0.35\pm 0.06$ , а во время психорелаксации происходит восстановление этих параметров практически до прежних значений (Рис. 2.13). Во всех трех состояниях  $h_{\max} < 0.5$ , то есть спектр сингулярности соответствует антикоррелированной динамике последовательных значений ЭЭГ (когда за малым значением сигнала следует большое, и наоборот). Уменьшение величины  $h_{\max}$  при болевой стимуляции свидетельствует о

повышении степени антикоррелированности паттерна (сигнал становится менее гладким и более сингулярным), а последовательные значения ЭЭГ - более случайными.

Уменьшение ширины спектра сингулярности во время болевой стимуляции свидетельствует об уменьшении неоднородности сигнала и, следовательно, о снижении степени его мультифрактальности. Это уменьшение происходит за счет уменьшения вклада слабых флуктуаций (при  $q < 0$ ,  $h > 0$ ), в то время как при сильных флуктуациях (при  $q > 0$ ) сигнал становится монофрактальным (однородным по скейлинговым характеристикам), и спектр сингулярностей превращается в точку ( $h = \text{const}$ ).

Подобная динамика изменений мультифрактальных параметров была характерна не менее чем для 90% лиц из каждой обследуемой группы, что позволило нам применить стандартную методику усреднения по паттернам всех тестируемых в данной группе [Dick, Svyatogor, 2012].

Типичные усредненные (по соответствующим сегментам) спектры сингулярностей во время ощущения психогенной боли и во время релаксации у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами из первой группы представлены на Рис. 2.14.

Во время ощущения психогенной боли пациентами этой группы ширина спектра сингулярностей меньше значений, полученных для здоровых лиц (Рис. 2.13 и Рис. 2.14, данные для одного и того же затылочного отведения Oz). Во время релаксации значение ширины спектра сингулярности, в большей степени увеличивается для примера, представленного на Рис. 2.14 а, чем на Рис. 2.14 б.

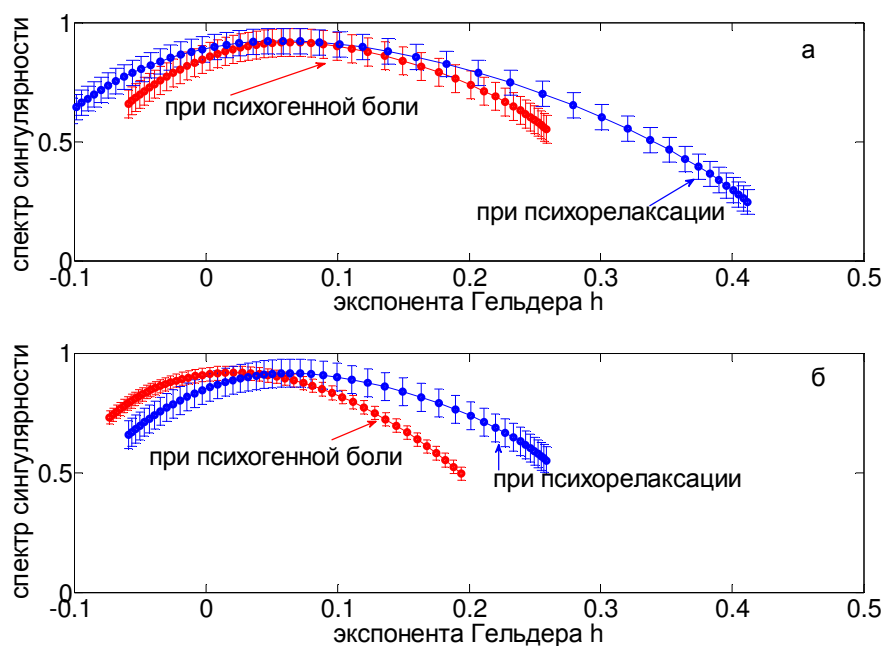


Рис. 2.14. Примеры спектров сингулярностей у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами из первой группы во время ощущения психогенной боли (кривые отмечены красным) и во время релаксации (голубым).

Отметим, что как и для паттернов ЭЭГ здоровых лиц, у пациентов первой группы, максимальная величина экспоненты Гельдера  $h_{\max} < 0.5$ , что означает, что спектр сингулярности также соответствует антикоррелированной динамике последовательных значений ЭЭГ. Однако, значения экспонент Гельдера меньше для этой группы пациентов, чем для здоровых лиц. Следовательно, степень антикоррелированности последовательных значений ЭЭГ для лиц с тревожно-фобическими расстройствами больше, чем для здорового человека.

Сравнительные данные значений мультифрактальных параметров для здоровых лиц и лиц первой группы больных представлены на Рис. 2.15. У 61% пациентов первой группы оба мультифрактальных параметра (ширина и асимметрия спектра сингулярности) значимо возрастали во время релаксации (Рис. 2.15 б, г), то время как у 39% лиц эти параметры изменялись незначительно (Рис. 2.15 а, в). Это совпадало с полным устранением болевого ощущения у 61% пациентов исследуемой группы. Таким образом, улучшение функционального состояния пациентов первой группы (устранение болевого синдрома) соответствовало уменьшению степени антикоррелированности последовательных значений ЭЭГ в исследуемых отведениях.

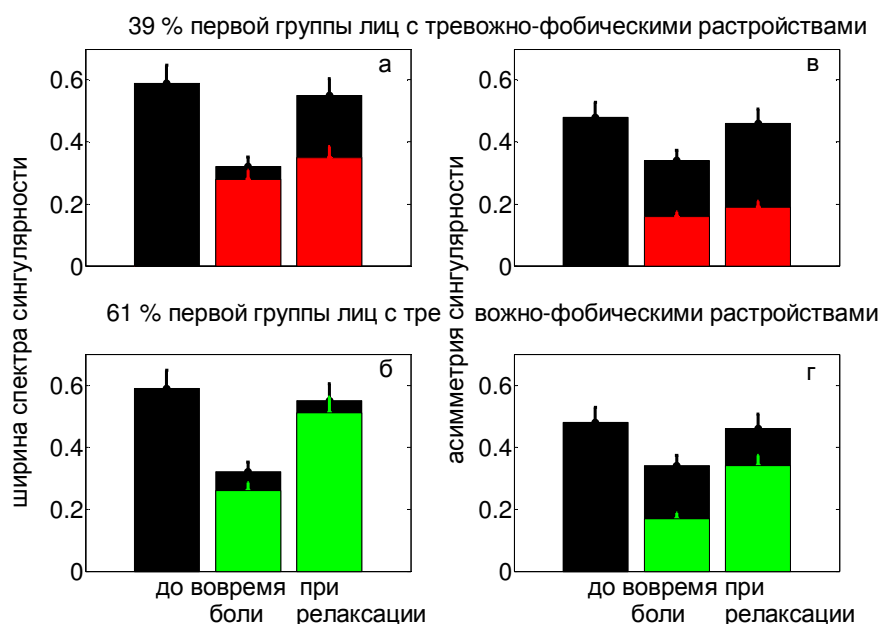


Рис.2.15. Мультифрактальные параметры (ширина и асимметрия спектра сингулярности) во время ощущения психогенной боли у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами из первой группы.

Черный цвет соответствует значениям мультифрактальных параметров для здоровых испытуемых, красный и зеленый – для лиц с тревожно-фобическими расстройствами. Устранение болевого ощущения при релаксации (у 61% пациентов этой группы пациентов) коррелировало с возрастанием ширины спектра сингулярности до значений, характерных для здоровых лиц (б).

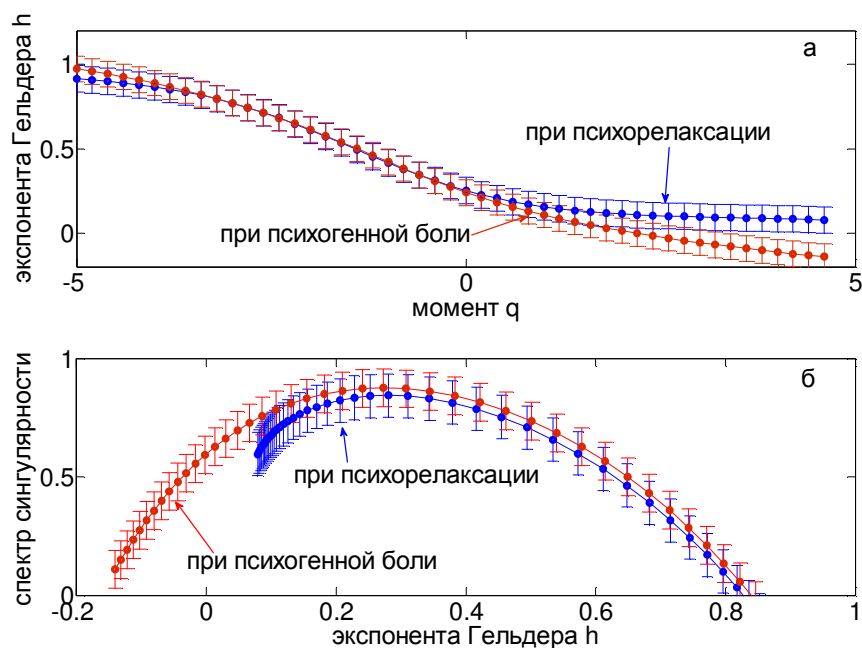


Рис. 2.16. Примеры зависимостей  $h(q)$  и спектров сингулярностей у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами из второй группы во время ощущения психогенной боли (кривые отмечены красным) и во время релаксации (голубым) (данные для затылочного отведения Oz).

Типичные примеры мультифрактальных зависимостей  $h(q)$  и спектров сингулярностей у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами из второй группы во время ощущения психогенной боли и во время релаксации даны на Рис.2.16.

Во время ощущения психогенной боли пациентом из второй группы максимальное значение экспоненты Гельдера и ширина спектра сингулярности значительно больше значений этих параметров, полученных для здорового человека ( $h_{\max}=0.98\pm 0.09$ ,  $\Delta h=0.95\pm 0.08$ , Рис. 2.16). Следовательно, степень мультифрактальности последовательных значений ЭЭГ для этого пациента значительно превышает эту величину, полученную для здорового тестируемого. Спектр сингулярностей ( $-0.15 < h < 0.82$ ) во время болевого ощущения соответствует как коррелированной ( $h > 0.5$ ), так и антикоррелированной ( $h < 0.5$ ) динамике (Рис. 2.16). Во время релаксации ширина спектра сингулярностей уменьшается за счет снижения вклада сильных флуктуаций (при  $q > 0$  и  $h < 0.25$ ), при которых гельдеровские экспоненты остаются постоянными (Рис. 2.16 а), а спектр вырождается в точку (Рис. 2.16 б). Однако в целом степень мультифрактальности остается высокой, и спектр сингулярностей соответствует как “up-down”, так и ” up-up patterns”. Асимметрия спектра сингулярности во время релаксации возрастает (Рис. 2.16 б).

Во время ощущения психогенной боли мультифрактальные параметры (ширина и асимметрия спектра сингулярности) у всех пациентов второй группы превосходят значения

этих параметров, полученных для здоровых лиц (Рис. 2.17). Во время релаксации у пациентов анализируемой группы ширина спектра сингулярности уменьшалась, а асимметрия спектра сингулярности возрастала (Рис. 2.17) за счет смещения спектра в область положительных значений экспонент Гельдера, где основной вклад вносят слабые флуктуации. Однако значения мультифрактальных параметров по-прежнему превышали значения, характерные для паттернов ЭЭГ здорового человека. Это коррелировало с отсутствием устранения болевого ощущения при релаксации у 100% тестируемых больных.

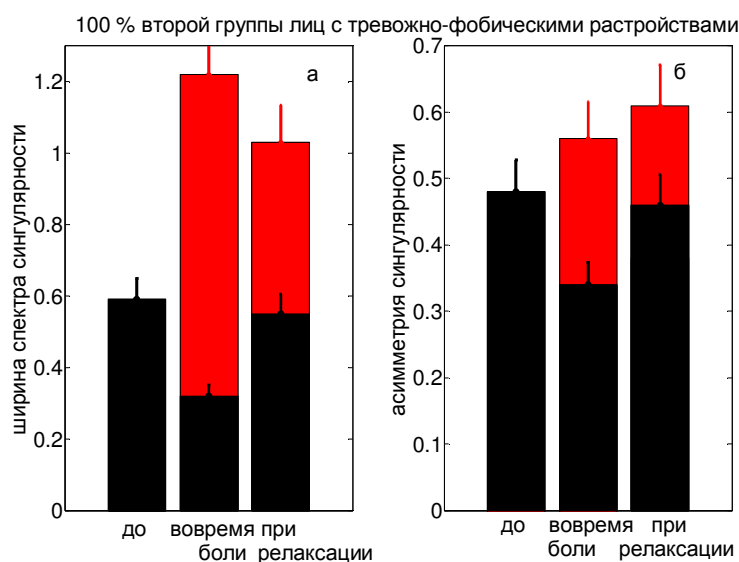


Рис.2.17. Мультифрактальные параметры (ширина и асимметрия спектра сингулярности) у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами из второй группы во время ощущения психогенной боли и релаксации. Черный цвет соответствует значениям мультифрактальных параметров для здоровых испытуемых, красный – для лиц с тревожно-фобическими расстройствами. Устранение болевого ощущения при релаксации не возникало у 100% тестируемых больных.

#### 2.2.2.4 Анализ возможности коррекции тревожно-фобических расстройств на основе вейвлетных и мультифрактальных характеристик паттернов ЭЭГ

Обобщенная информация о средних значениях мультифрактального ( $\Delta h$ ) и энергетического ( $E_{max}$ ) параметров для здоровых лиц и лиц с тревожно-фобическими расстройствами двух групп исследуемых пациентов, а также о трансформации цветовых ощущений и устранении болевого ощущения или отсутствии такого устранения у тестируемых лиц представлена в Таблице 2.3. Данные таблицы показывают, что в первой группе лиц с тревожно-фобическими расстройствами устранение болевого ощущения при релаксации наблюдалось у 61% пациентов группы и совпадало с трансформацией цветовых пятен к коротковолновому голубому цвету, а также коррелировало с возрастанием ширины спектра

сингулярности до значений, характерных для здоровых лиц. В паттернах 39% тестируемых этой группы ширина спектра сингулярности возрастала незначительно во время релаксации, отсутствовала трансформация цветовых пятен и болевое ощущение сохранялось.

Во второй группе лиц с тревожно-фобическими расстройствами устранение болевого ощущения при релаксации не наблюдалось у 100% пациентов группы даже после 20 повторяющихся сеансов применения психорелаксационной методики и обучения пациентов концентрировать свое внимание на болевых ощущениях и устанавливать связи между болевыми ощущениями, цветовыми образами и эмоциональным состоянием. При этом сохранялась коррелированная динамика ( $h > 0.5$ ) последовательных значений ЭЭГ, а спектр сингулярности не приближался к спектру, характерному для здоровых лиц.

Таким образом, устранение болевых симптомов во время психорелаксации у лиц с тревожно-фобическими расстройствами было характерно только для пациентов первой группы. При этом устранение боли всегда сопровождалось трансформацией цветовых пятен в сторону цветов, наблюдаемых здоровыми людьми, а также изменением значений мультифрактальных параметров в сторону значений, характерных для здоровых лиц.

Таблица 2.3. Сравнение средних значений мультифрактальных и энергетических параметров ( $\Delta h$  и  $E_{\max}$ ) для здоровых лиц и лиц с тревожно-фобическими расстройствами (отведение Qz) (усреднение по числу лиц в группе).

состояние	цветовое ощущение	$E_{\max} * 10^4$	$\Delta h$	устранение болевого ощущения
здоровые лица (отведение Qz):				
до болевого воздействия		2.3±0.3	0.59±0.05	
во время боли	ахроматический серый	9.6±0.9	0.32±0.03	
во время релаксации	голубой или зеленый	5.7±0.6	0.55±0.05	да, у 100% тестируемых
лица с тревожно-фобическими расстройствами из первой группы (отведение Qz):				
во время боли	красный или желтый	61.5±5.8	0.28±0.03	
во время релаксации	красный или желтый	7.7±0.8	0.35±0.03	нет, у 39% тестируемых
во время релаксации	голубой	5.1±0.5	0.52±0.06	да, у 61% тестируемых
лица с тревожно-фобическими расстройствами из второй группы (отведение Qz):				
во время боли	ахроматический черный	4.5±0.3	1.22±0.11	
во время релаксации	черный, красный или оранжевый	0.62±0.05	1.03±0.10	нет, у 100% тестируемых

### 2.2.2.5 Заключительные замечания

Проведенное исследование демонстрирует, что спектры мощности ЭЭГ у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами не всегда отражают изменения в функциональном состоянии мозга. Изменения в глобальных вейвлетных спектрах также не всегда сопровождают изменения в психоэмоциональном состоянии человека с синдромом психогенной боли. Таким образом, спектральный и вейвлетный анализы не выявляют изменений в улучшении психологического состояния пациентов с тревожно-фобическими расстройствами.

В отличие от этого, изменения значения такого мультифрактального параметра как ширина спектра сингулярности, дает возможность оценить различные функциональные состояния больного и здорового мозга, отражая изменения в паттернах ЭЭГ не только до и после эпилептических разрядов, как это было показано ранее, но и изменения, происходящие во время сеанса применения психорелаксационной методики, при которой происходит устранение психогенной боли или она сохраняется.

Впервые показано, что степень мультифрактальности паттернов ЭЭГ здорового мозга достоверно уменьшается, а антикоррелированная динамика последовательных значений ЭЭГ возрастает во время болевого воздействия, при этом устранение болевого ощущения при психорелаксации у здоровых лиц сопровождается возвращением значений мультифрактальных параметров к значениям, полученным до начала болевого воздействия.

Улучшение психофизиологического состояния, связанное с уменьшением болевого ощущения в процессе психорелаксации у лиц с тревожно-фобическими расстройствами, коррелирует с приближением значений мультифрактальных параметров к значениям, вычисленным для здоровых людей.

Таким образом, механизмы, лежащие в основе коррекции психогенной боли при тревожно-фобических состояниях, связаны с изменением динамики последовательных значений ЭЭГ и степенью мультифрактальности. При успешной коррекции в процессе психорелаксации у лиц с тревожно-фобическими расстройствами происходит переход к значениям мультифрактальных параметров, характерным для ЭЭГ здоровых людей. Рассмотренный подход позволяет количественно оценить эффективность психорелаксационной методики, применяемой для устранения психогенной боли.



### 2.2.3 АНАЛИЗ СПОСОБНОСТИ МОЗГА К УСВОЕНИЮ РИТМА ЗАДАННОЙ ЧАСТОТЫ ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Третья часть работы, отраженная в данной главе, посвящена анализу изменений происходящих в реактивных паттернах ЭЭГ при нарушениях функционального состояния центральной нервной системы, связанных с сосудистой патологией мозга, и количественной оценке степени нейрональной возбудимости при разной степени выраженности дисциркуляторной энцефалопатии. В современной российской неврологии понятие “дисциркуляторная энцефалопатия” традиционно используется для обозначения медленно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения мозга, приводящей к нарастающим диффузным структурным изменениям с нарушением когнитивных функций [Яхно, Штульман, 2001].

Для анализа изменений в реактивных паттернах были применены методы вейвлетного и мультифрактального анализов ЭЭГ в состоянии покоя и при воздействии функциональной нагрузки (ритмической фотостимуляции) и оценена способность мозга к воспроизведению светового стимула при наличии у человека сосудистой патологии мозга [Dick, 2013; Dick, Svyatogor, 2015; Святогор и др., 2015; Дик, 2016].

#### 2.2.3.1. Анализ фоновых паттернов ЭЭГ человека с сосудистой патологией мозга

У тестируемых пациентов с сосудистой патологией мозга разной степени выраженности (начальные проявления в виде вегето-сосудистой дистонии, более выраженные проявления в результате гипертонической болезни и вертебрально-базилярной недостаточности в результате шейного остеохондроза) визуально было выделено несколько основных типов фоновых паттернов ЭЭГ, отражающих динамическую неустойчивость функционального состояния центральной нервной системы разной степени выраженности. Первый тип характеризовался доминирующим альфа-ритмом, неискаженным другими составляющими. Такой тип свидетельствовал о нормальных корково-подкорковых взаимоотношениях и регистрировался у всех здоровых лиц и лиц с вегето-сосудистой дистонией. Для второго типа также был характерен доминирующий альфа-ритм, но с разной степенью его «разрушения» тета-, дельта- и бета-составляющими. Подобный тип отмечался у лиц, страдающих гипертонической болезнью. Третий тип характеризовался значительным снижением индекса альфа-ритма вплоть до полного его отсутствия. Это было типично для лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью. Второй и третий типы характеризовались как патологические и отражали

разный уровень функционального нарушения корково–подкорковых взаимоотношений [Святогор и др., 2014].

Далее фоновые паттерны были проанализированы с помощью вейвлетного и мультифрактального анализов, в результате которых были получены количественные оценки энергетических и фрактальных характеристик электрической активности мозга до воздействия световых сигналов определенных частот.

Были определены максимумы локальных вейвлетных спектров энергии, отражающие наибольшие значения в мгновенном распределении энергии этих фрагментов. Примеры графических представлений (трехмерных поверхностей  $(t_0, f, |W(f, t_0)|^2)$ ) этих спектров для тестируемых лиц из различных исследуемых групп приведены на Рис. 2.18.

Для ЭЭГ здорового человека обнаруживается значительное количество максимумов в диапазоне альфа-ритма, и их величины ( $\sim 4 \cdot 10^4$ ) в 10 раз превышают максимумы ( $\sim 5 \cdot 10^3$ ), полученные для лиц из групп с вегето-сосудистой дистонией, гипертонической болезнью и вертебрально-базилярной недостаточностью.

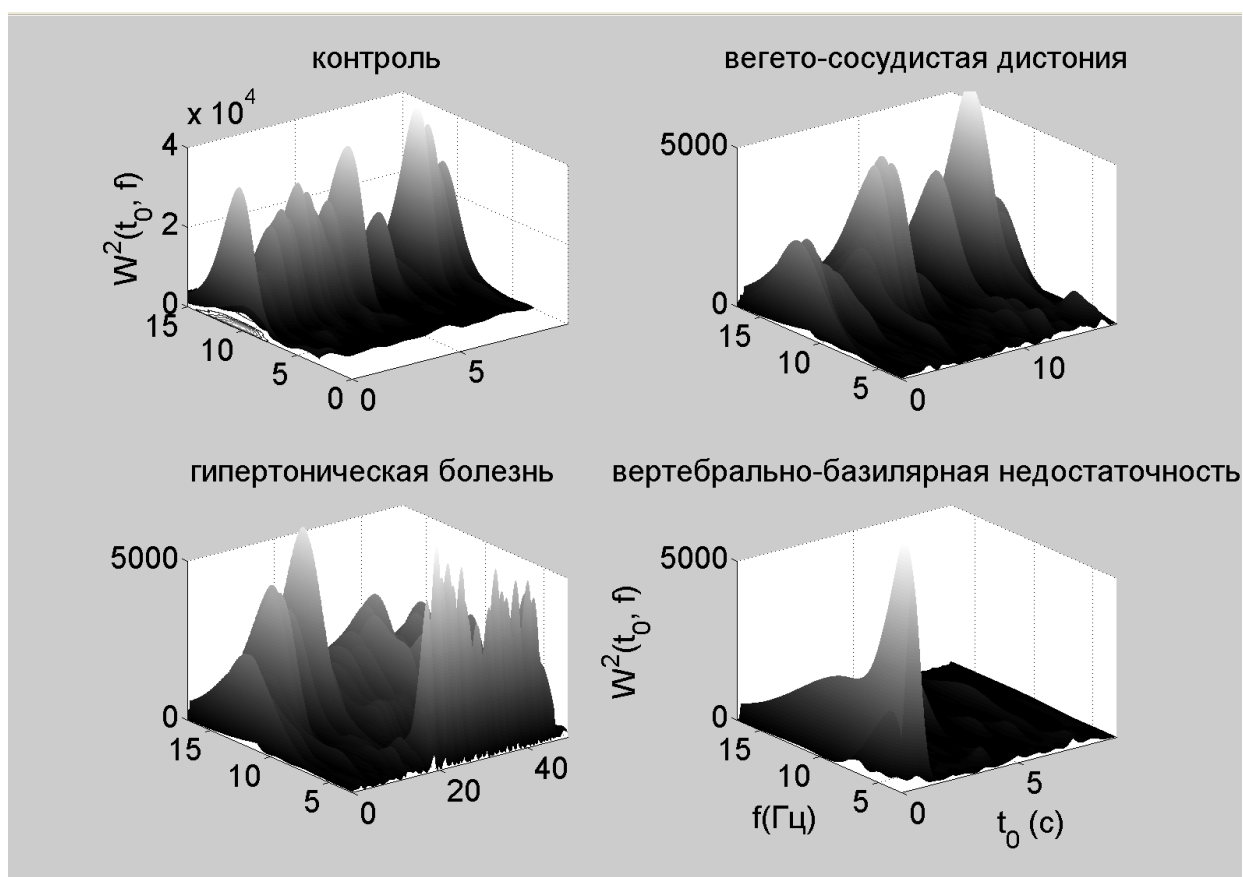


Рис. 2.18. Примеры вейвлетных поверхностей  $(t_0, f, |W(f, t_0)|^2)$ , определяющих зависимости квадрата модуля  $|W(f, t_0)|^2$  вейвлет - преобразования фоновых паттернов ЭЭГ от времени  $t_0$  и частоты  $f$  для тестируемых лиц из различных исследуемых групп (отведение Qz).

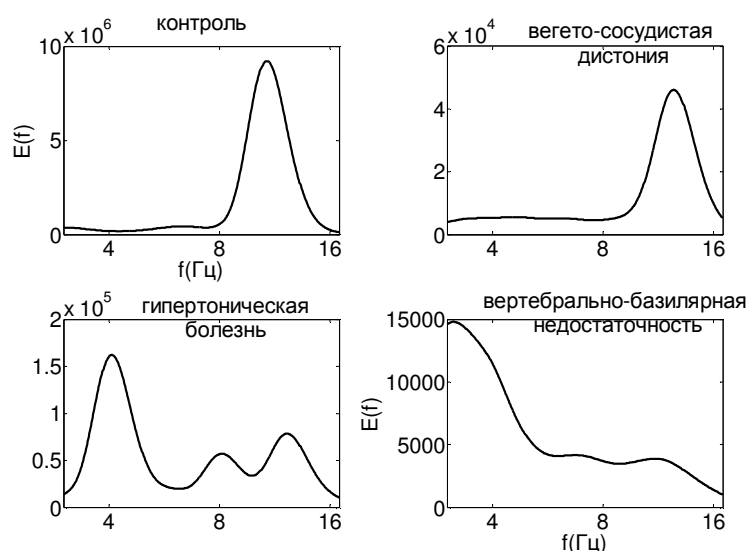


Рис. 2.19. Примеры глобальных вейвлетных спектров фоновых паттернов ЭЭГ (отведение Qz).

Глобальные вейвлетные спектры фоновых паттернов ЭЭГ тех же тестируемых, описывающие интегральное распределение энергии сигнала по частотам на всем временном интервале, показаны на Рис.2.19.

Эти спектры демонстрируют наличие выраженного максимума в одном и том же диапазоне в фоновых паттернах здорового человека и больного из группы с вегето-сосудистой дистонией (частоты альфа-диапазона, 11 и 12.5 Гц, соответственно), однако эти максимумы отличаются по величине на два порядка, уменьшаясь для пациента из группы с вегето-сосудистой дистонией приблизительно в 180 раз (Рис. 2.18).

Особенностью фоновых паттернов в группе пациентов с гипертонической болезнью является существование нескольких максимумов в тета- и альфа-диапазонах со значениями этих максимумов, приблизительно в 100 раз меньше, чем максимальное значение глобального спектра для здорового человека. Фоновые фрагменты ЭЭГ для лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью характеризуются еще меньшими значениями энергии и максимумами интегральных распределений в дельта-диапазоне.

Средние значения энергетических характеристик фоновых паттернов ЭЭГ, полученных для разных электродных отведений одного тестируемого человека из каждой группы (усреднение проводилось по пяти сеансам записей ЭЭГ) приведены в таблице 2.4. Для сравнения средних значений применялся непараметрический тест Фридмана ( $p < 0.05$ ). Данные таблицы 2.4 свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в средних значениях максимумов локальных и глобальных вейвлетных спектров ( $\max |W(f, t_0)|^2$  и  $E_{\max}(f)$ , соответственно), вычисленных для трех затылочных отведений в паттернах ЭЭГ лиц из контрольной группы ( $p = 0.074 > 0.05$ ), а также из групп с вегето-сосудистой дистонией ( $p =$

0.081 > 0.05) и гипертонической болезнью ( $p = 0.079 > 0.05$ ). Для лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью ( $p = 0.049 < 0.05$ ) обнаруживаются значимые отличия в значениях максимумов для трех затылочных отведений. В связи с этим в дальнейшем мы применили усреднение внутри каждой группы тестируемых, и выполнили его для симметричных O1 и O2 отведений.

Таблица 2.4. Сравнение средних значений характеристик фоновых паттернов ЭЭГ: максимумы квадрата модуля  $|W(f, t_0)|^2$  (локального вейвлетного спектра энергии в момент времени  $t_0$ ), максимумы глобального вейвлетного спектра  $E(f)$  и соответствующие этим максимумам значения частот  $f_0$  для различных электродных отведений (усреднение по сеансам записи для каждого тестируемого).

контрольная группа, тестируемый А					
	$\max  W(f, t_0) ^2 * 10^3$	$p$	$\max E(f) * 10^4$	$f_0$ (Гц)	$p$
O1	38±2	0.074	820±31	12.7±0.4	0.064
O2	41±3		860±30	11.5±0.3	
Oz	39±3		845±28	11.9±0.3	
группа с вегето-сосудистой дистонией, тестируемый Б					
O1	5.1±0.3	0.081	4.7±0.3	11.4±0.2	0.076
O2	5.3±0.4		5.5±0.3	10.8±0.2	
Oz	5.2±0.4		5.1±0.3	11.1±0.3	
группа с гипертонической болезнью, тестируемый В					
O1	4.9±0.3	0.079	13±0.7	9.5±0.4	0.084
O2	5.0±0.3		16±0.9	11.5±0.3	
Oz	5.1±0.3		14±0.8	10.5±0.3	
группа с вертебрально-базилярной недостаточностью, тестируемый Г					
O1	4.8±0.3	0.049	1.1±0.04	2.4±0.01	0.045
O2	3.4±0.3		1.9±0.05	2.9±0.01	
Oz	4.5±0.3		1.6±0.04	2.5±0.01	

### 2.2.3.2. Нелинейная динамика реактивных паттернов ЭЭГ: мультифрактальный анализ

Примеры средних значений спектров сингулярности  $D(h)$  фоновых (сплошные линии) и реактивных (штрих-пунктирные линии) паттернов ЭЭГ для различных групп приведены на Рис. 2.20. Усреднение проводилось по данным для 10 тестируемых из каждой группы.

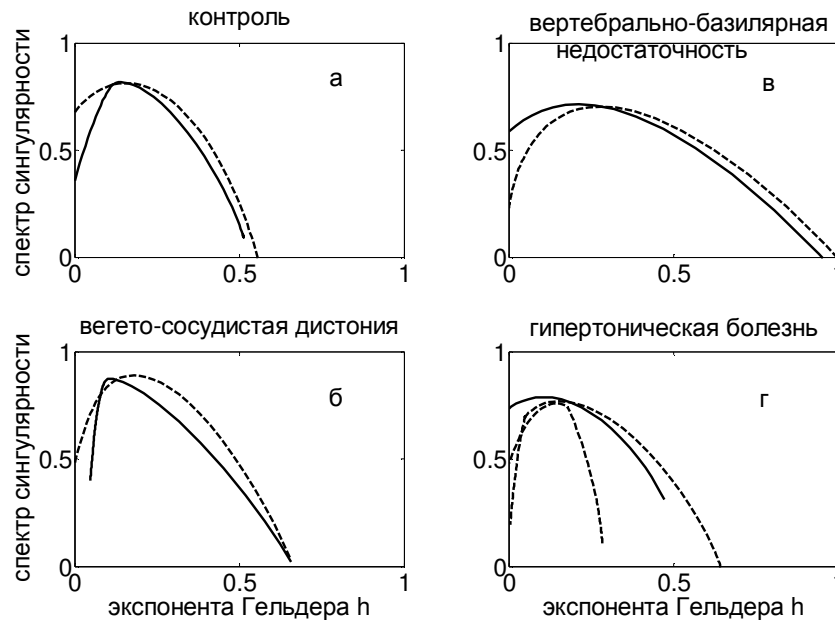


Рис. 2.20. Примеры средних (усреднение по тестируемым) спектров сингулярности  $D(h)$  фоновых (сплошная линия) и реактивных (штрихпунктирная линия) паттернов различных групп для частоты фотостимуляции 12 Гц.

Форма представленных кривых указывает на то, что все исследуемые паттерны ЭЭГ обладают мультифрактальными свойствами, то есть описываются большим числом экспонент Гельдера. Значения ширины спектра сингулярности фоновых паттернов лиц с дисциркуляторной энцефалопатией значительно отличаются от значений, полученных для контрольной группы ( $\Delta h = 0.51 \pm 0.02$  в контрольной группе,  $\Delta h = 0.65 \pm 0.03$  в группе с вегето-сосудистой дистонией ( $p=0.035$ , тест Манна-Уитни),  $\Delta h = 0.95 \pm 0.06$  в группе с вертебрально-базиллярной недостаточностью ( $p=0.021$ ). Однако, для всех тестируемых отсутствуют статистические различия между шириной спектра сингулярности фоновых и реактивных паттернов ( $p > 0.05$ , тест Манна-Уитни) для заданной частоты фотостимуляции. В группе лиц с гипертонической болезнью обнаруживаются разнонаправленные изменения в значениях параметра  $\Delta h$  во время фотостимуляции (Рис. 2.20 г).

Тестирование фоновых и реактивных паттернов других частот также показало отсутствие однонаправленных статистически значимых достоверных различий в спектрах сингулярностей. Поэтому, ширина спектра сингулярности не может быть использована в качестве количественной меры для оценивания реакции усвоения ритмической фотостимуляции в анализируемых фрагментах ЭЭГ. Эти результаты согласуются с данными, полученными в работе [Gates et al., 2007], авторы которой, применяя фрактальный анализ, не выявили статистически значимых различий в шаговых интервалах здоровых лиц и лиц с периферической нейропатией.

### 2.2.3.3. Нелинейная динамика реактивных паттернов ЭЭГ: вейвлетный анализ

Аппроксимируем световой сигнал на интервале времени  $[t_A, t_B]$ , как это ранее было сделано в работе [Божокин, 2010], последовательностью  $k$  одинаковых гауссовых импульсов, следующих друг за другом с частотой  $f_C$ , равной 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 или 18 Гц.

Пусть каждый импульс имеет ширину  $r_0 = 10$  мс. Центры импульсов расположим в точках

$$t_j = t_A + j / f_C, \quad j = 0, \dots, k-1,$$

где  $t_A$  - время включения светового сигнала (время начала первого импульса в последовательности). Тогда световой сигнал может быть описан следующей функцией:

$$p(t) = \sum_{j=0}^{k-1} \frac{0.5}{r_0 \sqrt{\pi}} \exp\left(-\frac{(t-t_j)^2}{4r_0^2}\right).$$

Пример светового сигнала, состоящего из 7 гауссовых импульсов с частотой  $f_C = 2$  Гц, приведен на Рис. 2.21 а.

Непрерывное вейвлет - преобразование такого сигнала  $p(t)$  с использованием вейвлета Морле может быть записано в виде:

$$\begin{aligned} W(f, t_0) &= \pi^{-1/4} \frac{0.5}{r_0 \sqrt{\pi}} \sqrt{f} \sum_{j=0}^{k-1} \int_{-\infty}^{+\infty} \exp(-(t-t_j)^2 / 4r_0^2) \exp(-i2\pi(t-t_0)f) \exp(-0.5(t-t_0)^2 f^2) dt = \\ &= \pi^{-1/4} \frac{\sqrt{f}}{\sqrt{g}} \sum_{j=0}^{k-1} \exp\left(-\left(\frac{f}{4r_0^2} + g\right)(t_j-t_0)^2 + i\frac{2\pi f^2}{g}(t_j-t_0) + \frac{(2\pi r_0)^2 f^3}{g}\right), \end{aligned}$$

где функция  $g = 1 + 2(r_0 f)^2$ .

Проекция трехмерной вейвлетной поверхности  $(t_0, f, |W(f, t_0)|^2)$  на плоскость  $(t_0, f)$ , полученная в результате непрерывного вейвлет-преобразования светового сигнала  $p(t)$  с частотой  $f_C = 2$  Гц, представлена на Рис. 2.21 б. Интенсивность окраски пропорциональна величине квадрата модуля  $|W(f, t_0)|^2$ , белый цвет соответствует максимуму вейвлетной поверхности.

Для того чтобы исследовать динамику увеличения и спада энергии фрагмента ЭЭГ во время действия фотостимула, рассмотрим интегральное распределение энергии вейвлетного спектра этого фрагмента в интервале частот  $[f_1, f_2]$ :

$$E(t_0) = \int_{f_1}^{f_2} |W(f, t_0)|^2 df.$$

Это распределение представляет часть энергии спектра в определенном интервале частот.

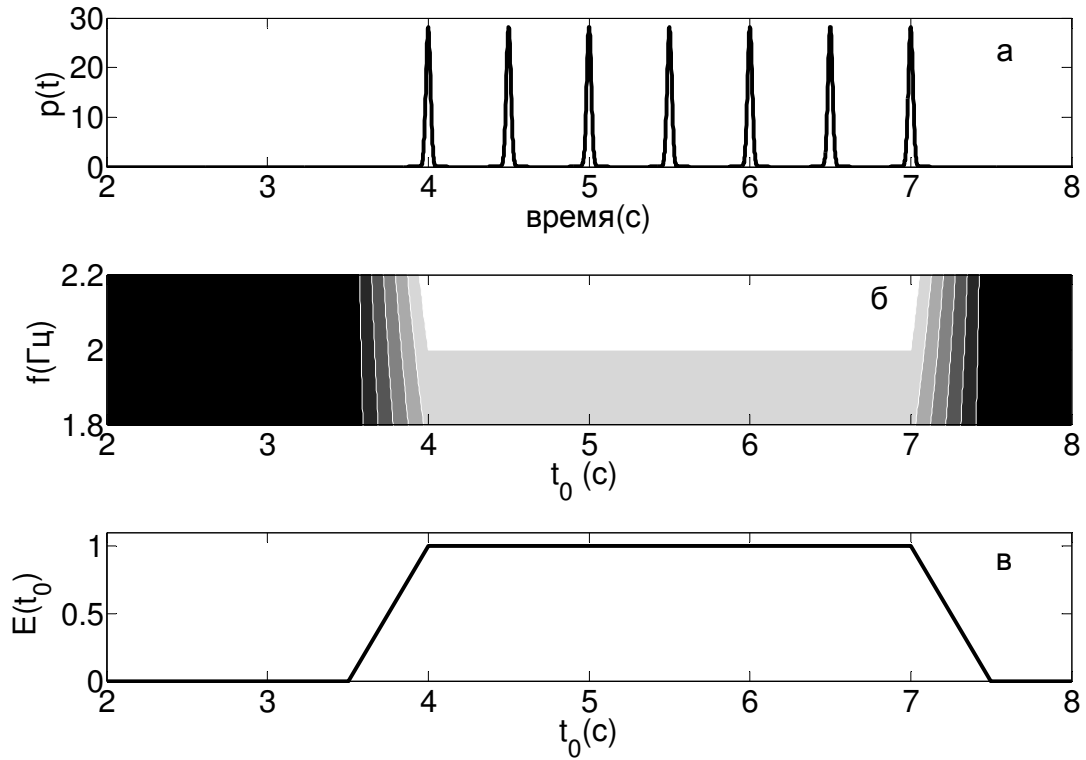


Рис. 2.21. Пример светового сигнала с частотой 2 Гц, состоящего из 7 гауссовых импульсов, ширина каждого импульса 10 мс (Рис. а). Проекция трехмерной вейвлетной поверхности, определяющей квадрат модуля  $|W(f, t_0)|^2$  вейвлет-преобразования этого сигнала (Рис.2.21 б). Интегральное распределение энергии вейвлетного спектра фотостимула (Рис. 2.21 в).

Пример интегрального распределения фотостимула 
$$E(t_0) = \int_{f_c - \Delta f}^{f_c + \Delta f} |W(f, t_0)|^2 df ,$$

описывающего фракцию энергии вейвлетного спектра в узком диапазоне частот  $[f_c - \Delta f, f_c + \Delta f]$  вокруг частоты  $f_c = 2$  Гц, показан на Рис. 2.21 в. Величина  $\Delta f = 0.2$  Гц.

На рисунке 2.22 приведены два примера нормированных интегральных распределений энергии вейвлетных спектров

$$e(t_0) = E(t_0) / E_{\max}(t_0)$$

для двух сигналов: ЭЭГ и фотостимула, иллюстрирующих динамику изменения энергии паттерна ЭЭГ во время фотостимуляции с частотой  $f_c$ .

Представленные интегральные распределения пересекаются в двух точках  $(t_1, e_1)$  и  $(t_2, e_2)$ . Обозначим через  $t_m$  момент времени, в который нормированное интегральное распределение энергии вейвлетного спектра ЭЭГ достигает своего максимального значения во время действия фотостимула.

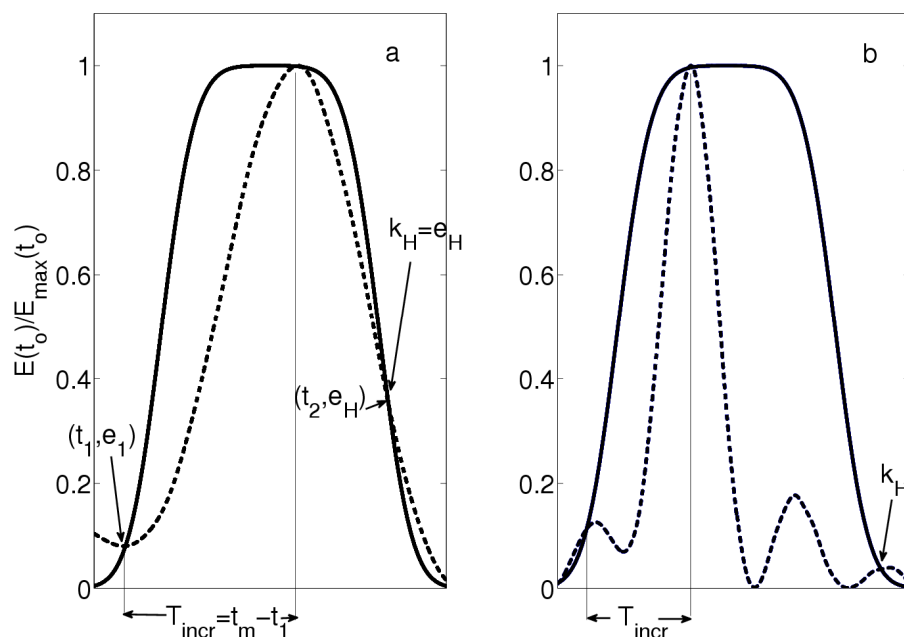


Рис. 2.22. Примеры нормированных интегральных распределений энергии вейвлетных спектров ЭЭГ (штрихпунктирные линии) и фотостимула (сплошные линии).

Вычислим разность времени достижения этого максимума и времени первого пересечения интегрального распределения ЭЭГ с интегральным распределением энергии вейвлетного спектра сигнала фотостимула:

$$T_{incr} = t_m - t_1.$$

Эта разность может характеризовать время запоминания внешнего ритма определенной частоты, так как, чем меньше указанная величина, тем быстрее реакция усвоения ритма [Божокин, 2010]. Например, на Рис. 2.22 а величина  $T_{incr}$  больше, чем на Рис. 2.22 б, что говорит в пользу того, что данная частота запоминается быстрее во фрагменте, представленном на Рис. 2.22 б.

Величину коэффициента удержания ритма заданной частоты ( $k_H$ ) можно оценить по второму пересечению интегральных распределений исследуемого сигнала ЭЭГ и сигнала фотостимула [Божокин, 2010]:

$$k_H = e_H.$$

Чем меньше эта величина, тем хуже удерживается ритм данной частоты в исследуемом фрагменте ЭЭГ. Например, во втором фрагменте коэффициент  $k_H$  меньше, чем в первом фрагменте, в силу чего можно утверждать, что удержание ритма меньше именно для второго фрагмента ЭЭГ (Рис. 2.22).

Коэффициент усвоения ритма ( $k_R$ ) в определенном частотном диапазоне  $[f_c - \Delta f, f_c + \Delta f]$  может быть определен (Рис. 2.23) как отношение максимумов глобальных вейвлетных спектров



фрагментов ЭЭГ во время ( $E_{\max}(f)_{during}$ ) и до ( $E_{\max}(f)_{before}$ ) действия фотостимула частоты  $f_C$  [Божокин, 2010]:

$$k_R = E_{\max}(f)_{during} / E_{\max}(f)_{before} .$$

При этом, чем больше величина  $k_R$ , тем лучше воспроизводится ритм внешней частоты. Если  $k_R < 1$ , то энергия глобального вейвлетного спектра данного частотного диапазона во время фотостимуляции меньше энергии в состоянии покоя, что означает отсутствие нарастания энергии вейвлетного спектра при действии определенного светового сигнала.

Анализ изменений в интегральных распределениях  $E(f)$  и  $E(t_0)$  и использование предложенных коэффициентов  $k_R$ ,  $k_H$  и  $T_{incr}$  позволяет получить информацию об отсутствии или наличии воспроизведения внешнего ритма в исследуемых реактивных паттернах ЭЭГ. Таким образом, алгоритм оценивания параметров реакции усвоения ритмической фотостимуляции состоит из следующей последовательности процедур:

1) паттерны ЭЭГ в пределах трех временных интервалов (до, во время и после фотостимуляции) фильтруются в узком диапазоне частот  $[f_C - \Delta f, f_C + \Delta f]$  вокруг применяемой частоты фотостимуляции  $f_C$ ;

2) для этих паттернов вычисляются вейвлетные поверхности в трехмерном пространстве  $(f, t_0, |W(f, t_0)|^2)$ ;

3) для каждого из трех анализируемых интервалов вычисляются глобальные вейвлетные спектры  $E(f)$ ;

4) на основании этих спектров определяются значения коэффициента  $k_R$  усвоения ритма в заданном частотном диапазоне  $[f_C - \Delta f, f_C + \Delta f]$ ;

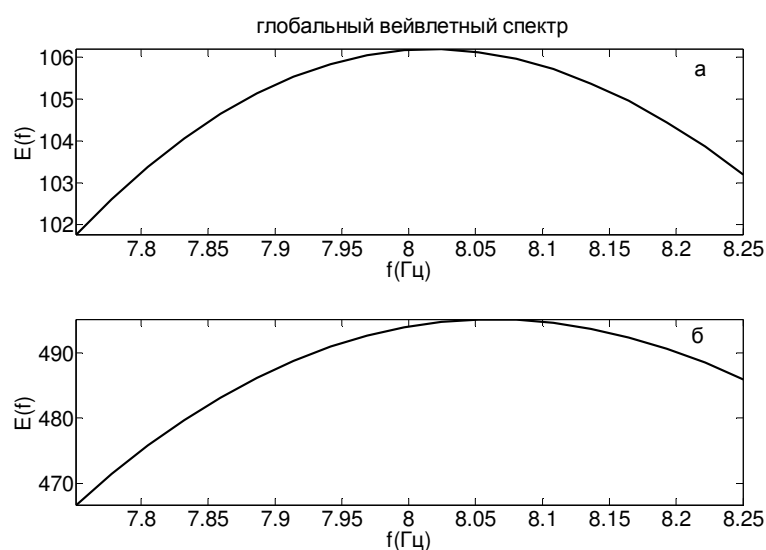


Рис.2.23. Примеры глобальных вейвлетных спектров энергии ЭЭГ до и во время действия фотостимула частоты  $f_C = 8$  Гц.

5) для паттернов ЭЭГ и сигнала фотостимуляции вычисляются нормированные интегральные распределения энергии вейвлетных спектров  $e(t_0)=E(t_0)/E_{max}(t_0)$ ;

6) определяются точки  $(t_1, e_1)$  и  $(t_2, e_2)$  пересечения полученных интегральных распределений и моменты времени  $t_m$ , в которые нормированное распределение паттерна ЭЭГ достигает своего максимального значения.

7) вычисляются значения коэффициента удержания ритма заданной частоты  $k_R$  и время  $T_{incr}$  запоминания ритма этой частоты.

Результаты вейвлет-анализа фоновых и реактивных паттернов в записях ЭЭГ у тестируемых лиц в узком интервале частот (от 7.75 до 8.25 Гц) приведены на Рис. 2.25 – 2.25, а в частотном интервале от 5.75 до 6.25 Гц - на Рис. 2.27.

Пример отсутствия реакции усвоения ритма частоты 8 Гц показан на Рис. 2.24, пример наличия реакции усвоения ритма частоты 12 Гц во фрагментах ЭЭГ здорового человека - на Рис. 2.25.

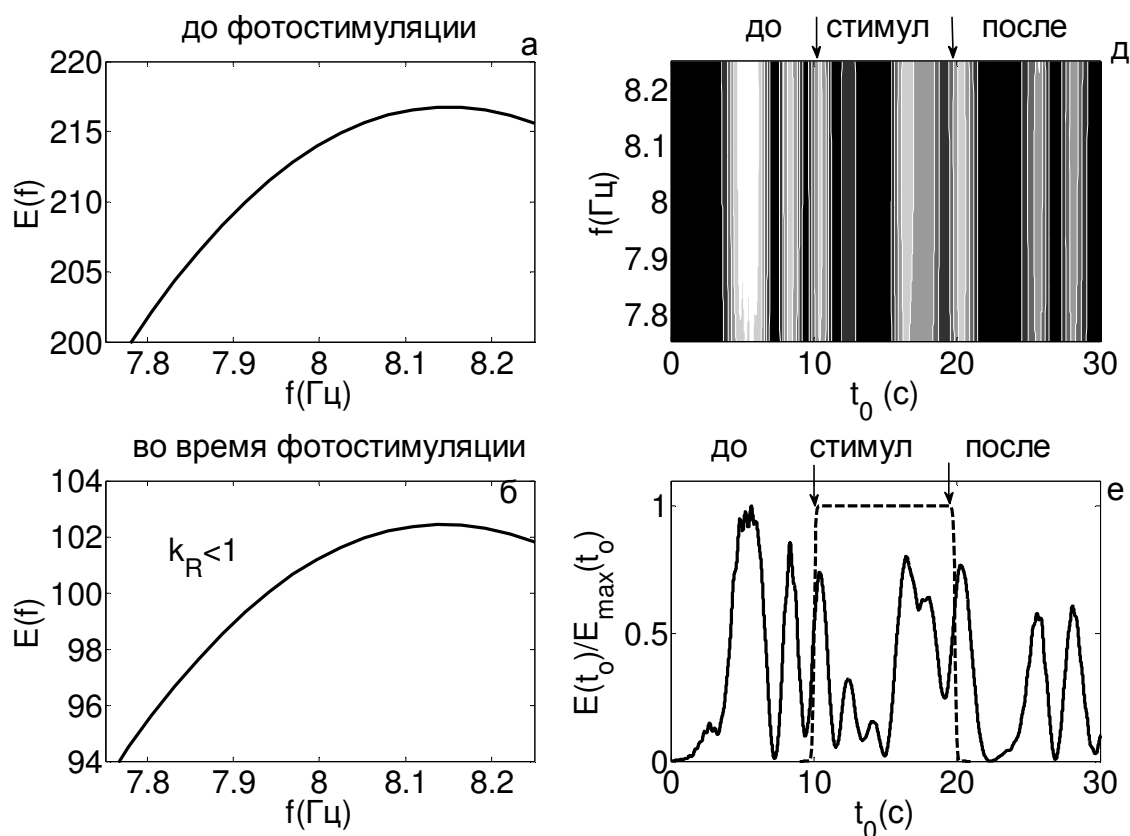


Рис. 2.24. Пример отсутствия реакции усвоения ритма частоты 8 Гц во фрагменте ЭЭГ здорового человека. Глобальные вейвлетные спектры  $E(f)$  до и во время действия фотостимула (Рис. 2.24 а, б), локальный вейвлетный спектр  $|W(f, t_0)|^2$  паттерна (Рис. 2.24 в) и нормированные интегральные распределения энергии вейвлетных спектров  $E(t_0)/E_{max}(t_0)$  паттерна и фотостимула (сплошная и штрихпунктирная линия Рис. 2.24 г, соответственно).

Максимум глобального вейвлетного спектра  $E(f)$  паттерна ЭЭГ здорового человека меньше во время действия стимула, чем до него (Рис. 2.24 а, б). Интенсивность окраски полосы проекции вейвлетной поверхности  $(t_0, f, |W(f, t_0)|^2)$  на плоскость  $(t_0, f)$ , задающей локальный вейвлетный спектр, также максимальна до начала действия фотостимула (Рис. 2.24 в). Нормированное интегральное распределение энергии вейвлетного спектра  $E(t_0)/E_{\max}(t_0)$  фрагмента ЭЭГ также демонстрирует тот факт, что во время действия фотостимула не происходит роста энергии, по сравнению с энергией паттерна до начала фотостимуляции (Рис. 2.24 г). Таким образом, отсутствие реакции усвоения ритма частоты 8 Гц в анализируемом фрагменте ЭЭГ здорового человека оценивается по отсутствию нарастания энергии глобального вейвлетного спектра вблизи частоты фотостимуляции и отсутствию увеличения нормированного интегрального распределения энергии вейвлетного спектра фрагмента ЭЭГ во время действия фотостимула.

Наличие реакции усвоения ритма частоты 12 Гц в другом фрагменте ЭЭГ здорового человека оценивается по нарастанию энергии глобального вейвлетного спектра вблизи частоты фотостимуляции и увеличению нормированного интегрального распределения энергии вейвлетного спектра фрагмента ЭЭГ во время действия фотостимула (Рис. 2.25).

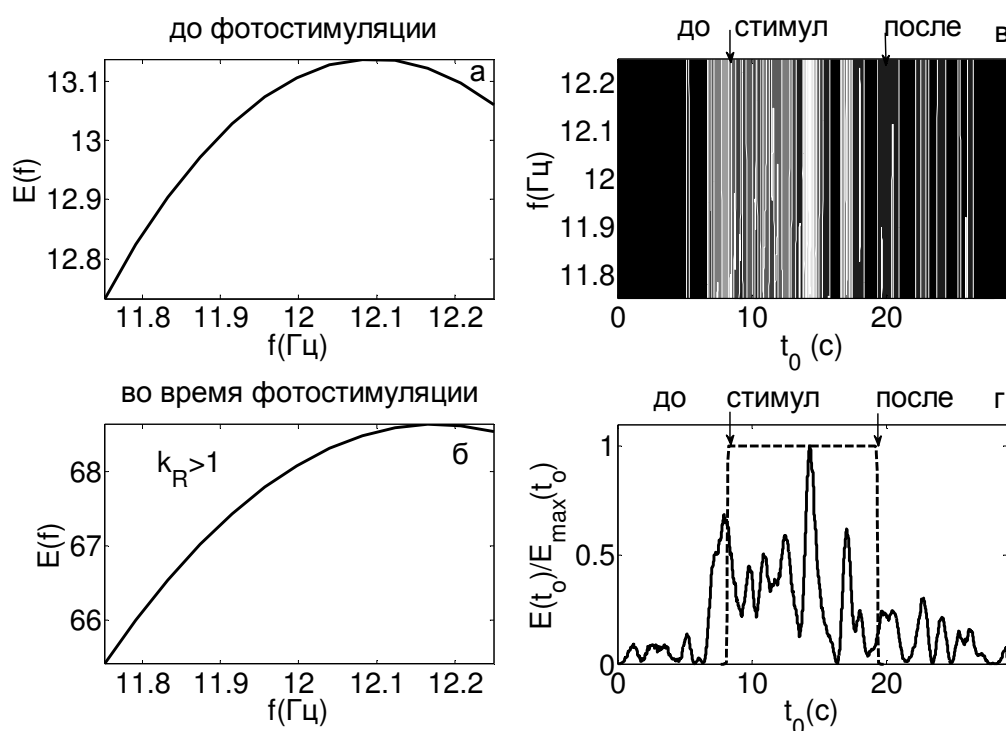


Рис. 2.25. Пример наличия реакции усвоения ритма частоты 12 Гц во фрагменте ЭЭГ здорового человека. Глобальные вейвлетные спектры  $E(f)$  до и во время действия фотостимула (Рис. 2.25 а, б), локальный вейвлетный спектр  $|W(f, t_0)|^2$  паттерна (Рис. 2.25 в) и нормированные интегральные распределения энергии вейвлетных спектров  $E(t_0)/E_{\max}(t_0)$  паттерна и фотостимула (сплошная и штрихпунктирная линия Рис. 2.25 г, соответственно).

Пример выраженной реакции на частоту 8 Гц в паттерне ЭЭГ у человека из группы с вегето-сосудистой дистонией показан на Рис. 2.26.

Пример значительной реакции на частоту 8 Гц в паттерне ЭЭГ у человека из группы с вертебрально-базиллярной недостаточностью представлен на Рис. 2.27.

Приведенные примеры показывают, что в случае наличия реакции усвоения заданной частоты фотостимула, максимумы полос локальных вейвлетных спектров находятся внутри временного интервала действия стимула. Однако, значения этих максимумов и времена нарастания энергии вейвлетных спектров различны в этих примерах. Например, для примера, приведенного на Рис. 2.26, характерно медленное нарастание энергии вейвлетного спектра фрагмента ЭЭГ вблизи частоты фотостимуляции во время действия фотостимула и большое удержание ритма заданной частоты, в то время как для примера, показанного на Рис. 2.27, отмечается быстрое увеличение энергии спектра и слабое удержание ритма.

Реакция усвоения ритма частоты 6 Гц в паттерне ЭЭГ пациента с гипертонической болезнью показывает еще большее удержание ритма заданной частоты (Рис. 2.28), чем в примере, приведенном на Рис. 2.27.

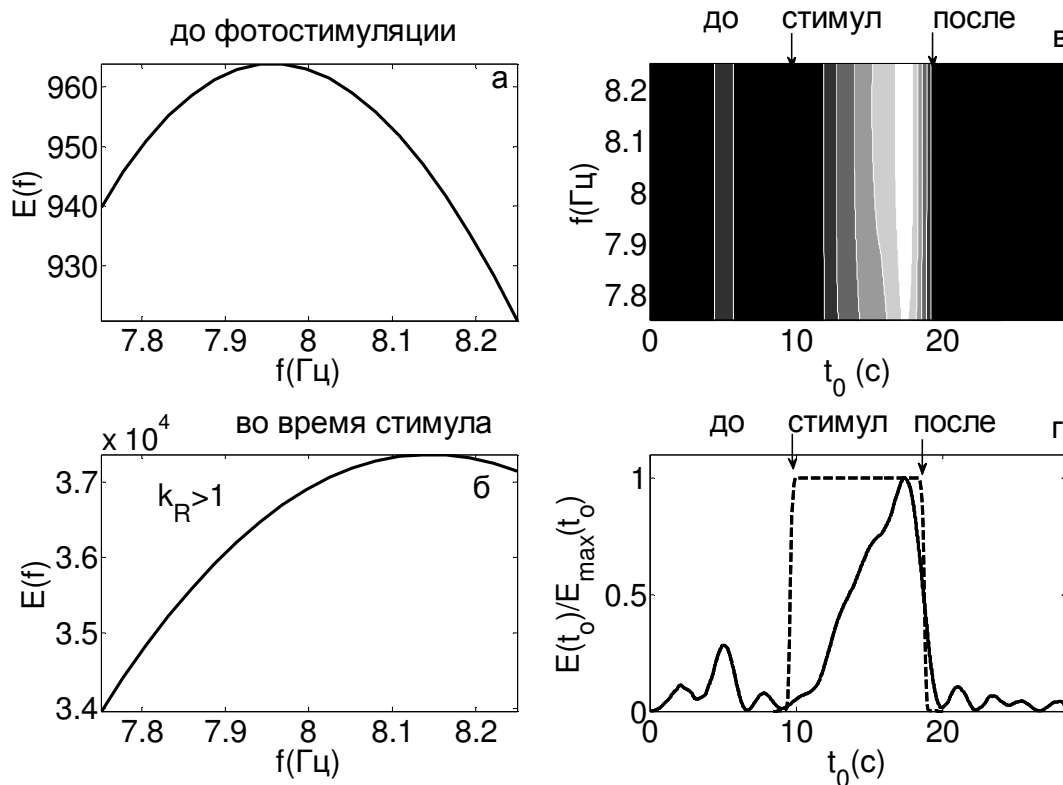


Рис. 2.26. Сильная реакция на частоту 8 Гц у пациента из группы с вегето-сосудистой дистонией. Медленное нарастание энергии спектра и значительное удержание ритма заданной частоты в данном паттерне.

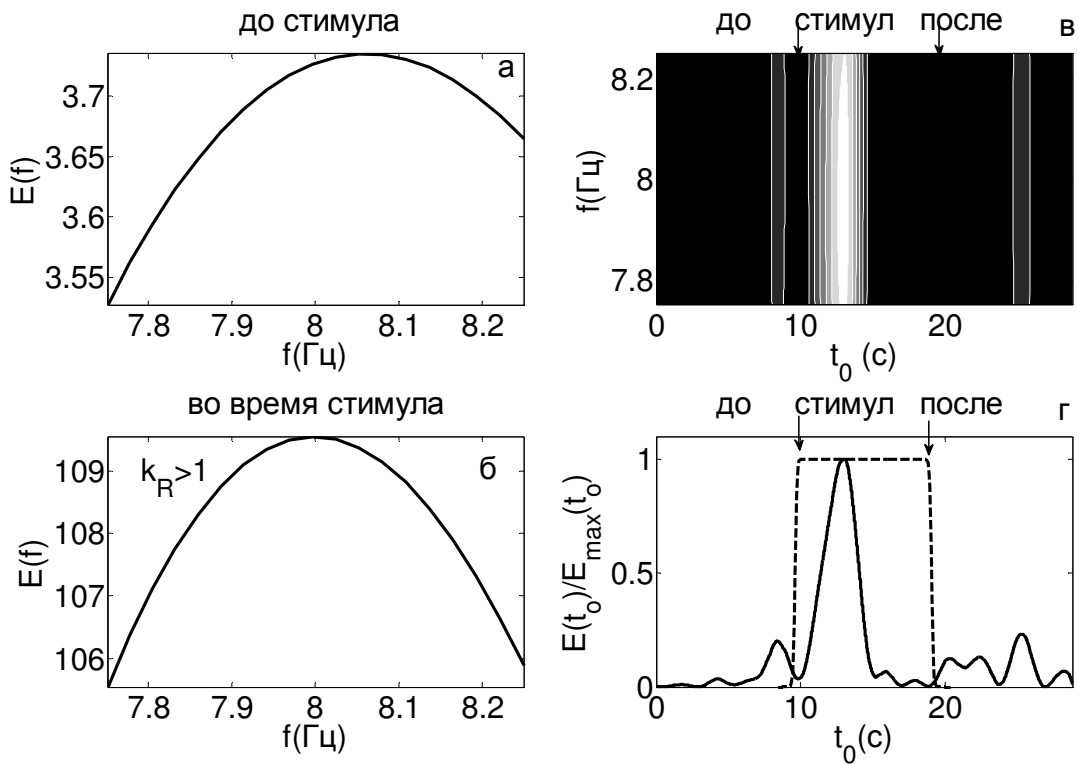


Рис. 2.27. Пример реакции на фотостимуляцию частотой 8 Гц у пациента из группы с вертебрально-базиллярной недостаточностью. Быстрое нарастание энергии спектра и слабое удержание ритма заданной частоты в данном паттерне.

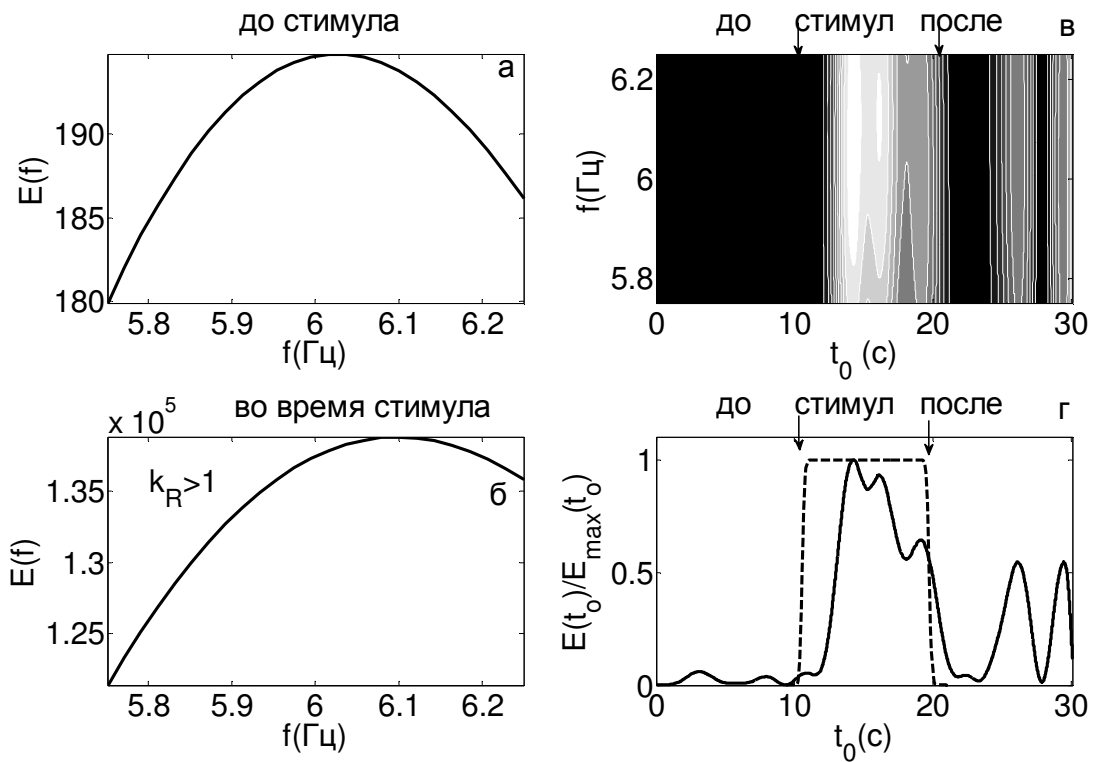


Рис. 2.28 Пример реакции на фотостимуляцию частотой 6 Гц в паттерне ЭЭГ пациента с гипертонической болезнью.

Для оценки различий между средними значениями параметров усвоения ритма, полученных для каждой группы тестируемых, от средних значений параметров, вычисленных для контрольной группы здоровых лиц, мы использовали непараметрический тест Манна-Уитни ( $p_1 < 0.05$ ). Для сравнения средних значений количественных параметров усвоения ритма, вычисленных для различных электродных отведений одного и того же тестируемого человека, применялся непараметрический тест Фридмана ( $p_2 < 0.05$ ).

#### 2.2.3.4 Оценка коэффициента усвоения ритма заданной частоты

Средние значения коэффициента усвоения ( $k_R$ ) ритма заданной частоты даны в Таблице 2.5 (усреднение проводилось по тестируемым в каждой группе). Для здоровых лиц значение параметра  $k_R < 1$  во всех частотных диапазонах, что означает отсутствие нарастания энергии во время фотостимуляции. Небольшое увеличение энергии обнаруживается только для частоты 10 Гц ( $k_R = 1.31 \pm 0.06$ , отведение O1).

Для всех тестируемых с нарушениями функционального состояния центральной нервной системы при дисциркуляторной энцефалопатии во всех частотных диапазонах, кроме дельта-диапазона для лиц из группы с вегето-сосудистой дистонией, средние значения коэффициента усвоения ритма значительно отличаются от значений, полученных для контрольной группы здоровых лиц на уровне значимости  $p_1 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни. Для лиц из группы с вегето-сосудистой дистонией в дельта-диапазоне значения коэффициента усвоения  $k_R < 1$ , поэтому усвоение ритма частот этого диапазона отсутствует также, как и для здоровых лиц ( $p_1 > 0.05$ ).

Частоты дельта-диапазона усваиваются в паттернах ЭЭГ двух групп пациентов (с гипертонической болезнью и вертебрально-базилярной недостаточностью). Максимальное значение коэффициента усвоения ритма ( $k_R = 89.5 \pm 5.2$ , отведение O1) отмечается в группе пациентов с гипертонической болезнью.

Частоты тета-, альфа- и бета-диапазонов усваиваются в паттернах ЭЭГ всех тестируемых групп с сосудистой патологией. Коэффициент усвоения ритма в тета-диапазоне имеет наибольшее значение в реактивных паттернах пациентов группы с вертебрально-базилярной недостаточностью ( $k_R = 1420 \pm 73$ , отведение O2), а в альфа-диапазоне - в паттернах ЭЭГ группы лиц с гипертонической болезнью ( $k_R = 796 \pm 41$  при 8 Гц, отведение O2). Максимальная реакция усвоения ритма частот бета-диапазона отмечается в паттернах ЭЭГ группы с вегето-сосудистой дистонией ( $k_R = 127 \pm 6$ , отведение O2 для 14 Гц).

Таблица 2.5. Средние значения коэффициента усвоения ( $k_R$ ) ритма в узком диапазоне частот [ $f_C - \Delta f, f_C + \Delta f$ ] (усреднение по числу тестируемых в каждой группе).

	контроль	вегето-сосудистая дистония	гипертоническая болезнь	вертебрально-базилярная недостаточность
<b>дельта-ритм <math>4 \pm 0.25</math> (Гц)</b>				
O1	<1	<1	89.5±5.2	36.3±2.1
O2	<1	<1	77.5±4.7 $p_2=0.061$	41.3±3.2 $p_2=0.081$
<b>тета-ритм <math>6 \pm 0.25</math> (Гц)</b>				
O1	<1	20.1±1.1	712±35	1121±55
O2	<1	22.5±1.2 $p_2=0.087$	785±41 $p_2=0.071$	1420±73 $p_2=0.032$
<b>альфа-ритм <math>8 \pm 0.25</math> (Гц)</b>				
O1	<1	31.4±2.2	705±32	11.5±0.9
O2	<1	38.5±2.9 $p_2=0.066$	796±41 $p_2=0.061$	23.3±1.2 $p_2=0.037$
<b><math>10 \pm 0.25</math> (Гц)</b>				
O1	1.31±0.06	54.5±3.6 $p_1=0.014$	650±32 $p_1=0.003$	31.4±1.5 $p_1=0.019$
O2	1.48±0.07	61.5±4.1 $p_1=0.012$ $p_2=0.081$	697±41 $p_1=0.002$ $p_2=0.086$	54.3±1.8 $p_1=0.015$ $p_2=0.045$
<b><math>12 \pm 0.25</math> (Гц)</b>				
O1	<1	75.4±4.3	470±23	21.2±0.5
O2	<1	84.7±4.9 $p_2=0.072$	501±32 $p_2=0.069$	42.7±0.7 $p_2=0.031$
<b>бета-ритм <math>14 \pm 0.25</math> (Гц)</b>				
O1	<1	119±6	92±6	35.4±1.2
O2	<1	127±6 $p_2=0.064$	85±5 $p_2=0.071$	39.4±1.4 $p_2=0.069$
<b><math>16 \pm 0.25</math> (Гц)</b>				
O1	<1	78.6±4.6	32.3±1.5	24.4±1.2
O2	<1	84.5±5.7 $p_2=0.083$	39.8±1.7 $p_2=0.091$	27.6±1.3 $p_2=0.093$

Асимметрия в реакции усвоения внешнего ритма тета- и альфа-диапазонов найдена в отведениях O1 и O2 у пациентов группы с вертебрально-базилярной недостаточностью ( $p_2 < 0.05$  по тесту Фридмана). В других паттернах не обнаружено статистически значимых отличий в значениях коэффициента  $k_R$  для отведений O1 и O2 ( $p_2 > 0.05$  по тесту Фридмана).

### 2.2.3.5. Оценка времени нарастания энергии вейвлетного спектра во время ритмической фотостимуляции

Средние значения времени нарастания энергии вейвлетного спектра ( $T_{incr}$ ) во время ритмической фотостимуляции даны в Таблице 2.6 (усреднение по тестируемым в каждой группе). В дельта- и тета-диапазонах эти значения наибольшие у лиц с вертебрально-базиллярной недостаточностью ( $T_{incr}=7.7\pm 0.2$  с и  $T_{incr}=7.8\pm 0.3$  с, отведение O2, соответственно).

Таблица 2.6. Средние значения времени нарастания энергии ( $T_{incr}$ ) (усреднение по числу тестируемых в каждой группе).

	контроль	вегето-сосудистая дистония	гипертоническая болезнь	вертебрально-базиллярная недостаточность
<b>дельта-ритм</b> $4\pm 0.25$ (Гц)				
O1	-	-	$3.2\pm 0.1$	$6.3\pm 0.1$
O2	-	-	$3.5\pm 0.1$ $p_2=0.083$	$7.7\pm 0.2$ $p_2=0.035$
<b>тета-ритм</b> $6\pm 0.25$ (Гц)				
O1	-	$2.7\pm 0.1$	$3.0\pm 0.1$	$6.1\pm 0.2$
O2	-	$3.0\pm 0.1$ $p_2=0.087$	$3.2\pm 0.1$ $p_2=0.091$	$7.8\pm 0.3$ $p_2=0.041$
<b>альфа ритм</b> $8\pm 0.25$ (Гц)				
O1	-	$5.2\pm 0.3$	$1.7\pm 0.1$	$2.6\pm 0.1$
O2	-	$5.5\pm 0.3$ $p_2=0.084$	$2.0\pm 0.1$ $p_2=0.079$	$3.8\pm 0.1$ $p_2=0.043$
$10\pm 0.25$ (Гц)				
O1	$6.0\pm 0.3$	$6.1\pm 0.3$ $p_1=0.094$	$4.2\pm 0.2$ $p_1=0.011$	$6.6\pm 0.4$ $p_1=0.077$
O2	$6.2\pm 0.4$	$6.4\pm 0.5$ $p_1=0.087$ $p_2=0.064$	$4.7\pm 0.3$ $p_1=0.023$ $p_2=0.073$	$6.9\pm 0.4$ $p_1=0.055$ $p_2=0.076$
$12\pm 0.25$ (Гц)				
O1	-	$5.6\pm 0.2$	$3.5\pm 0.1$	$4.6\pm 0.2$
O2	-	$5.8\pm 0.2$ $p_2=0.081$	$3.8\pm 0.1$ $p_2=0.068$	$5.6\pm 0.2$ $p_2=0.043$
<b>бета-ритм</b> $14\pm 0.25$ (Гц)				
O1	-	$2.3\pm 0.1$	$3.4\pm 0.1$	$4.8\pm 0.2$
O2	-	$2.5\pm 0.1$ $p_2=0.083$	$3.6\pm 0.1$ $p_2=0.084$	$5.7\pm 0.2$ $p_2=0.035$
$16\pm 0.25$ (Гц)				
O1	-	$2.7\pm 0.1$	$3.3\pm 0.1$	$6.5\pm 0.3$
O2	-	$2.9\pm 0.1$ $p_2=0.091$	$3.7\pm 0.2$ $p_2=0.083$	$7.6\pm 0.3$ $p_2=0.044$

Незаполненные элементы таблицы соответствуют частотам, при которых отсутствует воспроизведение ритма. Для всех групп, кроме лиц из группы с вегето-сосудистой дистонией в



дельта-диапазоне и в альфа-диапазоне на частоте 10 Гц, а также для лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью на частоте 10 Гц, средние значения времени нарастания энергии значимо отличаются от значений, полученных для контрольной группы здоровых лиц на уровне значимости  $p_1 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни. Статистически значимые отличия в значениях  $T_{incr}$  для О1 и О2 отведений наблюдаются только в паттернах групп с вертебрально-базилярной недостаточностью ( $p_2 < 0.05$ , тест Фридмана).

Максимально быстрое нарастание энергии вейвлетного спектра наблюдается в реактивных паттернах ЭЭГ в альфа-диапазоне у лиц с гипертонической болезнью ( $T_{incr}=1.7\pm 0.1$  с для 8 Гц, отведение О1). Наибольшее время нарастания энергии характерно для частот тета-диапазона ( $T_{incr}=7.8\pm 0.3$  с для 6 Гц, отведение О2) у лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью.

### 2.2.3.6. Оценка коэффициента удержания ритма заданной частоты

Средние значения коэффициента удержания ритма заданной частоты ( $k_H$ ) даны в таблице 2.7. Незаполненные элементы таблицы соответствуют частотам, при которых отсутствует воспроизведение ритма. Статистически значимые отличия в значениях  $k_H$  для О1 и О2 отведений, также как и в значениях  $T_{incr}$ , наблюдаются только в паттернах групп с вертебрально-базилярной недостаточностью ( $p_2 < 0.05$ , тест Фридмана).

Для всех групп, кроме лиц из группы с вегето-сосудистой дистонией в дельта-диапазоне и в альфа-диапазоне на частоте 10 Гц, а также для лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью и гипертонической болезнью на частоте 10 Гц, средние значения времени нарастания энергии значимо отличаются от значений, полученных для контрольной группы здоровых лиц на уровне значимости  $p_1 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни.

Коэффициент удержания ритма заданной частоты имеет наибольшие значения для реактивных паттернов в группе лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью при усвоении ритмов дельта- и тета-диапазонов ( $k_H=0.86\pm 0.05$  и  $k_H=0.92\pm 0.04$ , соответственно), а при усвоении ритма альфа-диапазона максимум удержания наблюдается у лиц с гипертонической болезнью ( $k_H=0.81\pm 0.04$ ). Значения коэффициента удержания ритма частот бета-диапазона намного меньше, например,  $k_H=0.26\pm 0.01$  в группе лиц с вегето-сосудистой дистонией.

Приведенные данные показывают, что, в отличие от мультифрактального анализа, вейвлетный анализ электрической активности мозга во время ритмической фотостимуляции позволяет определить количественные динамические изменения, происходящие в локальных и глобальных вейвлетных спектрах, и оценить коэффициенты усвоения ( $k_R$ ) и удержания ( $k_H$ ) ритма заданной частоты, а также время ( $T_{incr}$ ) его запоминания.

Таблица 2.7. Средние значения коэффициента удержания ритма заданной частоты ( $k_H$ ) (усреднение по числу тестируемых в каждой группе).

	контроль	вегето-сосудистая дистония	гипертоническая болезнь	вертебрально-базилярная недостаточность
<b>дельта-ритм <math>4 \pm 0.25</math> (Гц)</b>				
O1	-	-	$0.67 \pm 0.03$	$0.82 \pm 0.04$
O2	-	-	$0.71 \pm 0.03$ $p_2=0.073$	$0.86 \pm 0.05$ $p_2=0.083$
<b>тета-ритм <math>6 \pm 0.25</math> (Гц)</b>				
O1	-	$0.41 \pm 0.02$	$0.65 \pm 0.02$	$0.88 \pm 0.04$
O2	-	$0.45 \pm 0.02$ $p_2=0.086$	$0.69 \pm 0.02$ $p_2=0.079$	$0.92 \pm 0.04$ $p_2=0.043$
<b>альфа-ритм <math>8 \pm 0.25</math> (Гц)</b>				
O1	-	$0.52 \pm 0.02$	$0.75 \pm 0.03$	$0.43 \pm 0.02$
O2	-	$0.56 \pm 0.02$ $p_2=0.078$	$0.78 \pm 0.03$ $p_2=0.091$	$0.57 \pm 0.02$ $p_2=0.039$
<b><math>10 \pm 0.25</math> (Гц)</b>				
O1	$0.10 \pm 0.00$ 5	$0.31 \pm 0.01$ $p_1=0.026$	$0.78 \pm 0.04$ $p_1=0.015$	$0.21 \pm 0.01$ $p_1=0.035$
O2	$0.13 \pm 0.00$ 6	$0.35 \pm 0.01$ $p_1=0.028$ $p_2=0.084$	$0.81 \pm 0.04$ $p_1=0.010$ $p_2=0.091$	$0.26 \pm 0.01$ $p_1=0.035$ $p_2=0.048$
<b><math>12 \pm 0.25</math> (Гц)</b>				
O1	-	$0.21 \pm 0.01$	$0.59 \pm 0.03$	$0.13 \pm 0.006$
O2	-	$0.23 \pm 0.01$ $p_2=0.092$	$0.53 \pm 0.03$ $p_2=0.087$	$0.19 \pm 0.01$ $p_2=0.045$
<b>бета-ритм <math>14 \pm 0.25</math> (Гц)</b>				
O1	-	$0.26 \pm 0.01$	$0.54 \pm 0.03$	$0.15 \pm 0.006$
O2	-	$0.24 \pm 0.01$ $p_2=0.092$	$0.62 \pm 0.03$ $p_2=0.087$	$0.21 \pm 0.01$ $p_2=0.032$
<b><math>16 \pm 0.25</math> (Гц)</b>				
O1	-	$0.18 \pm 0.01$	$0.13 \pm 0.005$	$0.05 \pm 0.001$
O2	-	$0.22 \pm 0.01$ $p_2=0.079$	$0.15 \pm 0.005$ $p_2=0.089$	$0.09 \pm 0.001$ $p_2=0.087$

Для пациентов с вегето-сосудистой дистонией реакция усвоения внешнего ритма наблюдается для тета-, альфа- и бета-диапазонов. При этом наиболее характерным является усвоение ритмов именно бета-диапазона, так как энергия вейвлетного спектра возрастает в нем быстрее, чем в других частотных диапазонах. Однако коэффициент удержания ритма заданной частоты имеет небольшие значения и реакция на ритмическую фотостимуляцию быстро заканчивается.

В реактивных паттернах ЭЭГ у лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью и гипертонической болезнью добавляется усвоение ритма дельта-диапазона. При этом в паттернах ЭЭГ группы с гипертонической болезнью максимально воспроизводятся ритмы альфа-диапазона, реакция на другие частоты значительно слабее, а по мере увеличения частоты

фотостимуляции в альфа-диапазоне значения коэффициента усвоения ритма уменьшаются. В паттернах ЭЭГ лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью в наибольшей степени воспроизводится внешний ритм тета-диапазона; энергия вейвлетного спектра нарастает медленно, но удерживается значительное время.

### 2.2.3.7. Анализ способности мозга к воспроизведению светового стимула при сосудистой патологии разной степени тяжести

Полученные результаты показывают, что в фоновых паттернах ЭЭГ здоровых лиц наблюдается доминирование альфа-ритма, и в этом диапазоне энергия вейвлетного спектра значительно превышает энергию вейвлетного спектра лиц с сосудистой патологией головного мозга. Доминирование альфа-ритма и отсутствие ритмов других диапазонов отражает оптимальные корково-подкорковые взаимоотношения [Русинов., 1987; Гриндель и Сазонова, 2001; Жирмунская, 1996; Святогор, 2000; Святогор и др., 2005; Kooi et al., 1978].

Снижение альфа-ритма и тем более его отсутствие, а также появление ритмов других диапазонов, относящихся к патологическим, считается проявлением нарушения корково-подкорковых взаимоотношений разной степени тяжести [Boutros et al., 2011; Chatrian et al., 1974; Заболотных и др., 2004, Поворинский и др., 1987]. Наши результаты свидетельствуют о корреляции значения индекса альфа-ритма, энергии вейвлетного спектра и оптимальности корково-подкорковых взаимоотношений. Эта оптимальность может быть обусловлена работой большого числа нейронных ансамблей, работающих на частоте альфа-диапазона и участвующих в процессах внутренней синхронизации.

Как известно, ответы мозга на ритмическую фотостимуляцию, используемую в качестве функциональной нагрузки, определяют состояние баланса процессов возбуждения и торможения [Поворинский и др., 1987; Святогор и др., 1994; Coull et al., 1978; Beydoun et al., 1998; Fedotchev et al., 2006]. Полученные данные показывают, что для здоровых лиц характерно отсутствие реакции усвоения ритма, связанное с отсутствием нарастания энергии вейвлетного спектра вблизи частоты фотостимуляции. Отсутствие нарастания энергии вблизи частоты фотостимуляции, по-видимому, отражает сбалансированность процессов возбуждения и торможения, устойчивость корково-подкорковых взаимоотношений и преобладание внутренней синхронизации нейронных структур здорового мозга при навязывании внешнего ритма. Выраженное снижение энергетических показателей в фоновых паттернах ЭЭГ в группах лиц с сосудистой патологией может быть обусловлено хронической гипоксией мозга.

Известно, что наличие выраженной реакции усвоения ритмов фотостимуляции практически во всем диапазоне предлагаемых частот может свидетельствовать о повышении

процесса возбуждения [Coull et al., 1978; Поворинский, Заболотных, 1987, Beydoun et al., 1998, Федотчев и др., 2006, Святогор и др., 2014].

В паттернах ЭЭГ лиц с гипертонической болезнью и вертебрально-базилярной недостаточностью отмечается повышение коэффициента усвоения реакции фотостимуляции во всех частотных диапазонах, что связано, вероятно, с усилением внешней синхронизации по сравнению со здоровыми лицами.

В Таблице 2.8 даны обобщенная оценка реакции усвоения ритма в исследованных группах и распределение групп (на основании этой оценки) по стадиям неустойчивости нейродинамических процессов и степени возбудимости. По мере нарастания неустойчивости нейродинамики степень возбудимости повышается, достигая максимума у лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью.

Таблица 2.8. Оценка реакции усвоения ритма при сосудистой патологии разной степени тяжести.

	вегето-сосудистая дистония	гипертоническая болезнь	вертебрально-базилярная недостаточность
диапазон усвоения	тета, альфа, бета	весь	весь
максимум усвоения	бета ( $k_R \sim 80$ )	альфа ( $k_R \sim 750$ )	тета ( $k_R \sim 1200$ )
удержание ритма	незначительное ( $k_H \sim 0.2$ )	значительное ( $k_H \sim 0.7$ )	сильное ( $k_H \sim 0.9$ )
нарастание энергии	быстрое ( $T_{incr} \sim 2.5$ )	быстрое ( $T_{incr} \sim 3.5$ )	медленное ( $T_{incr} \sim 7$ )
стадия неустойчивости нейродинамических процессов	начальная (первая)	вторая	третья
степень возбудимости	значительная	высокая	очень высокая

Наиболее характерное усвоение частот бета-диапазона для лиц с вегето-сосудистой дистонией может быть связано с возникновением начальной стадии развития неустойчивости нейродинамических процессов в результате появления в центральной нервной системе патологического очага возбуждения [Крыжановский, 1997; Святогор и др., 2014].

У лиц с гипертонической болезнью и лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью происходит дальнейшее усиление неустойчивости нейродинамики, ведущее за собой, вероятно, расширение патологического очага возбуждения и вовлечение еще большего количества нейронных ансамблей в патологический процесс. Это приводит к дальнейшему усилению внешней синхронизации, что объясняет еще большее повышение энергетических показателей ЭЭГ и большее усвоение внешнего навязанного ритма. При этом для тестируемых лиц с гипертонической болезнью значительно увеличиваются энергетические характеристики в дельта- и альфа-диапазонах, а для лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью - в тета-

диапазоне. Такие различия могут быть связаны с клиническими особенностями влияния гипертонической болезни и вертебрально-базилярной недостаточности на электрическую активность мозга.

### 2.2.3.8. Сравнение результатов вейвлетного преобразования реактивных паттернов ЭЭГ с результатами быстрого и оконного преобразования Фурье

Изменения в паттернах ЭЭГ под влиянием ритмической фотостимуляции можно отнести к типу event-related модуляций ЭЭГ [Mouraux et al., 2008], поэтому вейвлетный анализ, который дает возможность увидеть не только распределение энергии паттерна по частотам, но и моменты времени, в которые происходят быстрые модуляции частот, оказывается чрезвычайно полезным.

Сравним результаты вейвлетного преобразования реактивных паттернов ЭЭГ с быстрым преобразованием Фурье и оконным преобразованием Фурье этих паттернов. Различия в результатах применения методов быстрого и оконного преобразования Фурье и непрерывного вейвлет-преобразования для анализа реакции усвоения ритмической фотостимуляции в исследуемом фрагменте ЭЭГ показаны на Рис. 2.29 и Рис.2.30.

Рост амплитуды паттерна ЭЭГ (Рис. 2.29 а), увеличение энергии локального вейвлетного спектра  $|W(f, t_0)|^2$  (Рис. 2.29 в) и нормированного интегрального распределения энергии вейвлетного спектра (сплошная линия на Рис. 2.29 г) в узком диапазоне частот вблизи частоты фотостимуляции свидетельствуют о выраженной реакции усвоения ритма внешней частоты. При этом быстрое преобразование Фурье позволяет обнаружить в спектре единственный максимум на частоте стимуляции (12 Гц) (Рис. 2.29 б), но не определить момент появления в сигнале этой частоты.

Нормированные интегральные распределения энергии спектра, полученного методом оконного преобразования Фурье (сплошные линии на Рис. 2.30 б, г), зависят от параметров метода:  $w$  (ширины окна) и  $n$  (числа значений, которые перекрываются в каждом сегменте) и, следовательно, не позволяют единственным образом вычислить значения коэффициента удержания ритма заданной частоты  $k_H$  и время  $T_{incr}$  запоминания ритма этой частоты.

Непрерывное вейвлет-преобразование, напротив, наглядно показывает рост энергии локального вейвлетного спектра  $|W(f, t_0)|^2$  (Рис. 2.29 в) и его нормированного интегрального распределения (сплошная линия на Рис. 2.29 г) во время фотостимуляции и их спад после выключения стимула. Кроме того, эти данные дают возможность однозначно определить коэффициенты, характеризующие реакцию усвоения ритмической фотостимуляции в анализируемом фрагменте ЭЭГ.

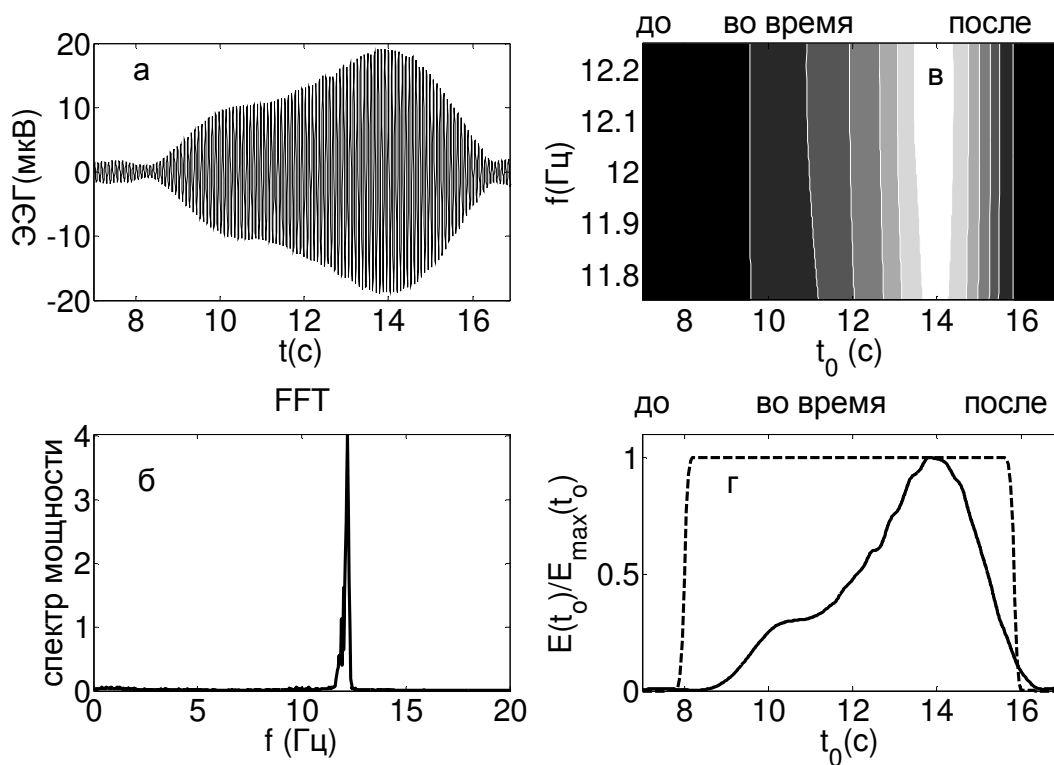


Рис. 2.29. Пример анализа реакции усвоения ритмической фотостимуляции с частотой 12 Гц. Амплитуда паттерна ЭЭГ до, во время и после фотостимуляции (рис 2.29 а), спектр мощности, построенный после быстрого преобразования Фурье этого паттерна (рис 2.29 б), локальный вейвлетный спектр  $|W(f, t_0)|^2$  паттерна (рис 2.29 в) и нормированные интегральные распределения энергии вейвлетных спектров паттерна (сплошная линия) и фотостимула (штрихпунктирная линия рис 2.29 г)

Нормированные интегральные распределения энергии спектра, полученного методом оконного преобразования Фурье (сплошные линии на Рис. 2.30 б, г), зависят от параметров метода:  $w$  (ширины окна) и  $n$  (числа значений, которые перекрываются в каждом сегменте) и, следовательно, не позволяют единственным образом вычислить значения коэффициента удержания ритма заданной частоты  $k_H$  и время  $T_{incr}$  запоминания ритма этой частоты.

Непрерывное вейвлет-преобразование, напротив, наглядно показывает рост энергии локального вейвлетного спектра  $|W(f, t_0)|^2$  (Рис. 2.29 в) и его нормированного интегрального распределения (сплошная линия на Рис. 2.29 г) во время фотостимуляции и их спад после выключения стимула. Кроме того, эти данные дают возможность однозначно определить коэффициенты, характеризующие реакцию усвоения ритмической фотостимуляции в анализируемом фрагменте ЭЭГ.

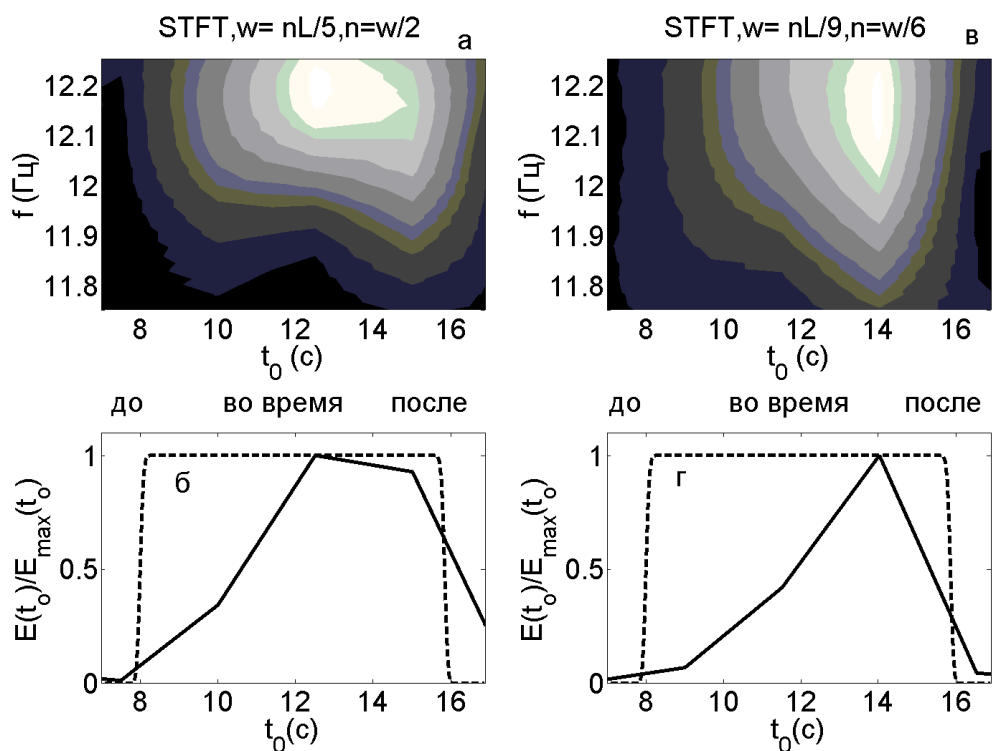


Рис. 2.30. Примеры спектрограмм, полученных оконным преобразованием Фурье для различных значений ширины окна ( $w$ ) и числа значений, которые перекрываются в каждом сегменте ( $n$ ) (Рис. 2.30 а, в). Анализируется паттерн ЭЭГ, представленный на Рис. 2.29 а,  $nL$  – общее число значений в анализируемом паттерне.

### 2.2.3.9 Заключительные замечания

Проведенный анализ подтверждает, что мозг здорового человека представляет собой чрезвычайно устойчивую динамическую систему, лабильно реагирующую на внешние сигналы, что не вызывает ее перевозбуждения. Различные нарушения функционального состояния нервной системы в результате сосудистой патологии головного мозга проявляют себя как особенности мозга отвечать несколько отличным образом на определенную функциональную нагрузку.

Предложенный подход к оценке реакции на фотостимуляцию, получаемой в результате проведенного вейвлетного анализа, позволяет определить параметры, количественно характеризующие способность мозга воспроизводить или отклонять предложенный внешний ритм.

Использование значений этих параметров позволило оценить степень нервной возбудимости при разной степени выраженности дисциркуляторной энцефалопатии. Эта оценка может оказаться полезной в клинической практике для выбора адекватного лечения медленно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения мозга и избежать назначения в процессе

терапии лекарственных препаратов, приводящих к повышению процессов возбуждения больным, показывающим значительное нарастание энергии вейвлетного спектра в процессе ритмической фотостимуляции.

## 2.2.4 МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ ПАТТЕРНОВ ЭЭГ ПРИ НАРУШЕНИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Четвертая часть работы, отраженной в данной главе, посвящена выяснению механизмов изменений структуры реактивных паттернов ЭЭГ у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями различной степени тяжести, связанными с фибрилляцией предсердий пароксизмального и постоянного типа. Для этого применялись методы вейвлетного и рекуррентного анализов реактивных фрагментов ЭЭГ во время действия светового стимула и оценивалась способность мозга к его воспроизведению при наличии у человека нарушений сердечного ритма [Dick, 2017].

Для сравнения динамики светового стимула и паттерна ЭЭГ во время действия этого стимула использовалось оценивание кросс-вейвлетного спектра, определяющего локальные соотношения между двумя сигналами в определенные моменты времени на определенных частотах, и вейвлет-когерентности этих сигналов. Для определения статистической значимости вейвлет-когерентности каждой частоты исходный сигнал рандомизировался по методу Монте-Карло и оценивались 300 рандомизированных реализаций.

Для оценивания реакции усвоения ритма применялся также метод совместного рекуррентного анализа, позволяющий визуализировать определенные закономерности в двух сигналах (даже от различных физических источников) [Marwan, et. al., 2007].

### 2.2.4.1 Оценка кросс–вейвлетных спектров светового сигнала и реактивного паттерна ЭЭГ при фибрилляциях предсердий пароксизмального и постоянного типа

Пример светового сигнала частоты 8 Гц и реактивного паттерна ЭЭГ во время фотостимуляции здорового человека, а также кросс-вейвлет спектры и вейвлет-когерентности этих сигналов показаны на Рис. 2.31. Размытые светлые полосы в кросс-вейвлет спектрах указывают на слабую ковариантность (совместное изменение) светового сигнала и физиологического ответа (Рис. 2.31 в). Статистически значимой когерентности между паттерном ЭЭГ и фотостимулом заданной частоты не обнаруживается (Рис. 2.31 г). Под



термином “когерентность” понимается согласованное протекание во времени колебательных процессов.

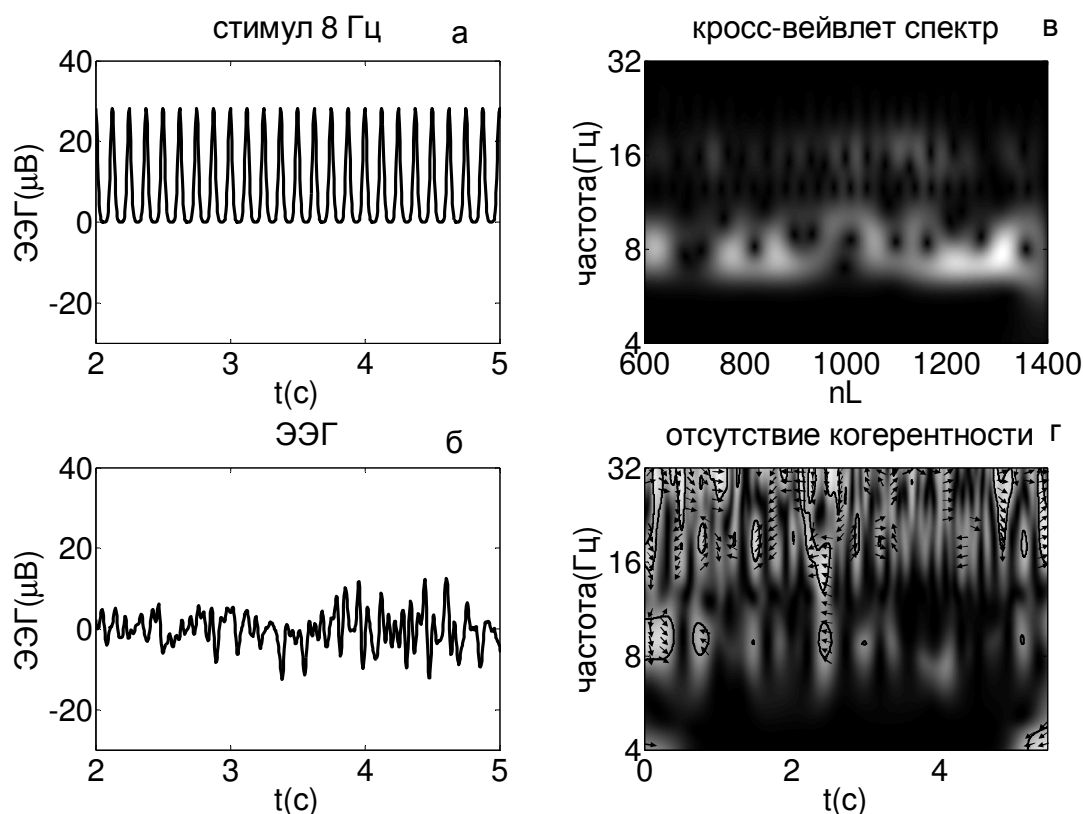


Рис.2.31 Паттерны светового сигнала частоты 8 Гц и ЭЭГ во время фотостимуляции здорового человека (Рис. 2.31 а, б), кросс-вейвлет спектр (Рис. 2.31 в) и вейвлет-когерентность (Рис. 2.31 г). Белый цвет означает когерентность между сигналами, черный – ее отсутствие.

Световой сигнал частоты 8 Гц и соответствующие ему реактивные паттерны ЭЭГ во время фотостимуляции пациентов с мерцательной аритмией пароксизмальной и постоянной формы, а также кросс-вейвлет спектры и вейвлет-когерентности этих сигналов приведены на Рис. 2.32.

Узкие светлые полосы в кросс-вейвлет спектрах в этих двух примерах указывают на ковариантность светового сигнала и паттерна ЭЭГ. Однако анализ вейвлет-когерентности обнаруживает значительную и статистически значимую когерентность только между паттерном ЭЭГ и фотостимулом заданной частоты для пациента с мерцательной аритмией пароксизмальной формы (Рис. 2.32 г), но не для пациента с мерцательной аритмией постоянной формы (Рис. 2.32 з). Это указывает на недостаточность использования только информации, заключенной в кросс-вейвлет спектрах, и согласуется с данными работы [Maraun and Kurths, 2004], в которой также указывается на методические погрешности при оценивании кросс-вейвлет спектров.

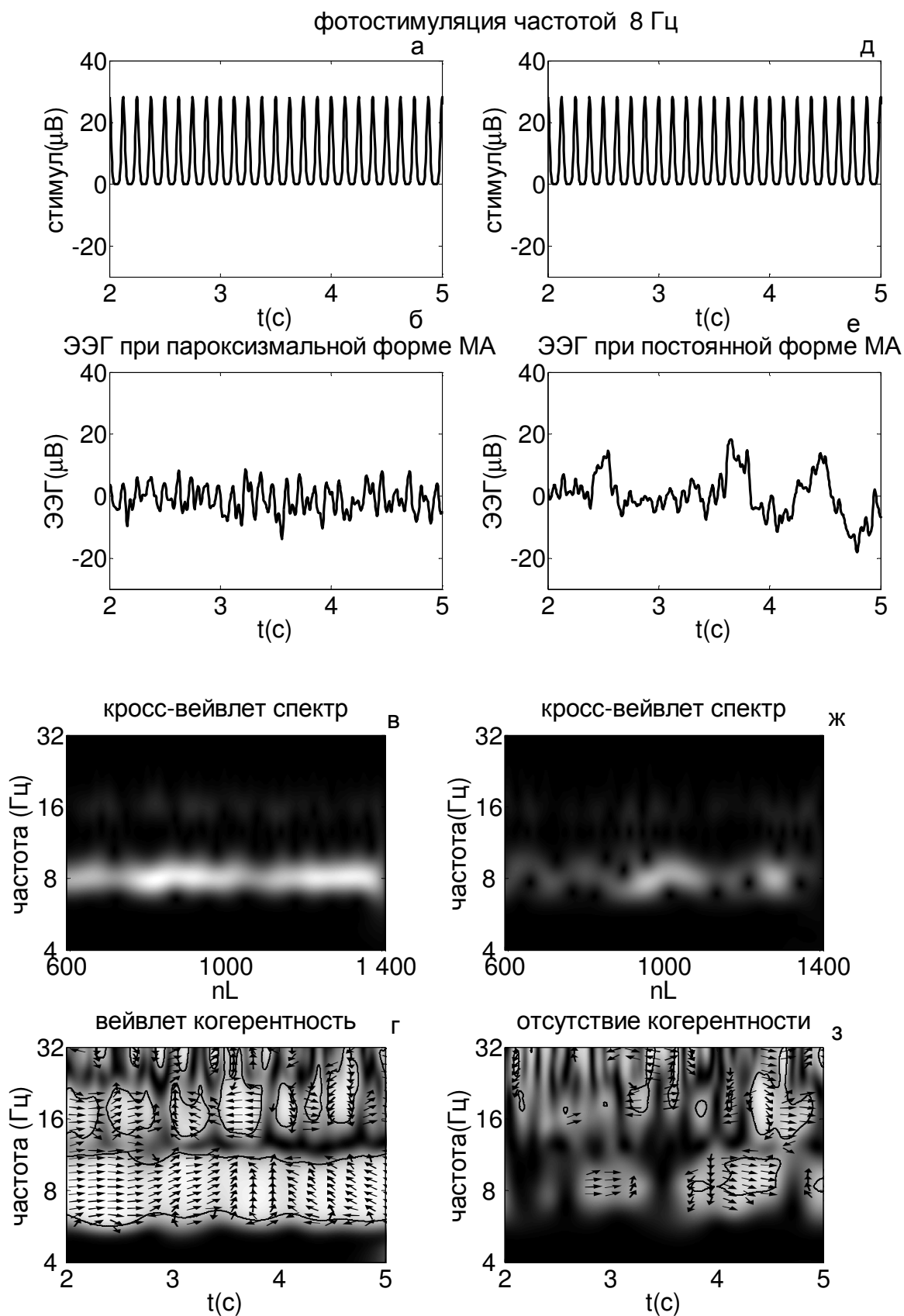


Рис.2.32 Световой сигнал частоты 8 Гц (Рис. 2.32 а, д) и паттерны ЭЭГ во время фотостимуляции у пациента с мерцательной аритмией пароксизмальной (Рис. 2.32 б) и постоянной (Рис. 2.32 е) формы (отведение О1). Соответствующие им кросс-вейвлет спектры (Рис. 2.32 в, ж) и вейвлет-когерентности (Рис. 2.32г, з). Белый цвет означает когерентность между сигналами, черный – ее отсутствие.

## 2.2.4.2 Вейвлетный анализ реактивных паттернов ЭЭГ при фибрилляциях предсердий пароксизмального и постоянного типа

Рассмотрим динамические изменения, происходящие в глобальных  $E(f)$  и локальных  $|W(f, t_0)|^2$  вейвлетных спектрах, а также в нормированных интегральных распределениях энергии вейвлетных спектров паттерна ЭЭГ во время действия фотостимула в узких частотных диапазонах вблизи частоты фотостимуляции.

Рис.2.33 демонстрирует слабую реакцию усвоения частоты 10 Гц в паттерне ЭЭГ обследуемого человека из контрольной группы.

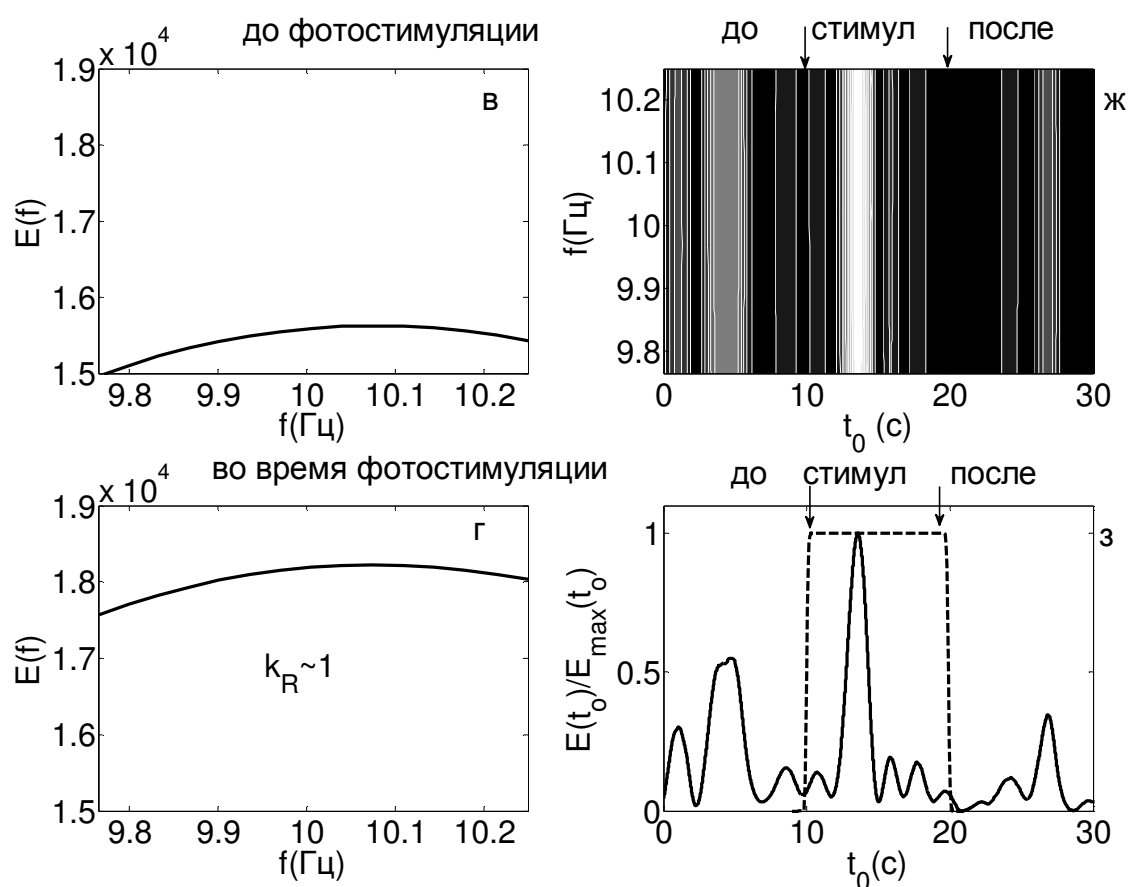


Рис.2.33. Слабая реакция усвоения частоты 10 Гц в паттерне ЭЭГ эдкого человека. Глобальный вейвлетный спектр  $E(f)$  до и во время действия фотостимула (Рис.2.33 а, б), локальный вейвлетный спектр  $|W(f, t_0)|^2$  паттерна (Рис. 2.33 в) и нормированные интегральные распределения энергии вейвлетных спектров паттерна и фотостимула (сплошная и штрихпунктирная линия Рис. 2.33 г, соответственно).

Наличие реакции усвоения ритма заданной частоты определяется по увеличению энергии  $E(f)$  (Рис. 2.33 а, б) и нарастанию интегрального распределения  $E(t_0)/E_{\max}(t_0)$  во время фотостимуляции (Рис. 2.33 г). Незначительность реакции усвоения ритма заданной частоты в

анализируемом паттерне ЭЭГ оценивается величиной коэффициента усвоения ритма ( $k_R$ ), значение которого близко к 1.

Пример выраженной реакции на частоту 8 Гц у пациента с мерцательной аритмией пароксизмальной формы дан на Рис. 2.34.

Наблюдается значительное нарастание энергии глобального вейвлетного спектра во время действия фотостимула (Рис. 2.34 а, б). Максимум локального вейвлетного спектра достигается в конце интервала фотостимуляции (Рис. 2.34 в), то есть в данном паттерне происходит медленное нарастание энергии вейвлетного спектра вблизи заданной частоты (Рис. 2.34 г).

Пример незначительной реакции усвоения ритма частоты фотостимуляции 12 Гц у пациента с мерцательной аритмией постоянной формы приведен на Рис. 2.35. Во время действия фотостимула происходит небольшое увеличение энергии глобального вейвлетного спектра (Рис. 2.35 а, б). Локальный вейвлетный спектр достигает максимума в середине интервала фотостимуляции (Рис. 2.35 в), то есть наблюдается быстрое нарастание энергии вейвлетного спектра и затем ее уменьшение (Рис. 2.35 г).

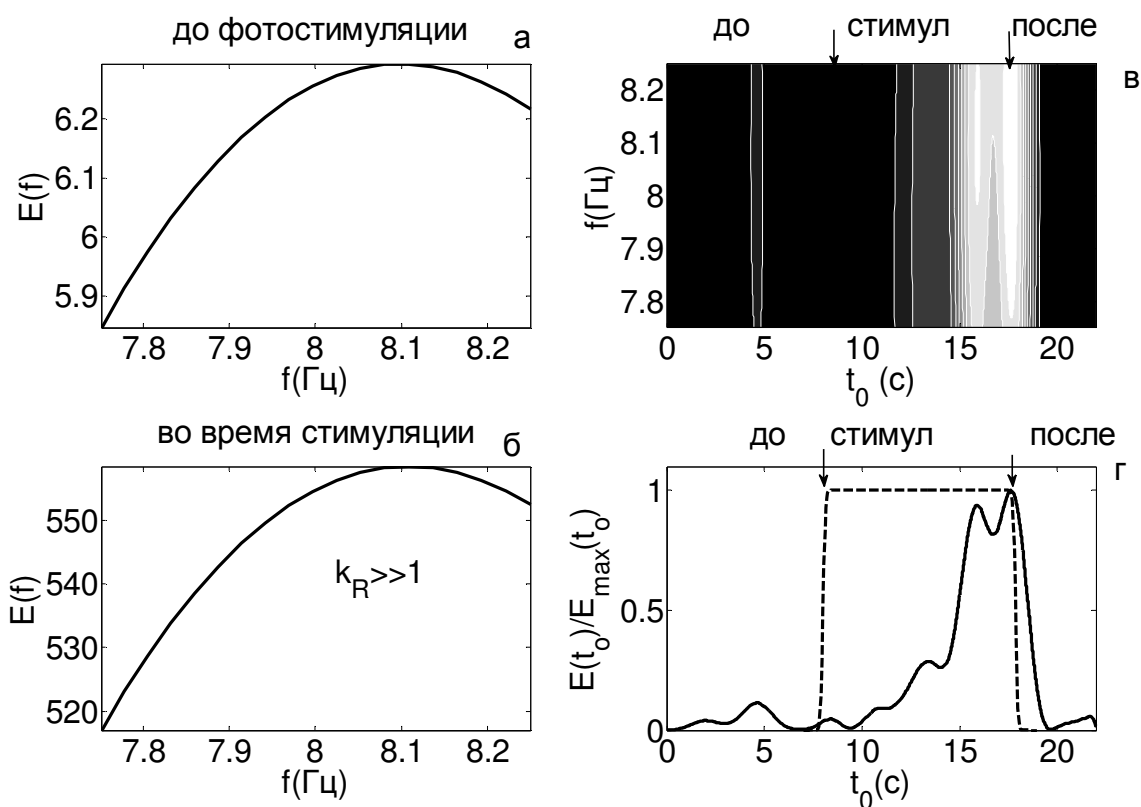


Рис.2.34. Пример выраженной реакции на частоту 8 Гц у пациента с мерцательной аритмией пароксизмальной формы.

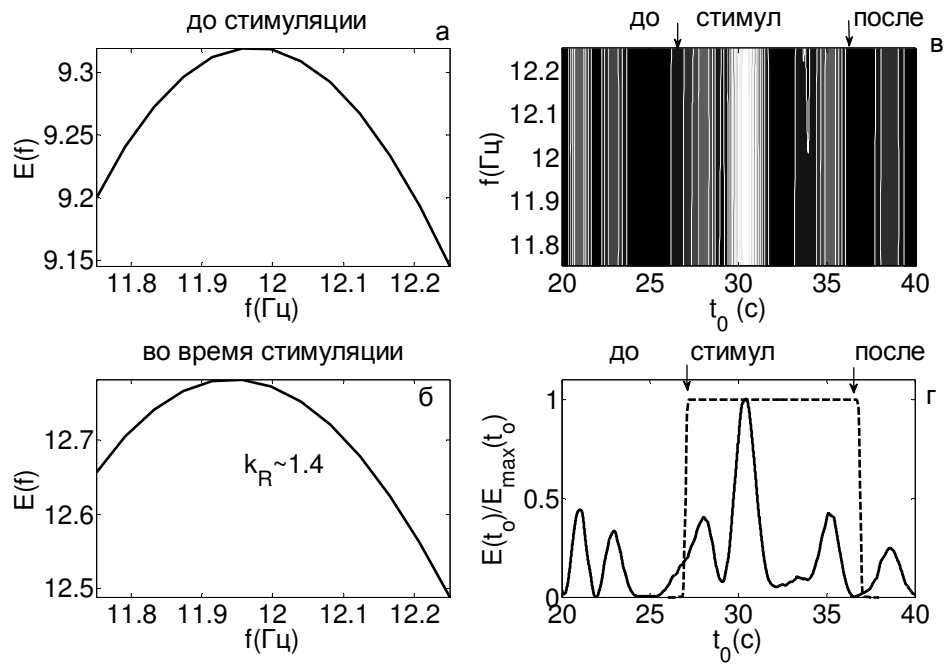


Рис.2.35. Пример слабой реакции на частоту 12 Гц у пациента с мерцательной аритмией постоянной формы.

### 2.2.4.3 Оценка реакции усвоения ритма в паттернах ЭЭГ у пациентов с фибрилляцией предсердий на основании анализа рекуррентных диаграмм

Еще одним доказательством наличия реакции усвоения ритма в паттернах ЭЭГ у пациентов с фибрилляцией предсердий является присутствие одновременных рекуррентностей в совместных рекуррентных диаграммах этих паттернов и ритмических световых сигналов определенных частот. Примеры таких диаграмм для пациентов с мерцательной аритмией пароксизмальной и постоянной форм представлены на Рис. 2.36 б и Рис.2.36 г, соответственно. Эти диаграммы построены при величине временной задержки  $d=5$  и размерности вложения  $m=3$ , величина размера окрестности  $\epsilon$  равна 1% от величины стандартного отклонения анализируемых временных рядов. Паттерны ЭЭГ во время фотостимуляции частотой 12 Гц показаны на Рис. 2.36 а и Рис. 2.36 в.

Левая диаграмма содержит рекуррентные структуры с различными расстояниями между диагональными линиями, которые группируются в нерегулярные черные кластеры, что свидетельствует о возникновении одновременных рекуррентностей в паттерне ЭЭГ у пациента с мерцательной аритмией пароксизмальной формы и световом сигнале заданной частоты. В отличие от этого, правая диаграмма содержит только редкие и короткие диагональные линии, то есть почти не имеет совместных рекуррентностей в анализируемом паттерне пациента с фибрилляцией предсердий постоянной формы и данном световом сигнале.

Представленные на рис 2.32 – 2.36 реакции усвоения ритма заданных частот были характерны не менее чем для 92% лиц из каждой обследуемой группы, что позволило нам при дальнейших количественных оценках использовать усреднение значений полученных параметров по числу испытуемых в каждой группе.

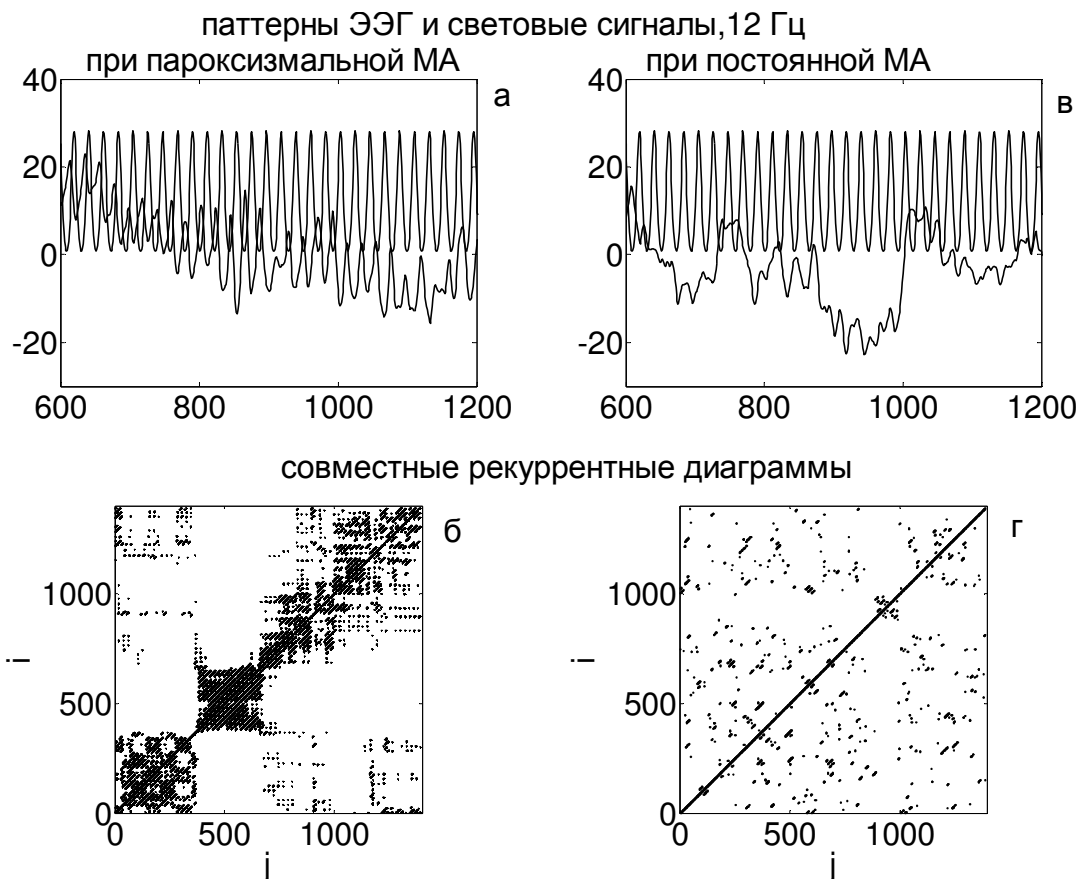


Рис. 2.36 Примеры паттернов ЭЭГ во время фотостимуляции пациентов с мерцательной аритмией пароксизмальной (Рис. 2.36 а) и постоянной (Рис. 2.36 в) форм. Совместные рекуррентные диаграммы этих паттернов и световых сигналов (Рис. 2.36 б, г).

#### 2.2.4.4 Оценка различий в функциональном состоянии ЦНС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в виде мерцательной аритмии пароксизмального и постоянного типа

Усредненные (по числу испытуемых в каждой группе) значения коэффициентов усвоения ( $k_R$ ) и удержания ( $k_H$ ) ритма заданной частоты, а также времени запоминания ритма ( $T_{incr}$ ) для реактивных паттернов различных групп обследованных лиц приведены в таблице 2.9. У всех тестируемых пациентов отсутствуют статистически значимые различия в средних значениях

параметров, вычисленных для затылочных отведений О1 и О2 ( $p_2 > 0.05$ ) (табл. 2.9). Это говорит об отсутствии асимметрии реакции усвоения ритма.

Для 9 из 10 лиц из контрольной группы значение коэффициента усвоения ритма

$k_R < 1$  во всех частотных диапазонах, что означает отсутствие нарастания энергии во время фотостимуляции. Незначительное усвоение выявляется только для частот 10 и 12 Гц ( $k_R = 1.31 \pm 0.06$  и  $k_R = 1.16 \pm 0.04$ , соответственно). Удержание ритма заданной частоты также незначительно ( $k_H = 0.12 \pm 0.01$  и  $k_H = 0.11 \pm 0.01$ ), а время запоминания ритма максимально ( $T_{incr} = 6.1 \pm 0.3$  с и  $T_{incr} = 5.4 \pm 0.3$  с).

Для пациентов с мерцательной аритмией ответы на реакцию фотостимуляции значительно отличаются от ответов в контрольной группе на уровне значимости  $p_1 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни. Прежде всего, в паттернах ЭЭГ у 15 из 16 лиц с фибрилляцией предсердий пароксизмального типа и у 20 из 22 лиц с фибрилляцией предсердий постоянного типа отмечается усвоение частот тета-диапазона. Так, например, для лиц с пароксизмальным типом мерцательной аритмии коэффициент усвоения ритма частоты 6 Гц  $k_R = 63 \pm 5$ , а коэффициент удержания ритма  $k_H = 0.11 \pm 0.01$ , что говорит о том, что, несмотря на значительную реакцию, удержание ритма небольшое. В отличие от этого, в группе лиц с мерцательной аритмией постоянного типа реакция усвоения ритма тета-диапазона значительно сильнее. Так для той же частоты 6 Гц коэффициент усвоения ритма  $k_R = 289 \pm 17$ , а коэффициент удержания ритма  $k_H = 0.88 \pm 0.06$ .

Усвоение ритма частот альфа-диапазона наблюдается для обеих групп пациентов. При этом максимальное усвоение характерно для группы с мерцательной аритмией пароксизмального типа. Действительно, значения показателей реакции усвоения ( $k_R = 545 \pm 38$ ,  $T_{incr} = 5.4 \pm 0.3$  с,  $k_H = 0.77 \pm 0.04$  для частоты 8 Гц) свидетельствуют о медленном и сильном нарастании энергии вейвлетного спектра вблизи частоты фотостимуляции при значительном удержании ритма заданной частоты.

Для группы лиц с мерцательной аритмией постоянного типа получены гораздо меньшие значения коэффициентов усвоения и удержания ритма альфа-диапазона (например,  $k_R = 2.7 \pm 0.1$ ,  $T_{incr} = 3.1 \pm 0.1$  с,  $k_H = 0.25 \pm 0.01$  для частоты 12 Гц), что позволяет говорить о более быстром, но слабом нарастании энергии вейвлетного спектра вблизи частоты фотостимуляции при незначительном удержании ритма заданной частоты.

Усвоение ритма бета-диапазона не характерно ни для одной из исследуемых групп.

Значения численных показателей рекуррентных диаграмм (средняя длина диагональных линий ( $L$ ) и рекуррентное время, необходимое для возврата сигнала в  $\varepsilon$  окрестность точки, в которой он было ранее ( $\tau$ )), даны в таблице 2.10.

Средняя длина диагональных линий максимальна для паттернов ЭЭГ пациентов с мерцательной аритмией пароксизмального типа ( $L=8.5\pm 0.8$ , частота 8 Гц) и минимальна для паттернов ЭЭГ пациентов с мерцательной аритмией постоянного типа ( $L= 1.9\pm 0.2$ , частота 10 Гц). Рекуррентное время также максимально для пациентов с мерцательной аритмией пароксизмального типа ( $\tau=0.85\pm 0.08$ , частота 8 Гц) и минимально для пациентов с мерцательной аритмией постоянного типа ( $\tau=0.24\pm 0.02$ , частота 10 Гц).

В контрольной группе эти показатели принимают меньшие значения. Например,  $L = 1.6\pm 0.1$  и  $\tau=0.18\pm 0.02$  для частоты 12 Гц. Это свидетельствует о том, что рекуррентные диаграммы лиц контрольной группы практически не содержат совместных рекуррентностей в анализируемых паттернах и световых сигналах частот альфа-диапазона.

Для реактивных паттернов ЭЭГ у лиц с мерцательной аритмией пароксизмального типа характерно наличие значительных совместных рекуррентностей для сигналов как в тета-, так и в альфа-диапазонах (таблица 2.10.) В отличие от этого, паттернам ЭЭГ лиц с мерцательной аритмией постоянного типа свойственны рекуррентности преимущественно в тета-диапазоне.

Таким образом, для пациентов с фибрилляцией предсердий пароксизмального типа отмечается медленная и сильная реакция усвоения ритма частот альфа-диапазона и менее выраженная реакция усвоения ритма частот тета-диапазона, в то время как для пациентов с фибрилляцией постоянного типа – значительно более слабая реакция для частот альфа-диапазона и выраженная реакция для частот тета-диапазона.

Возникновение одновременных рекуррентностей в паттернах ЭЭГ и световых сигналах частот тета- и альфа-диапазонов является характерной особенностью рекуррентных диаграмм пациентов с мерцательной аритмией пароксизмальной формы. Рекуррентные диаграммы лиц с фибрилляцией предсердий в постоянной форме также имеют совместные рекуррентности в паттернах ЭЭГ и световых сигналах частот тета-ритма, однако в альфа-диапазоне проявляют очень слабую рекуррентность.

Полученные результаты показывают, что отсутствие реакции усвоения ритма практически всех предложенных частот, наблюдаемое в паттернах ЭЭГ лиц контрольной группы, связано с отсутствием нарастания энергии инфракрасного спектра вблизи частоты фотостимуляции, низкой инфракрас-когерентностью и малыми рекуррентными временами и отражает сбалансированность процессов возбуждения и торможения.

В паттернах ЭЭГ пациентов двух исследованных групп с сердечно-сосудистой патологией в форме мерцательной аритмии отмечается повышение коэффициентов усвоения и удержания ритмов в тета- и альфа-диапазонах, что связано, вероятно, с повышением неустойчивости



Таблица 2.9 Усредненные значения коэффициентов усвоения ( $k_R$ ) и удержания ( $k_H$ ) ритма заданной частоты, а также времени запоминания ритма ( $T_{incr}$ ) в исследуемых паттернах ЭЭГ.

отведение	диапазон	$k_R$	$T_{incr}$	$k_H$	реакция усвоения
Контроль (N=9 из 10)					
O1	альфа, 8 Гц	<1	-	-	отсутствует
	10 Гц	1.31±0.06	6.1±0.3	0.12±0.01	незначительная
	12 Гц	1.16±0.04	5.4±0.3	0.11±0.01	
O2 $p_2 > 0.05$	альфа, 8 Гц	<1	-	-	отсутствует
	10 Гц	1.27±0.05	6.3±0.3	0.19±0.01	незначительная
	12 Гц	1.13±0.04	5.8±0.3	0.16±0.01	
Пароксизмальная форма мерцательной аритмии (N=15 из 16)					
O1	тета, 4 Гц	31±3	4.7±0.2	0.19±0.01	значительная
	6 Гц	63±5	4.2±0.2	0.11±0.01	
	альфа, 8 Гц	545±38	5.4±0.3	0.77±0.04	
	10 Гц	302±15 $p_1=0.023$	3.8±0.2 $p_1=0.039$	0.81±0.05 $p_1=0.015$	
	12 Гц	475±29 $p_1=0.018$	3.2±0.1 $p_1=0.035$	0.51±0.03 $p_1=0.025$	
O2 $p_2 > 0.05$	тета, 4 Гц	29±3	4.4±0.2	0.14±0.01	значительная
	6 Гц	69±6	4.6±0.2	0.11±0.01	
	альфа, 8 Гц	572±41	5.5±0.3	0.79±0.04	
	10 Гц	315±17 $p_1=0.019$	3.3±0.2 $p_1=0.036$	0.85±0.05 $p_1=0.017$	
	12 Гц	487±35 $p_1=0.017$	3.1±0.1 $p_1=0.032$	0.60±0.04 $p_1=0.025$	
Постоянная форма мерцательной аритмии (N=20 из 22)					
O1	тета, 4 Гц	306±27	4.8±0.3	0.78±0.05	значительная
	6 Гц	289±17	3.5±0.3	0.88±0.06	
	альфа, 8 Гц	3.2±0.1	5.2±0.3	0.33±0.01	слабая
	10 Гц	3.9±0.2 $p_1=0.041$	4.8±0.2 $p_1=0.045$	0.21±0.01 $p_1=0.045$	
	12 Гц	2.7±0.1 $p_1=0.048$	3.1±0.1 $p_1=0.035$	0.25±0.01 $p_1=0.048$	
O2 $p_2 > 0.05$	тета, 4 Гц	209±15	4.7±0.2	0.69±0.05	значительная
	6 Гц	198±10	4.2±0.2	0.76±0.05	
	альфа, 8 Гц	2.9±0.1	5.4±0.3	0.30±0.01	слабая
	10 Гц	2.4±0.1 $p_1=0.047$	3.8±0.2 $p_1=0.034$	0.23±0.01 $p_1=0.045$	
	12 Гц	2.3±0.1 $p_1=0.048$	3.4±0.2 $p_1=0.031$	0.27±0.01 $p_1=0.042$	

внутренней синхронизации нейронных ансамблей и усилением их внешней синхронизации. При этом характерное для лиц с пароксизмальной формой мерцательной аритмии значительное усвоение ритма частот как альфа-, так и тета-диапазонов, может быть связано с развитием неустойчивости нейродинамических процессов в результате появления в центральной нервной

Таблица 2.10. Усредненные значения средней длины диагональных линий ( $L$ ) и рекуррентных времен ( $\tau$ ) в совместных рекуррентных диаграммах паттернов ЭЭГ и световых сигналов.

отведение	диапазон	$L$	$\tau$	реакция усвоения
Контроль (N=9 из 10)				
O1	альфа, 8 Гц	-	-	отсутствует
	10 Гц	$1.7 \pm 0.1$	$0.20 \pm 0.02$	незначительная
	12 Гц	$1.6 \pm 0.1$	$0.18 \pm 0.02$	
O2 $p_2 > 0.05$	альфа, 8 Гц	-	-	отсутствует
	10 Гц	$1.3 \pm 0.1$	$0.19 \pm 0.01$	незначительная
	12 Гц	$1.8 \pm 0.1$	$0.16 \pm 0.01$	
Пароксизмальная форма мерцательной аритмии (N=15 из 16)				
O1	тета, 4 Гц	$5.3 \pm 0.5$	$0.45 \pm 0.04$	значительная
	6 Гц	$4.7 \pm 0.4$	$0.40 \pm 0.04$	
	альфа, 8 Гц	$8.5 \pm 0.8$	$0.85 \pm 0.08$	
	10 Гц	$6.9 \pm 0.6$ $p_1 = 0.039$	$0.75 \pm 0.07$ $p_1 = 0.015$	
	12 Гц	$7.8 \pm 0.7$ $p_1 = 0.035$	$0.66 \pm 0.06$ $p_1 = 0.025$	
O2 $p_2 > 0.05$	тета, 4 Гц	$4.4 \pm 0.2$	$0.44 \pm 0.04$	значительная
	6 Гц	$4.6 \pm 0.2$	$0.39 \pm 0.04$	
	альфа, 8 Гц	$8.1 \pm 0.8$	$0.79 \pm 0.04$	
	10 Гц	$6.3 \pm 0.6$ $p_1 = 0.036$	$0.72 \pm 0.07$ $p_1 = 0.017$	
	12 Гц	$8.2 \pm 0.8$ $p_1 = 0.032$	$0.60 \pm 0.06$ $p_1 = 0.025$	
Постоянная форма мерцательной аритмии (N=20 из 22)				
O1	тета, 4 Гц	$8.1 \pm 0.8$	$0.79 \pm 0.07$	значительная
	6 Гц	$6.7 \pm 0.6$	$0.59 \pm 0.06$	
	альфа, 8 Гц	$2.9 \pm 0.3$	$0.31 \pm 0.02$	слабая
	10 Гц	$1.9 \pm 0.2$ $p_1 = 0.045$	$0.24 \pm 0.02$ $p_1 = 0.045$	
	12 Гц	$2.1 \pm 0.2$ $p_1 = 0.035$	$0.28 \pm 0.02$ $p_1 = 0.048$	
O2 $p_2 > 0.05$	тета, 4 Гц	$8.4 \pm 0.8$	$0.76 \pm 0.07$	значительная
	6 Гц	$6.2 \pm 0.6$	$0.56 \pm 0.05$	
	альфа, 8 Гц	$2.4 \pm 0.2$	$0.30 \pm 0.02$	слабая
	10 Гц	$1.7 \pm 0.2$ $p_1 = 0.034$	$0.23 \pm 0.02$ $p_1 = 0.045$	
	12 Гц	$2.3 \pm 0.2$ $p_1 = 0.032$	$0.27 \pm 0.02$ $p_1 = 0.041$	

системе патологического очага возбуждения (генератор повышенного усиления возбуждения по Крыжановскому) [Крыжановский, 1997]. В отличие от этого, наблюдаемая у лиц с постоянной формой мерцательной аритмии слабая реакция усвоения ритма частот альфа диапазона и

выраженная реакция усвоения ритма частот тета диапазона, может свидетельствовать о преобладании процессов торможения в нервной системе этих пациентов вследствие хронической гипоксии мозга.

Результаты наших исследований подтверждаются клиническими данными, полученными для обследуемых пациентов. Так, при нейропсихологическом тестировании были показаны более выраженные изменения когнитивных функций у больных с постоянной формой мерцательной аритмии, по сравнению с больными с пароксизмальной формой [Ишинова и др., 2013, Аланичев и др., 2015].

Слабая реакция на фотостимуляцию у пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии может быть связана с уменьшением возбудимости корковых нейронов вследствие хронической гипоксии мозга. Это подтверждается фоновой ЭЭГ у этих пациентов: в фоновых паттернах этих пациентов было выявлено преобладание тета активности [Святогор и др., 2015], а преобладание тета активности, как известно, связано с усилением процессов торможения [Жирмунская, 1991, Жирмунская, 1996, Гриндель, Сазонова, 2001].

#### 2.2.4.5 Заключительные замечания

Проведенный с помощью методов нелинейной динамики анализ реактивных паттернов ЭЭГ позволил выявить количественные изменения в функциональном состоянии центральной нервной системы при патологических нарушениях, связанных с фибрилляцией предсердий пароксизмального и постоянного типа.

У разных групп пациентов с мерцательной аритмией, различающихся по времени существования нарушения сердечного ритма, то есть с постоянной или пароксизмальной формами фибрилляции предсердий, обнаружены достоверные различия в количественных параметрах реакции усвоения ритма фотостимуляции (значениях коэффициентов усвоения и удержания ритма, временах его запоминания, а также значениях вейвлет-когерентности и рекуррентных временах совместных рекуррентных диаграмм световых сигналов и паттернов ЭЭГ).

Для паттернов ЭЭГ пациентов с сердечно-сосудистой патологией в форме мерцательной аритмии характерны более высокие значения коэффициентов усвоения и удержания ритмов в тета- и альфа-диапазонах, по сравнению со значениями, определенными для здоровых людей. Различия в реакции усвоения ритма предложенной частоты у лиц с пароксизмальной или постоянной формой мерцательной аритмии может быть связано с развитием неустойчивости нейродинамических процессов в результате появления в центральной нервной системе патологического очага возбуждения (для лиц с пароксизмальной формой мерцательной

аритмии) или преобладания процессов торможения в нервной системе вследствие хронической гипоксии мозга (для лиц с постоянной формой мерцательной аритмии).

Приведены дополнительные доказательства наличия реакции усвоения ритма в паттернах ЭЭГ у пациентов с фибрилляцией предсердий. Такими доказательствами служат присутствие одновременных рекуррентностей в совместных рекуррентных диаграммах этих паттернов и ритмических световых сигналов определенных частот и наличие вейвлет-когерентности световых сигналов и реактивных паттернов ЭЭГ.

Таким образом, результаты исследования показывают, что механизмы, лежащие в основе изменений динамической сложности реактивных паттернов ЭЭГ, состоят в структурных перестройках, ведущих к изменению динамики нарастания энергии паттерна в ответ на фотостимул, что проявляется в изменении количественных показателей реакции усвоения заданной частоты, а также в возникновении одновременных рекуррентностей в паттерне ЭЭГ и световом сигнале.

Результаты анализа вейвлет-когерентности также свидетельствуют о возможности достоверно оценивать различия в функциональном состоянии ЦНС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в виде мерцательной аритмии пароксизмального и постоянного типа. В паттернах ЭЭГ этих пациентов обнаружена значительная вейвлет-когерентность светового сигнала и физиологического ответа в диапазоне тета-ритма. Однако для лиц с фибрилляцией предсердий пароксизмального типа наблюдается также значительная вейвлет-когерентность и для частот альфа-ритма, в то время как для лиц с фибрилляцией предсердий постоянного типа вейвлет-когерентность в этом диапазоне не определяется.

Вейвлетный и рекуррентный методы имеют большие перспективы для анализа физиологических сигналов. Так, например, в работе [Rangaprakash and Pradhan, 2014] показано, что кросс-рекуррентный анализ сигналов ЭЭГ от различных электродных отведений позволяет обнаруживать различия в преиктальном и иктальном состояниях у больных эпилепсией генерализованной формы, а также определять эпилептические локусы парциальной эпилепсии по значениям коэффициента корреляции между вероятностями рекуррентностей для ЭЭГ в разных отведениях.

Определение таких показателей рекуррентных диаграмм, как ламинарность и максимальная длина вертикальных линий, в процессе анализа вариабельности частоты сердечных сокращений позволяет обнаружить появление так называемых ламинарных состояний (характеризующихся неустойчивыми сингулярностями) непосредственно до начала приступа желудочковой пароксизмальной тахикардии [Marwan et al., 2002]. Таким образом, на основании анализа рекуррентностей физиологических сигналов возможно создание экапресс-диагностики с целью предотвращения как эпилептических, так и сердечных приступов.

Можно предположить, что проведение дальнейших расширенных исследований на основе одновременного анализа паттернов ЭЭГ и ЭКГ послужит основой для создания экспресс-диагностики патологических изменений функционального состояния ЦНС при нарушениях ритма сердца и связанных с ними когнитивных нарушений.

# **Глава 3. МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ**

## **НЕПРОИЗВОЛЬНЫХ КОЛЕБАНИЙ РУКИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ**

### **ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ**

#### 3.1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

##### 3.1.1. Нелинейная динамика произвольных колебаний руки человека при двигательных нарушениях

При двигательных нарушениях доступными для анализа физиологическими колебаниями являются произвольные колебания (тремор), возникающие при выполнении человеком определенных двигательных задач, например, при поддержании усилия пальцами руки. Как известно, тремор имеет многофакторную природу и может быть связан с активностью отдельных мотонейронов, иннервирующих двигательные единицы мышц, а также с разрядами нейронов двигательной зоны коры, модулирующих активность в нисходящих кортикоспинальных путях [McAuley et al., 2000].

Осцилляции могут возникать в петлях обратных связей между зонами двигательной коры и структурами базальных ганглиев, в транскортикальной петле между соматосенсорной и двигательной зонами коры [McAuley et al., 2000; Marsden, 1984; Vallbo et al., 1993]. Причиной тремора может быть механический резонанс в мышцах и подвижных звеньях скелета, при этом частота резонанса зависит от силы растяжения, приложенной к конечностям [Farmer et al., 1993].

В нормальных условиях произвольные колебания имеют малую амплитуду и не мешают выполнению движения [Elble, 1986]. Разброс частот произвольных колебаний в диапазоне от 8 до 12 Гц, характерный для здорового человека, свидетельствует об асинхронности разрядов отдельных моторных единиц и временной задержке распространения импульсов в петлях обратных связей [Grillner, 2003]. В условиях, когда задача требует тщательного контроля за устойчивым положением пальцев руки, в дополнение к диапазону тремора 8–12 Гц добавляется также диапазон 16–50 Гц с максимумами около 20 и 40 Гц [McAuley et al., 1997]. Появление высоких частот обычно связывают с вовлечением процесса сенсорной обработки информации, при этом наблюдают изменение частот в спектре по мере выполнения сложных визуально управляемых движений пальцев [Van Galen et al., 1990, Orizio et al., 1990].

Патологический тремор, повреждающий выполнение движения или сохранение позы, характеризуется большей амплитудой по сравнению с физиологическим тремором, что объясняется возрастающей синхронизацией моторных единиц. Нетипичный для здорового человека диапазон от 3 до 6 Гц у пациентов с болезнью Паркинсона обусловлен синхронизацией нейронов в ядрах таламуса и базальных ганглиев, от которых нисходящие команды опосредованно поступают на мышцы [Nini et al., 1995]. Исследования паркинсонического тремора также подтверждают, что различным частотам соответствуют специфические уровни регуляции движениями. Например, у больных с синдромом паркинсонизма в частотном спектре отсутствуют частоты, превышающие 12 Гц [Brown et al. 1997]. Возвращение этих частот в спектр после приема препаратов, уменьшающих паркинсонические симптомы, свидетельствует о важности высокочастотного диапазона в выполнении двигательной функции [McAuley et al., 2001].

Тремор, возникающий при выполнении человеком такой двигательной задачи, как поддержание изометрического усилия пальцами руки, то есть без движения пальцев в пространстве, является существенно нестационарным и незначительно отличается для здорового человека и больного с синдромом паркинсонизма, особенно в случае его ригидно-акинетической формы, когда в спектрах мощности не наблюдается видимых отличий по частоте [Романов и др., 2002].

Резюмируя вышесказанное, подчеркнем, что для нестационарного процесса, к которому относится тремор, оценивание спектральной плотности энергии затруднено из-за их “размазанности” по частоте, как и затруднен сравнительный анализ спектров при решении задачи поиска различий в спектрах, полученных при разных экспериментальных условиях. В связи с этим актуальными являются другие подходы к сравнительному анализу трудноразличимых по частоте произвольных колебаний для здоровых лиц и лиц с болезнью Паркинсона. Для этого необходима разработка математических алгоритмов нелинейной динамики оценивания особенностей этих колебаний, что в конечном итоге привело бы к сравнению не траекторий изометрического усилия, а чисел – энергетических параметров и фрактальных размерностей тремора и выявлению количественных различий в возможностях человека выполнять определенную двигательную задачу.

Актуальность разработок алгоритмов анализа нелинейной динамики произвольных колебаний объясняется также необходимостью поиска методов быстрой и качественной диагностики, способных исключить возможные ошибки в клинической практике. Например, тремор при дрожательной форме болезни Паркинсона и, так называемый, эссенциальный тремор трудно различимы более чем в 25% случаев, особенно в начале заболевания и у пациентов пожилого возраста [McAuley et al., 2000; Elble, 1986]. Известно, что для болезни

Паркинсона более характерен тремор покоя, для эссенциального тремора – постурально - кинетическое дрожание [McAuley et al., 2000; Elble 2000]. Однако при эссенциальном треморе в 20% случаев при длительном течении заболевания присоединяется тремор покоя [McAuley et al., 2000], а при болезни Паркинсона редко, но встречается изолированный постуральный тремор рук частоты до 9 Гц [Raethjen et al., 2000; Шток и др., 2002]. Известно также, что паркинсонический тремор является более низкочастотным с характерными частотами 4—6 Гц, а эссенциальный имеет более высокие частоты (5—10 Гц), но наложение частот этих двух видов тремора в диапазоне 5—6 Гц не позволяет использовать частотную характеристику в качестве точного диагностического критерия [Голубев и др., 2006; Gresty et al., 1990]. Кроме того, с возрастом частота эссенциального тремора снижается, сдвигаясь в сторону паркинсонического [Elble, 2000; Hellwig et al., 2009].

Амплитуда тремора также не может быть надежным диагностическим показателем, хотя в большинстве случаев амплитуда паркинсонического тремора превышает амплитуду тремора эссенциального. Известно, что усиленный физиологический тремор действия, возникающий при состояниях, приводящих к возбуждению периферических  $\beta$ -адренорецепторов в стрессовых ситуациях, имеет бóльшую амплитуду, чем физиологический тремор, возникающий при выполнении человеком определенных двигательных задач вне стрессовых ситуаций [McAuley et al., 2000; Elble, 2003, Growdon et al., 2000]. Таким образом, использование только результатов спектрального анализа в виде амплитудно-частотных характеристик не дает возможность выявить определяющие особенности патологического и физиологического тремора.

Поэтому методы нелинейной динамики, с помощью которых можно исследовать мультифрактальные и вейвлетные свойства произвольных колебаний, возникающих при выполнении человеком определенных двигательных задач, могут быть полезны для анализа различий в норме и при двигательной патологии. Выявление характерных закономерностей в паттернах этих колебаний актуально для клинической практики, так как использование этих закономерностей было бы полезным в диагностике неясных клинических случаев, связанных с выраженным тремором руки человека.

### 3.2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной главе была рассмотрена задача количественной оценки степени отклонения двигательной функции человека от нормы методами нелинейной динамики. Для решения этой задачи исследованы вейвлетные, мультифрактальные и рекуррентные свойства произвольных колебаний (тремора), возникающих при выполнении человеком определенной двигательной задачи (поддержание изометрического усилия пальцами руки). Были определены вейвлетные,



мультифрактальные и рекуррентные параметры для лиц с первичным паркинсонизмом с двусторонними проявлениями акинезии и тремора, и проведен сравнительный анализ значений этих параметров с значениями параметров, полученных для контрольной группы здоровых лиц.

Была оценена эффективность лекарственного воздействия антипаркинсонических препаратов на двигательную активность человека, страдающего болезнью Паркинсона с помощью нахождения корреляций между клиническими проявлениями тремора до начала лечения, их уменьшением после приема лекарственных препаратов и изменением исследуемых параметров нелинейной динамики тремора [Дик и др., 2010; Дик и Ноздрачев, 2015; Дик и Глазов, 2015].

Далее была рассмотрена задача выявления изменений в динамической сложности произвольных колебаний руки при возрастании степени отклонения двигательной функции человека от нормы и определены механизмы этих изменений. Для этого проведен сравнительный анализ вейвлетных, мультифрактальных и рекуррентных особенностей произвольных колебаний траектории изометрического усилия руки здорового человека, пациентов с болезнью Паркинсона и пациентов с синдромом эссенциального тремора [Dick, 2015; Дик и Ноздрачев, 2016; Dick, 2017].

### 3.2.1. Энергетические характеристики произвольных колебаний руки человека

Примеры двух компонент колебаний траектории изометрического усилия (медленного тренда и быстрых колебаний (тремора)) для руки здорового человека и больного с дрожательной формой болезни Паркинсона показаны на Рис. 3.1.

Амплитуда быстрой произвольной составляющей траектории изометрического усилия (тремора) для здорового человека в два раза меньше амплитуды тремора больного; отличия в частотах визуально не обнаруживаются.

При шестиуровневом вейвлет-разложении для частоты дискретизации исходного сигнала 100 Гц и центральной частоты  $fr = 0.71$  Гц материнского вейвлета Добеши  $db4$  первому уровню разложения соответствуют частоты, локализованные около частоты вейвлета на этом уровне разложения, то есть около частоты 71 Гц, а последнему уровню – около 2.2 Гц. При этом на первом уровне разложения отфильтровываются частоты, превышающие 71 Гц, на втором уровне – частоты выше 36 Гц, и т.д.

Для всех компонент разложения  $D_3, D_4, D_5$  физиологического тремора характерен спектр мощности, содержащий множество частот в широком диапазоне с максимумами в интервалах от 2 до 16 Гц (Рис.3.2 а - в).

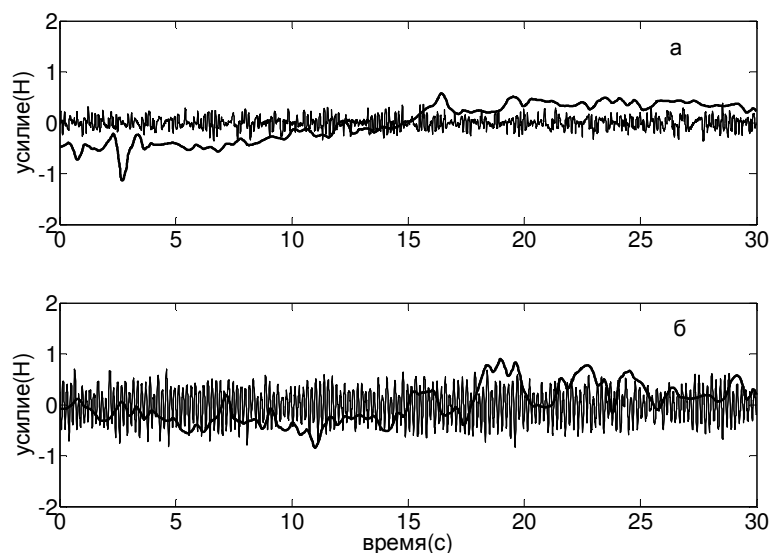


Рис. 3.1. Примеры двух компонент колебаний траектории изометрического усилия (тренда и тремора) для руки здорового человека (Рис.3.1 а) и больного с дрожательной формой болезни Паркинсона (Рис.3.1 б). Тренд обозначен жирной линией.

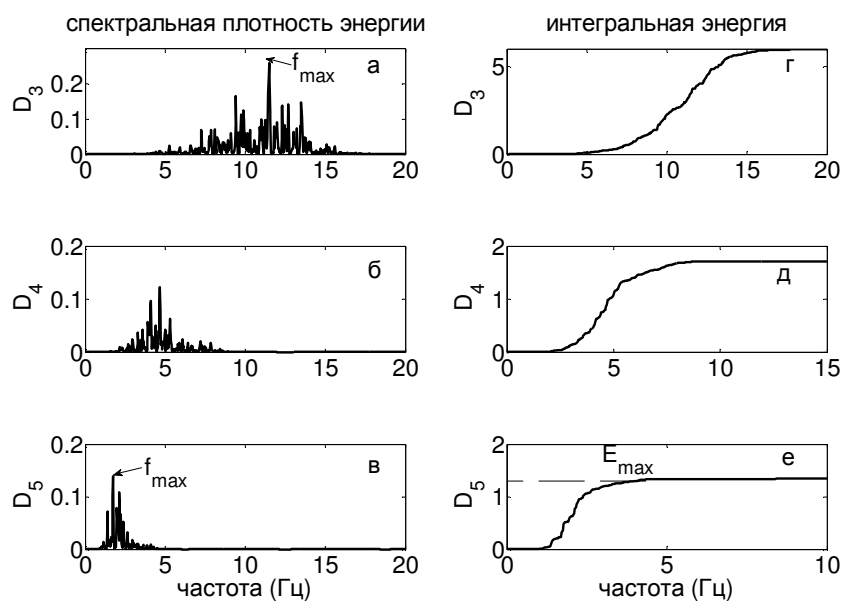


Рис.3.2. Спектральная плотность энергии и интегральная энергия трех компонент разложения:  $D_3 - D_5$  для физиологического тремора.

Интеграл от спектральной плотности энергии каждой компоненты сигнала определяет накопление спектральной плотности энергии этой компоненты в пределах заданной полосы частот ( $f_1, f_2$ ). Поэтому максимумы в энергетических спектрах отражаются в уровнях накопленной энергии этих компонент. Графики интегральной энергии трех компонент разложения для физиологического тремора представлены на Рис. 3.2 г - е. Максимальный

уровень накопления принимается в качестве значения  $E_{\max}$ , которое используется в формуле [Мусалимов и др., 2009]:

$$k = \frac{E_{\max}}{(f_2 - f_1)f_{\max}}$$

для вычисления энергетического параметра спектральной плотности энергии.

Спектры мощности и значения интегральной энергии детализирующих компонент разложения  $D_3 - D_5$  для паркинсонического тремора представлены на Рис. 3.3.

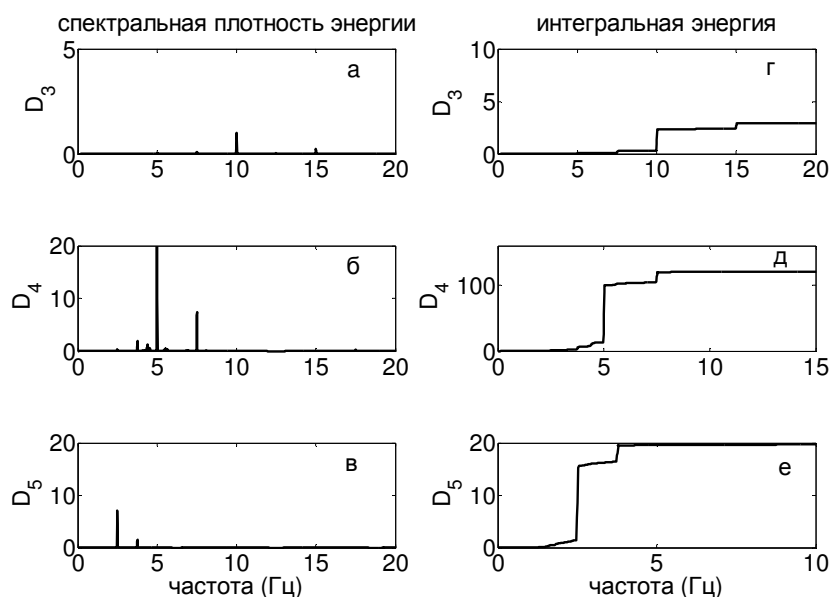


Рис.3.3. Спектральная плотность энергии и интегральная энергия трех компонент разложения:  $D_3 - D_5$  для паркинсонического тремора.

Появление узких пиков в энергетических спектрах больного подтверждает хорошо известный эффект синхронизации моторных волокон, в то время как моторные волокна здорового человека генерируют импульсы несинхронно [Prochazka and Trend, 1998]. Эффект синхронизации обнаруживается на всех уровнях разложения.

### 3.2.2 Оценка эффективности лекарственного воздействия на двигательную активность человека на основании изучения вейвлетных свойств тремора

Для клинической практики огромное значение имеет обоснованность выбора того или иного лекарственного препарата и исследования его влияния на изменение функциональных свойств. В этом контексте представляется целесообразным выявить корреляции между клиническими проявлениями тремора, их уменьшением после приема лекарственных

препаратов и изменением вейвлетных характеристик произвольных колебаний руки человека на фоне такого приема.

Колебания изометрического усилия руки больного с дрожательной формой болезни Паркинсона до и через 3 часа после приема больным антипаркинсонического препарата накома (комбинация леводопы с карбидопой) в привычной для него дозе (леводопа/бенсаразид 200 мг/50 мг) показаны на Рис. 3.4 а, б. Соответствующие им спектры мощности приведены на Рис. 3.4 г, д. Физиологический тремор и его спектр для сравнения представлен на Рис. 3.4 в и 3.4 е.

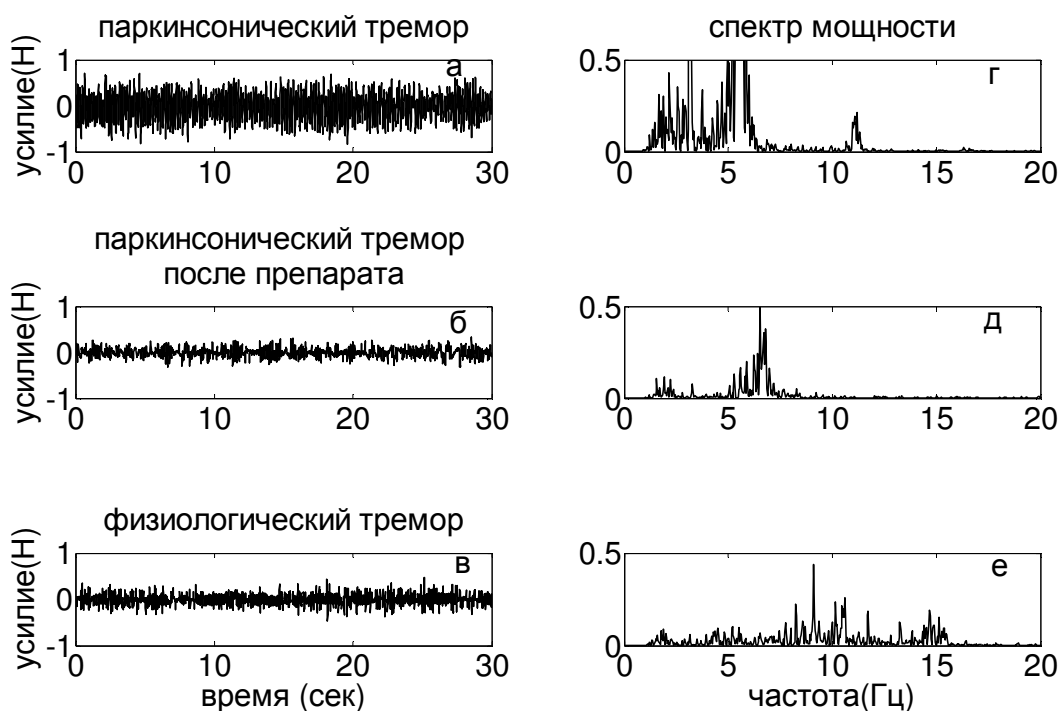


Рис.3.4. Примеры физиологического и паркинсонического тремора и их спектров мощности до и через 3 часа после приема больным антипаркинсонического препарата накома.

Амплитуда тремора больного паркинсонизмом до приема лекарства в 2,5 раза превышает амплитуду тремора здорового добровольца, при этом спектральная плотность энергии максимальна в частотном диапазоне от 1 до 6 Гц (Рис.3.4 а, г). После принятия препарата у этого больного отмечалось существенное уменьшение амплитуды быстрых колебаний траектории изометрического усилия руки в условиях выполнения двигательной задачи, а также снижение клинических признаков паркинсонизма. Спектральная плотность энергии тремора при этом отличается от характерной для здорового человека отсутствием колебаний в диапазоне 8 - 16 Гц (Рис.3.4 б, д).

Спектральная плотность энергии трех компонент вейвлет разложения  $D_3 - D_5$  и интегральная энергия этих компонент для паркинсонического тремора после приема больным накома представлена на Рис. 3.5.

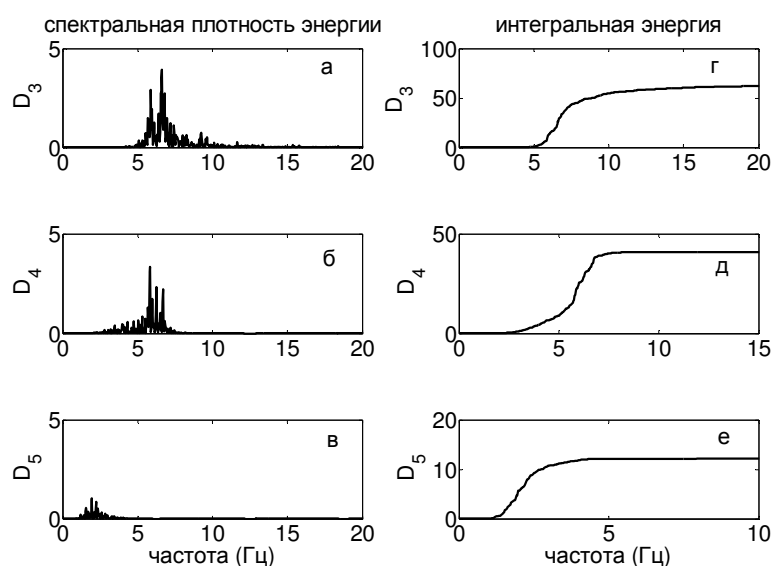


Рис.3.5. Спектральная плотность энергии трех компонент вейвлет разложения  $D_3 - D_5$  и интегральная энергия этих компонент после приема больным антипаркинсонического препарата.

После принятия препарата у этого больного исчезали узкие пики в энергетических спектрах и появлялось множество дополнительных частот, что свидетельствовало о снижении или даже исчезновении синхронизации моторных волокон, Амплитуда всех компонент разложения также уменьшалась, количественно подтверждая клиническую эффективность данного препарата в заданной дозе для конкретного пациента.

Рассмотрим далее количественные показатели вейвлетных характеристик тремора, усредненные по тестируемым в каждой группе. Зависимости средних значений энергетического параметра  $k$  от уровня разложения, полученные в двух тестах для здоровых и больных до и после введения больным накома изображены на Рис.3.6 в полулогарифмическом масштабе. В первом тесте испытуемый удерживал усилие пальцами снизу вверх, а тыльная сторона ладони обеих выпрямленных рук прижималась к основанию платформы; во втором тесте усилие удерживалось сверху вниз пальцами выпрямленных вперед рук.

В обоих тестах значение энергетического параметра  $k$  возрастало на каждом последующем уровне разложения, при этом наибольшие отличия (на два порядка) наблюдались на первых трех уровнях разложения, то есть для более высоких частотных компонент. Начиная с четвертого уровня разложения, отличия в средних значениях параметра становились меньше.

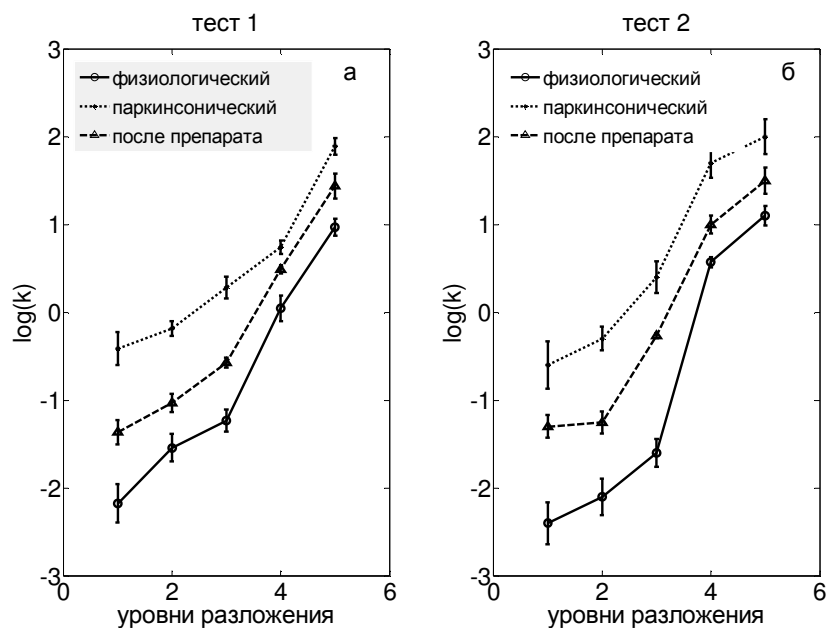


Рис. 3.6. Зависимости средних (по тестируемым) значений энергетического параметра  $k$  от уровня вейвлет-разложения детализирующих компонент тремора. Сплошная линия соответствует физиологическому тремору, штрихпунктирные – паркинсоническому до и после введения больным накома.

В таблице 3.1 и таблице 3.2 показаны отношения средних значений параметров  $r_1$  и  $r_2$ , полученных в сравнении “здоровый - больной до введения накома” и “здоровый - больной после введения накома” для тестов первого и второго типов, соответственно. Эти параметры характеризуют, во сколько раз значение энергетического параметра  $k$  для паркинсонического тремора превышает значение этого параметра для физиологического тремора:

$$r_1 = \frac{k_{\text{паркин}}}{h_{\text{здоров}}}, \quad r_2 = \frac{k_{\text{паркин+препарат}}}{h_{\text{здоров}}}.$$

В первом тесте, при усилении пальцами левой и правой руки с упором на тыльную сторону ладони, средние значения параметра  $k$  для паркинсонического тремора на первом уровне разложения в 56 и 63 раза, соответственно, превышают средние значения  $k$  для физиологического тремора (данные  $r_1$  таблицы 3.1). Во втором тесте, с усилением пальцами выпрямленной левой и правой рук, это превышение составляет 70 и 53 раза (данные  $r_1$  таблицы 3.2).

С повышением уровня разложения различия между относительными значениями параметра  $k$  для больных и здоровых уменьшаются, но и для пятого уровня разложения (частоты вейвлета вблизи 2,2 Гц) эти значения отличаются более чем в 4 раза (данные  $r_1$  таблиц 3.1 и 3.2).

Таблица 3.1. Сравнение различий в средних (по тестируемым) значениях параметров  $r_1$  и  $r_2$  спектральной плотности энергии тремора на различных уровнях вейвлет-разложения произвольных колебаний изометрического усилия руки здорового и больного человека. Тест 1: усилие пальцами левой или правой руки с упором на тыльную сторону ладони.

усилие пальцами левой руки:					
уровни разложения	1	2	3	4	5
$r_1$	55.7±5	31.5±2	22.7±1.4	7.7±0.5	4.7±0.3
$r_2$	6.2±0.5	6.3±0.5	4.5±0.3	2.6±0.2	2.5±0.2
$\Delta$ (%)	88.8±9	80.3±8	78.2±7	64.9±6	46.8±4
усилие пальцами правой руки:					
$r_1$	62.5±0.6	51.7±5	30.6±3	13.5±1	7.9±0.6
$r_2$	12.5±1.3	11.3±1	9.8±0.7	2.7±0.2	2.5±0.2
$\Delta$ (%)	80.1±8	78.1±7	72.5±7	70.8±8	68.1±6

Таблица 3.2. Сравнение различий в средних значениях  $r_1$  и  $r_2$  на различных уровнях вейвлет-разложения тремора, возникающего во время теста 2: при усилении пальцами выпрямленной левой или правой руки.

усилие пальцами левой руки:					
уровни разложения	1	2	3	4	5
$r_1$	69.7±7	45.5±4	42.8±4	17.7±1	8.7±0.7
$r_2$	22.3±2	17.6±1	15.4±1	3.3±0.3	3.8±0.3
$\Delta$ (%)	68.7±6	65.1±7	64.2±6	57.8±5	56.7±6
усилие пальцами правой руки:					
$r_1$	52.5±0.5	43.6±4	32.8±3	23.4±2	10.3±1
$r_2$	22.3±2.2	21.6±2	19.8±2	13.8±1	6.2±0.5
$\Delta$ (%)	57.1±5	48.3±3	41.5±4	40.7±4	38.6±3

После введения больным антипаркинсонического препарата отличия между средними значениями энергетического параметра  $k$  для здоровых и больных уменьшались на всех уровнях разложения. В первом тесте на первом уровне разложения эти различия превышали 6 и 12 раз (значения  $r_2$  для левой и правой рук, соответственно), на четвертом и пятом уровнях разложения различия составляли приблизительно 2.5 раза (значения  $r_2$  таблицы 3.1).

Во втором тесте на первом уровне разложения различия в физиологическом и паркинсоническом треморе после введения больным накома составляли не менее 22 раз как для левой, так и для правой выпрямленной руки (данные  $r_2$  табл. 3.2), а на последнем уровне разложения не превышали 6.5 раз (таблица 3.2). Это свидетельствует о том, что через 3 часа после введения препарата, возмещающего дефицит дофамина в базальных ганглиях, тремор, возникающий в процессе поддержания изометрического усилия больными с дрожательной формой паркинсонизма, значительно меньше отличается по энергетическим характеристикам от физиологического тремора, чем до введения больному антипаркинсонического препарата.

Величина  $\Delta(\%) = \frac{r_1 - r_2}{r_1} 100\%$ , характеризующая относительное уменьшение значения

энергетического параметра  $k$  после введения больным накома, также приведена в таблицах 3.1 и 3.2. Данные таблиц показывают, что для высокочастотных детализирующих компонент во всех тестах эта величина  $\Delta$  больше величины, полученной для низкочастотных компонент разложения. При этом наибольшие значения относительных уменьшений параметра  $k$  характерны для первого теста. Следовательно, детализирующие компоненты тремора чувствительны к изменениям положения руки при выполнении заданной двигательной задачи.

Нахождение мгновенного распределения энергии тремора по частотам  $|W(f, t_0)|^2$  и интегрального распределения энергии вейвлетного спектра тремора по частотам в интервале времени  $[t_1, t_2]$ , то есть глобального вейвлетного спектра,  $E(f)$ , позволило определить значительное повышение (в 300 раз) максимума глобальной энергии тремора  $E_{\max}$  для пациента с болезнью Паркинсона по сравнению с этим значением, полученным для здорового человека (Рис. 3.7).

Максимальное значение  $E_{\max}$  энергии глобального вейвлетного спектра для физиологического тремора находится в диапазоне от 8 до 16 Гц (Рис. 3.7). Для патологического тремора это значение сдвинуто в диапазон от 4 до 8 Гц. После действия антипаркинсонического препарата происходит многократное уменьшение глобальной энергии вейвлетного спектра практически до значения, соответствующего здоровому добровольцу (Рис. 3.7).

Подобная динамика вейвлетных характеристик наблюдалась в произвольных колебаниях в первом тесте у  $65 \pm 4\%$  пациентов с синдромом паркинсонизма и у  $69 \pm 5\%$  больных во втором тесте. В треморе остальных  $35 \pm 2\%$  и  $31 \pm 2\%$  больных, соответственно, происходили менее значительные изменения характеристик после приема препарата, которые коррелировали с меньшим сдвигом значения максимума глобальной энергии вейвлетного спектра в сторону значений, характерных для здоровых добровольцев.



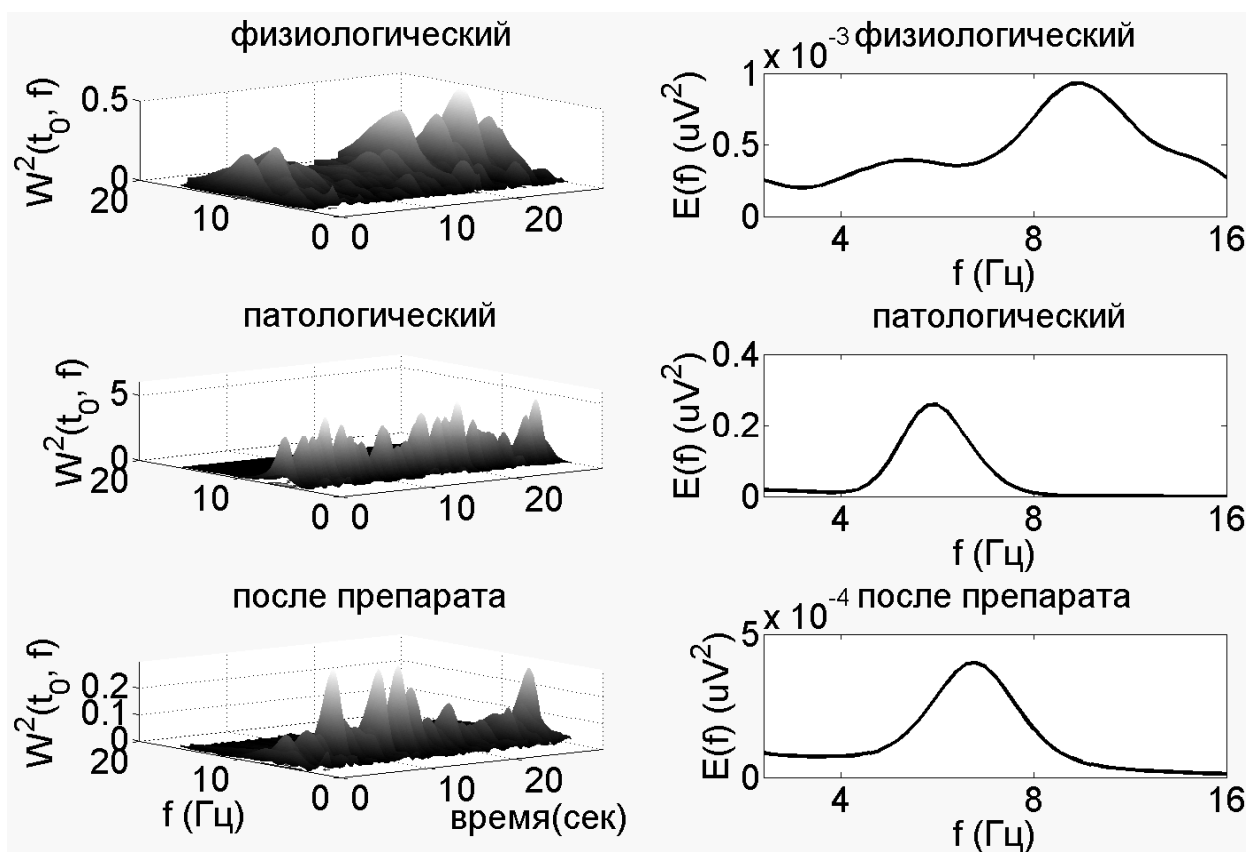


Рис. 3.7. Примеры частотно-временных распределений энергии  $|W(a, t_0)|^2$  тремора и глобальных вейвлетных спектров для здорового человека и больного, страдающего синдромом паркинсонизма до и после приема больным антипаркинсонического препарата.

Таким образом, показана возможность оценки эффективности лекарственного антипаркинсонического воздействия для каждого конкретного пациента на основании изучения вейвлетных характеристик тремора руки, проявляющегося при выполнении заданной двигательной задачи.

### 3.2.3 Мультифрактальные характеристики произвольных колебаний руки человека

Для оценки различий в длинах интервалов физиологического и патологического тремора были исследованы мультифрактальные свойства произвольных колебаний руки тестируемых лиц. Усредненные (по тестируемым) зависимости скейлинговых экспонент  $\tau(q)$ , полученные для физиологического и патологического тремора двумя методами мультифрактального анализа (методом поиска максимумов модулей вейвлет коэффициентов (WTMM алгоритм) и методом анализа флуктуаций относительно тренда (MF-DFA алгоритм)), представлены на Рис. 3.8. Обе зависимости нелинейны, что свидетельствует о большом числе экспонент Гельдера

$h(q)$  как для физиологических, так и для патологических произвольных колебаний руки. Это подтверждают спектры сингулярности,  $D(h)$ , вычисленные с помощью двух мультифрактальных алгоритмов, демонстрирующие значительную степень мультифрактальности тремора руки здорового человека и человека с болезнью Паркинсона (Рис. 3.8).

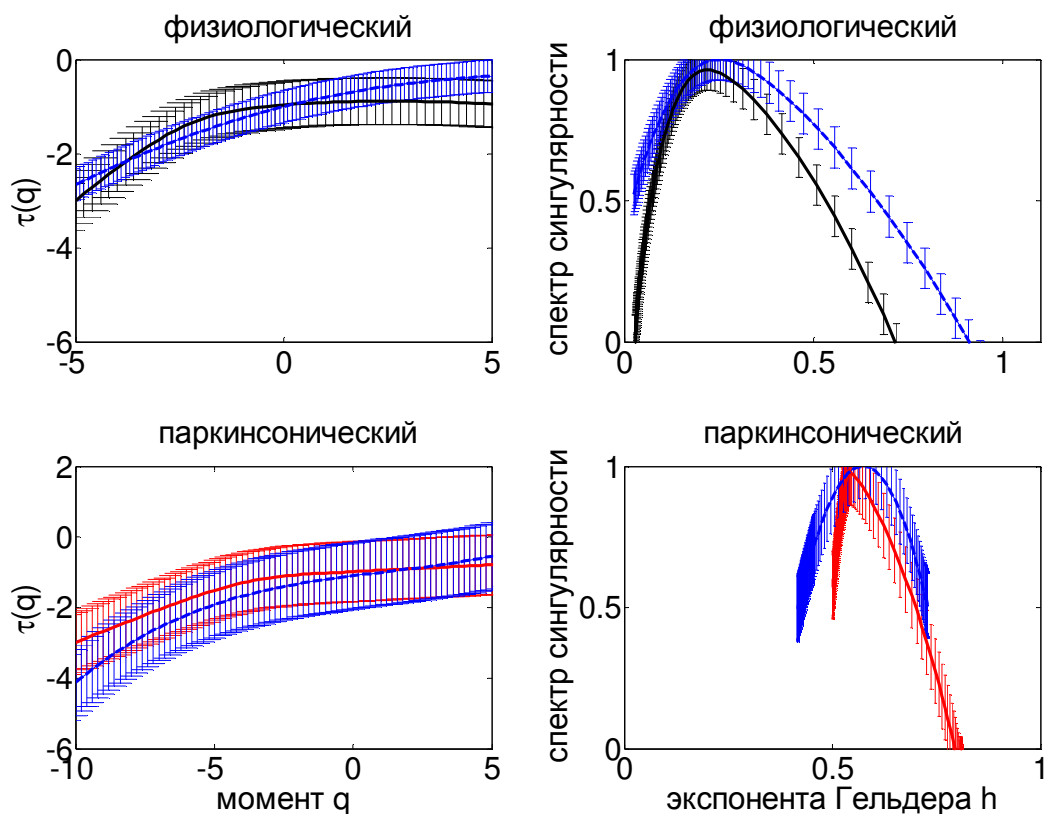


Рис. 3.8. Примеры усредненных спектров скейлинговых экспонент,  $\tau(q)$ , и спектров сингулярности,  $D(h)$ , для произвольных колебаний руки, полученные с помощью WTMM алгоритма (сплошные кривые) и MF-DFA алгоритма (штрихпунктирные кривые).

Таким образом, мультифрактальность характерна не только для физиологического, но и для патологического тремора руки человека, страдающего болезнью Паркинсона. При этом экспоненты Гельдера  $h(q)$  отличаются для физиологического и патологического тремора. Так, произвольные колебания руки здорового человека, возникающие при выполнении поставленной двигательной задачи, характеризуются большей, по сравнению с тремором руки больного с синдромом паркинсонизма, шириной  $\Delta h=0.85\pm 0.07$  спектра сингулярности (результаты WTMM алгоритма) и  $\Delta h=0.75\pm 0.07$  (результаты MF-DFA алгоритма). Уменьшение ширины спектра сингулярности для паркинсонического тремора показывает уменьшение неоднородности и снижение степени мультифрактальности произвольных колебаний руки в случае наличия у человека двигательных дисфункций.

Широкий спектр сингулярности физиологического тремора соответствует как антикоррелированной динамике последовательных значений траектории изометрического усилия (при  $h < 0.5$ ), так коррелированной (при  $h > 0.5$ ). В первом случае за малым значением амплитуды колебаний траектории следует большое значение, а за большим - малое. Во втором случае после малой величины следует тоже малая величина.

Для паркинсонического тремора характерно исчезновение антикоррелированной динамики и возникновение исключительно коррелированных последовательных значений амплитуды колебаний ( $h > 0.5$ ). Возрастание степени коррелированности, в свою очередь, обуславливает значительное повышение амплитуды паркинсонического тремора и энергии его вейвлетного спектра.

Отметим, что уменьшение ширины спектра для патологического тремора, по сравнению с физиологическим тремором, происходит за счет снижения вклада сильных флуктуаций, так как при положительных значениях  $q$  спектр сингулярностей вырождается в точку, а величина  $h$  принимает единственное значение, близкое к 0.5 (Рис.3.9). Это приводит к тому, что, в отличие от физиологического тремора, для паркинсонического тремора практически весь спектр сингулярности находится в области, соответствующей вкладу слабых флуктуаций последовательных значений колебаний.

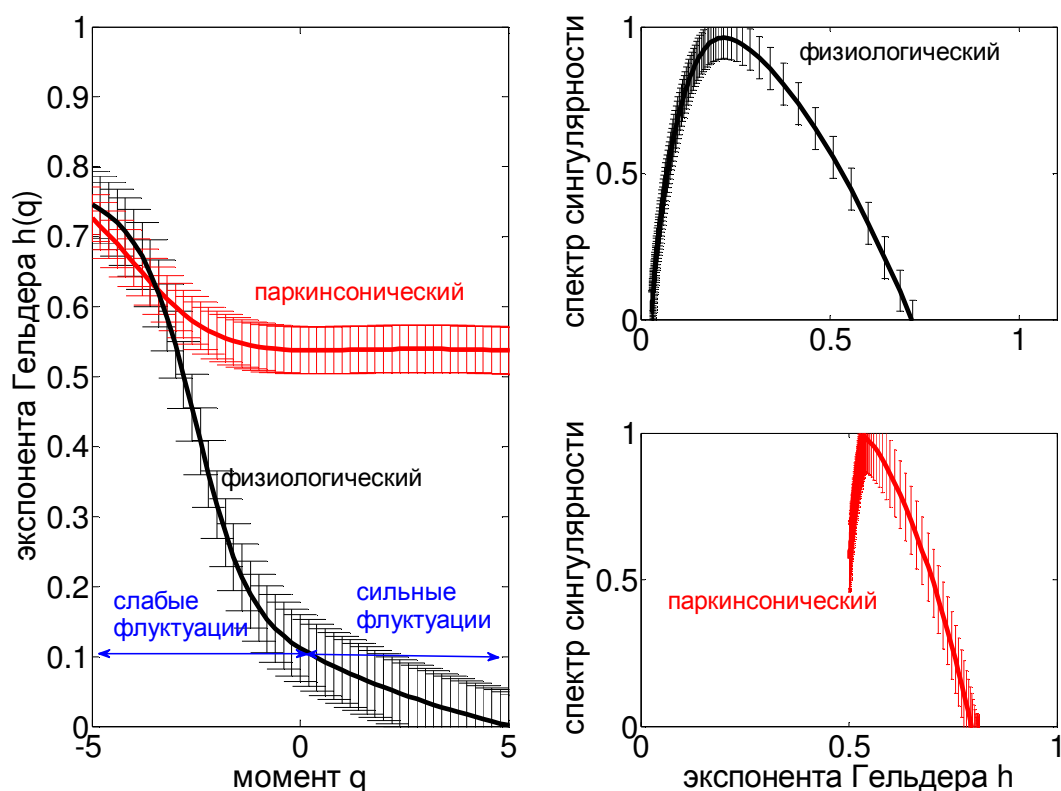


Рис. 3.9. Зависимости экспонент Гельдера,  $h(q)$ , и спектры сингулярности,  $D(h)$ , для физиологического и паркинсонического тремора руки.

### 3.2.4 Оценка эффективности лекарственного воздействия на двигательную активность человека на основании мультифрактальных свойств тремора

Определим корреляции между клиническими проявлениями тремора до и после приема лекарственных препаратов и изменением на этом фоне мультифрактальных характеристик произвольных колебаний руки человека.

На Рис. 3.10 представлены сравнительные усредненные зависимости экспонент Гельдера,  $h(q)$ , и спектры сингулярности,  $D(h)$ , вычисленные с помощью WTMM алгоритма для произвольных колебаний руки человека во время поддержания изометрического усилия до и после приема антипаркинсонического препарата.

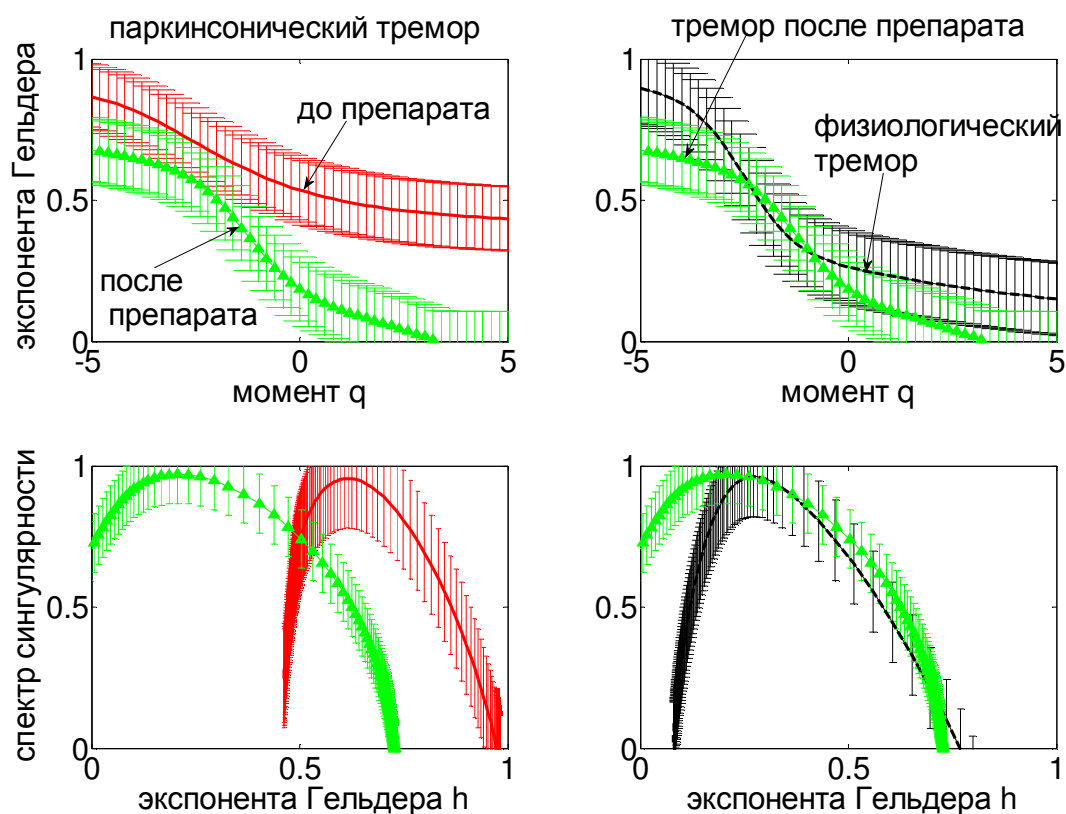


Рис. 3.10. Усредненные мультифрактальные характеристики паркинсонического тремора до и после приема антипаркинсонического препарата (красные и зеленые кривые, соответственно). Для сравнения приведены усредненные мультифрактальные кривые для физиологического тремора (черные кривые).

Результаты мультифрактального анализа показывают, что через три часа после приема больным антипаркинсонического препарата в привычной для него дозе, наблюдается увеличение ширины  $\Delta h$  и асимметрии  $\Delta$  спектра сингулярности, что означает повышение степени мультифрактальности и приближение значений этих мультифрактальных параметров к

значениям, характерным для тремора руки здорового человека (Рис.3.10). При этом увеличение степени мультифрактальности обусловлено увеличением вклада сильных флуктуаций, приводящем к уменьшению долговременных корреляций и возрастанию антикоррелированной динамики, что соответствует частичному смещению спектра сингулярности в диапазон значений экспонент Гельдера  $h < 0.5$ .

Обобщенные сравнительные данные, касающиеся изменения вейвлетных и мультифрактальных параметров произвольных колебаний руки здоровых добровольцев и лиц с болезнью Паркинсона до и после приема последними антипаркинсонического препарата представлены в таблицах 3.3 и 3.4. Таблица 3.3 соответствует результатам первого теста, при усилении пальцами руки с упором на тыльную сторону ладони, Таблица 3.4 описывает результаты второго теста, с усилением пальцами выпрямленной руки.

Таблица 3.3. Сравнение средних значений максимумов энергии вейвлетного спектра, ширины и асимметрии спектра сингулярности тремора руки здоровых добровольцев и пациентов с болезнью Паркинсона до и после приема последними антипаркинсонического препарата. (Усреднение внутри каждой группы тестируемых). Тест 1: усилие пальцами левой или правой руки с упором на тыльную сторону ладони. Статистика  $p < 0.05$  определяет значимые отличия между характеристиками патологического и физиологического тремора.

тремор	рука	$E_{\max}^*$ $10^{-4}$	$\Delta h$	$\Delta$	клинические проявления
физиологический	правая	7.5±0.3	0.75±0.06	0.37±0.03	отсутствуют
	левая	6.8±0.2	0.82±0.07	0.42±0.04	
паркинсонический	правая	2150±115	0.34±0.03	0.14±0.03	присутствуют
	левая	2397±146	0.29±0.02	0.19±0.01	
паркинсонический после препарата (68 ±6% пациентов)	правая	6.2±0.1	0.81±0.08	0.51±0.05	отсутствуют
		p=0.087	p=0.096	p=0.081	
	левая	8.2±0.3	0.86±0.07	0.56±0.05	
		p=0.092	p=0.091	p=0.082	
паркинсонический после препарата (32 ±3% пациентов)	правая	1870±106	0.43±0.03	0.13±0.01	присутствуют
		p=0.036	p=0.032	p=0.041	
	левая	1787±92	0.35±0.02	0.17±0.01	
		p=0.042	p=0.027	p=0.045	

Таблица 3.4. Сравнение мультифрактальных параметров  $\Delta h$  и  $\Delta$ , а также максимума глобальной энергии  $E_{\max}$  тремора руки здоровых добровольцев и пациентов с болезнью Паркинсона при выполнении теста 2, с усилием пальцами выпрямленной руки.

тремор	рука	$E_{\max}^*$ $10^{-4}$	$\Delta h$	$\Delta$	клинические проявления
физиологический	правая	8.7±0.3	0.78±0.07	0.38±0.04	отсутствуют
	левая	7.9±0.3	0.69±0.05	0.45±0.05	
паркинсонический	правая	1976±101	0.38±0.02	0.11±0.01	присутствуют
	левая	2110±131	0.41±0.03	0.15±0.01	
паркинсонический после препарата (63 ±6% пациентов)	правая	9.3±0.3	0.71±0.07	0.41±0.04	отсутствуют
		p=0.081	p=0.079	p=0.083	
	левая	7.3±0.2	0.74±0.07	0.54±0.04	
		p=0.078	p=0.081	p=0.086	
паркинсонический после препарата (37 ±3% пациентов)	правая	1933±113	0.42±0.02	0.22±0.01	присутствуют
		p=0.047	p=0.032	p=0.036	
	левая	1881±103	0.37±0.02	0.15±0.01	
		p=0.039	p=0.044	p=0.042	

Достоверность различий между двумя средними величинами для произвольных колебаний руки здоровых добровольцев при выполнении ими заданной двигательной задачи и тремора пациентов с болезнью Паркинсона до приема лекарственного препарата в обоих тестах и для обеих рук составляла не менее 95% ( $p < 0.05$ ). То есть статистически значимые отличия между состояниями (патологический или физиологический тремор) выявлялись по всем рассматриваемым параметрам: по величине максимума глобальной вейвлетной энергии тремора  $E_{\max}$  и по значениям мультифрактальных параметров ширине  $\Delta h$  и асимметрии  $\Delta$  спектра сингулярности.

Во всех тестах для произвольных колебаний руки здорового человека ширина и асимметрия спектра сингулярности имели максимальные значения ( $\Delta h > 0.65$  и  $\Delta > 0.35$ ), а глобальная вейвлетная энергия тремора – наименьшие ( $E_{\max} \approx 7 * 10^{-4}$ ).

Для тремора пациентов с болезнью Паркинсона, наоборот, ширина и асимметрия спектра сингулярности имели минимальные значения ( $\Delta h < 0.25$  и  $\Delta < 0.20$ ), а глобальная вейвлетная энергия тремора была намного больше энергии физиологического тремора ( $E_{\max} \approx 2 * 10^{-1}$ ).

Исчезновение клинических признаков патологического тремора на фоне приема антипаркинсонических препаратов, регистрируемое в среднем у 68±6% пациентов с синдромом

паркинсонизма для двигательной задачи первого теста и у  $63 \pm 6\%$  пациентов для задачи второго теста, сопровождалось приближением мультифрактальных и энергетических параметров к значениям, характерным для здоровых лиц. Для  $32 \pm 3\%$  и  $37 \pm 3\%$  пациентов, соответственно, через 3 часа после приема лекарственного препарата обнаруживались менее значительные изменения характеристик, а именно глобальная энергия физиологического тремора или не снижалась, или снижалась в меньшей степени, а мультифрактальные параметры, увеличиваясь, не достигали физиологических значений.

Таким образом, наши исследования показывают, что клинические проявления патологического тремора коррелируют, во-первых, со значительным повышением глобальной энергии вейвлетного спектра и, во-вторых, с уменьшением ширины и асимметрии спектра сингулярности. При этом улучшение функционального состояния (снижение амплитуды патологического тремора) соответствует уменьшению долговременных корреляций и возрастанию случайности “up-down patterns”, что соответствует частичному смещению спектра сингулярности в диапазон значений экспонент Гельдера, характерный для тремора руки здорового человека.

### 3.2.5 Сравнительный анализ вейвлетных и мультифрактальных характеристик тремора пациентов с болезнью Паркинсона и пациентов с синдромом эссенциального тремора

Для выявления изменений в динамической сложности колебаний руки при возрастании степени отклонения двигательной функции человека от нормы сравним энергетические характеристики произвольных колебаний руки здорового человека, пациентов с болезнью Паркинсона и пациентов с синдромом эссенциального тремора при выполнении ими заданной двигательной задачи, состоящей в поддержании изометрического усилия пальцами руки.

Примеры колебаний быстрой компоненты траектории изометрического усилия руки пациента с дрожательной формой болезни Паркинсона и пациента с эссенциальным тремором приведены на Рис. 3.11 а, б. Эти колебания нерегулярны и амплитуда паркинсонического тремора в 2 раза превышает амплитуду тремора здорового добровольца (Рис. 3.11 в).

Амплитуда эссенциального тремора отличается от амплитуды физиологического тремора в 1.5 раза.

Спектр мощности тремора здорового человека содержит, как правило, множество частот в диапазоне от 4 до 16 Гц, в отличие от одного или двух ярко выраженных максимумов в интервале от 5 до 6 Гц для тремора больного паркинсонизмом и на частоте 6 или 7 Гц для эссенциального тремора (Рис. 3.12).

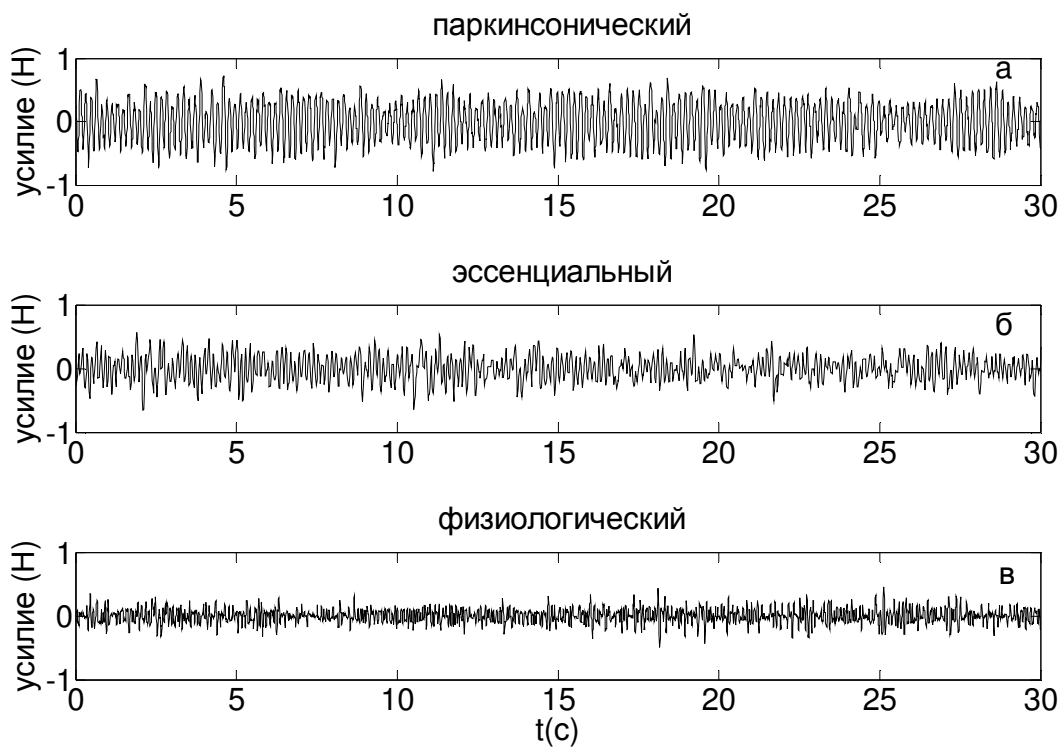


Рис. 3.11. Примеры тремора руки пациента с дрожательной формой болезни Паркинсона и пациента с эссенциальным тремором и произвольные колебания руки здорового человека.

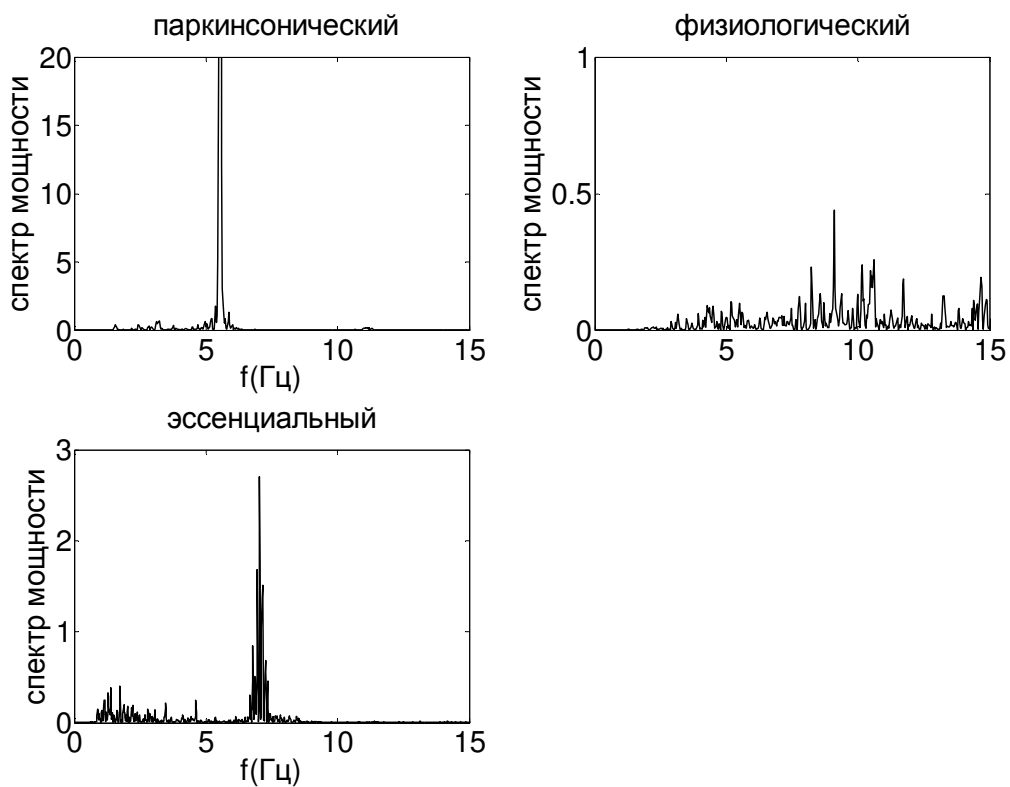


Рис. 3.12. Спектры мощности произвольных колебаний руки человека, представленных на Рис. 3.11.



Результаты непрерывного вейвлет-разложения тремора в виде трехмерных вейвлетных поверхностей в пространстве  $(f, t_0, |W(f, t_0)|^2)$  для тех же лиц показаны на Рис. 3.13. Величины максимумов, полученных для физиологического и эссенциального тремора сопоставимы и более чем в восемь раз меньше значений, вычисленных для паркинсонического тремора.

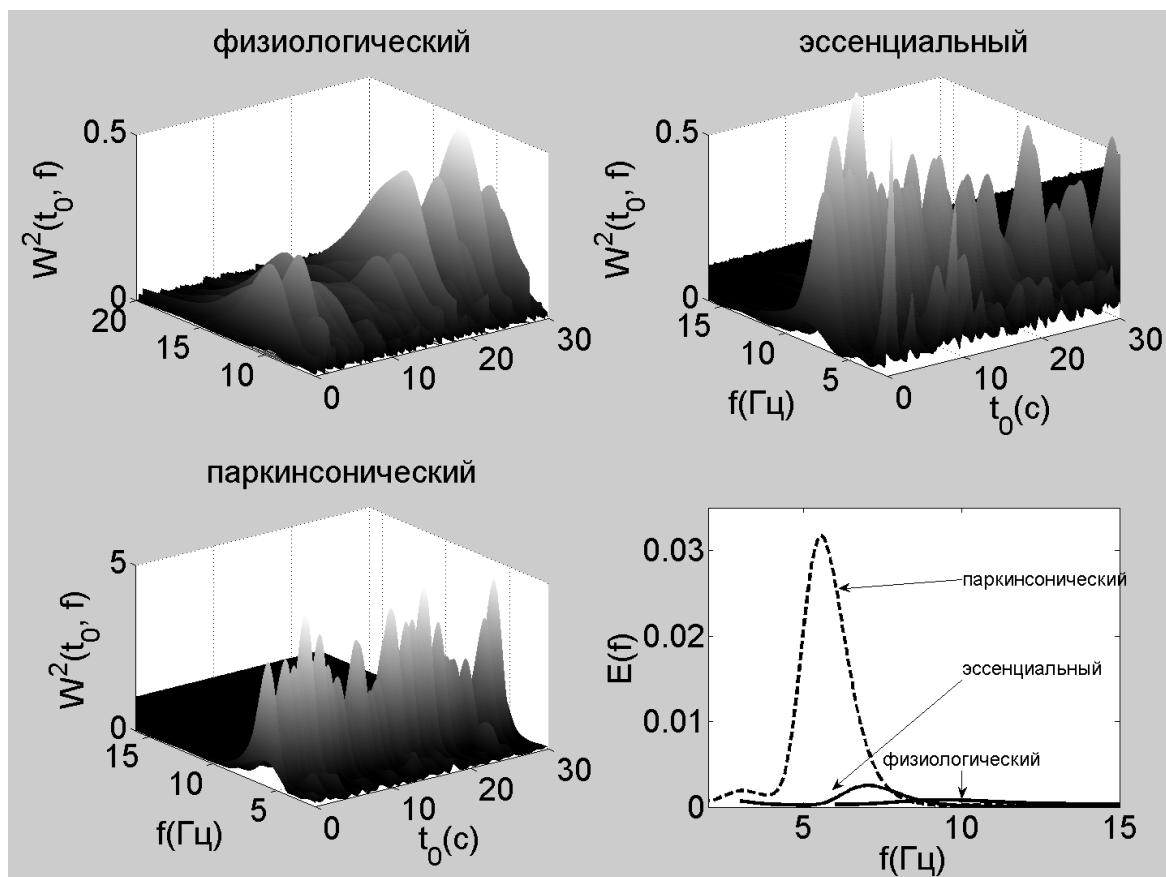


Рис. 3.13. Примеры частотно-временных распределений энергии  $|W(a, t_0)|^2$  тремора и глобальных вейвлетных спектров  $E(f)$  для физиологического, паркинсонического и эссенциального тремора.

Для паркинсонического тремора максимум ( $E_{\max}$ ) амплитуды глобального спектра составляет  $0.031 \pm 0.004$  (Н) и сдвинут в интервал [4, 7.5] Гц, а для эссенциального тремора определяются два максимума ( $0.0021 \pm 0.0002$  (Н) и  $0.0019 \pm 0.0002$  (Н)) на частотах 6 и 9 Гц (Рис.3.13). Максимум амплитуды глобального спектра паркинсонического тремора имеет на порядок большую величину, чем максимум амплитуды глобального спектра эссенциального тремора ( $0.03 \pm 0.003$  (Н)) (Рис.3.14).

Проанализируем различия во фрактальных характеристиках двух видов патологического тремора. Усредненные (внутри группы) зависимости скейлинговых экспонент,  $\tau(q)$ , экспонент Гельдера,  $h(q)$ , и спектров сингулярности,  $D(h)$ , для физиологического, паркинсонического и эссенциального тремора даны на Рис. 3.15 и Рис. 3.16. Представленные зависимости  $h(q)$  свидетельствуют о большом числе экспонент Гельдера для тремора руки человека с синдромом

эссенциального тремора (Рис. 3.15 б, г). Это отражается в широких спектрах сингулярностей  $D(h)$  (Рис. 3.16 б) и, следовательно, в значительных степенях мультифрактальности эссенциального тремора.

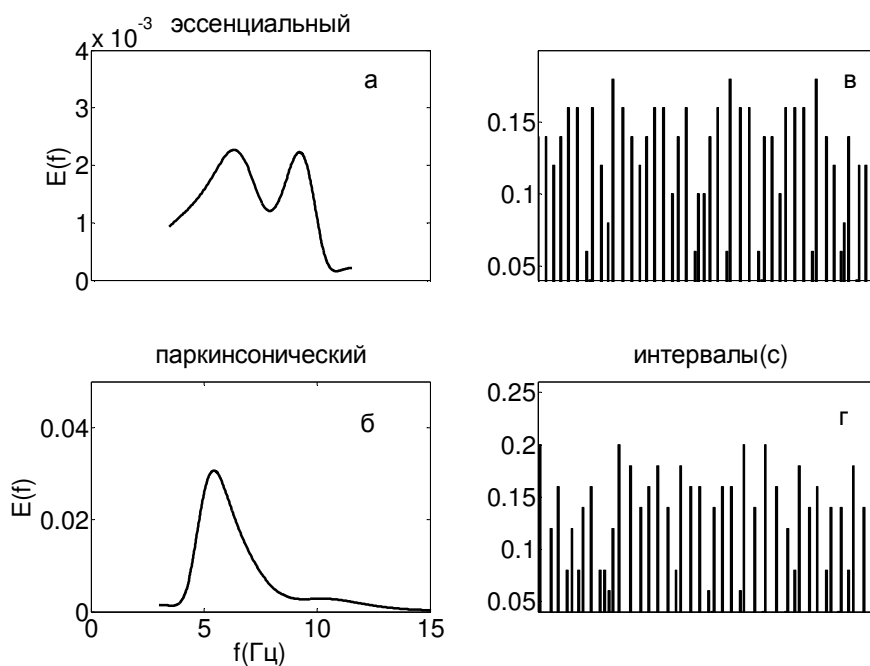


Рис. 3.14. Глобальные вейвлетные спектры  $E(f)$  и интервалы между локальными максимумами паркинсонического и эссенциального тремора.

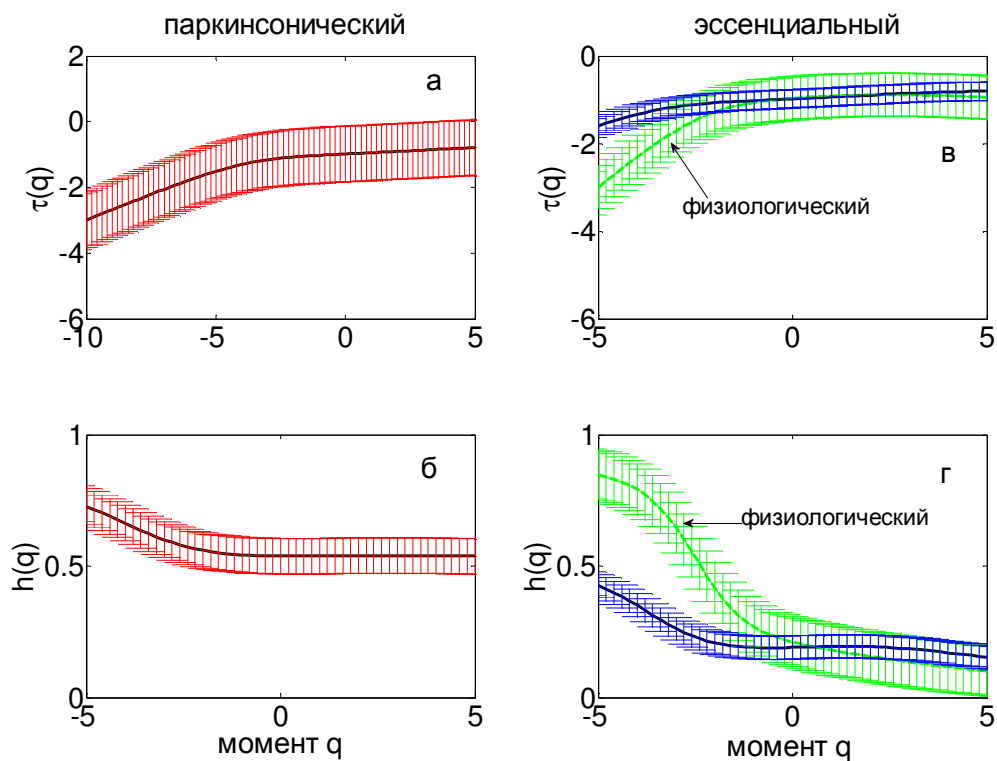


Рис. 3.15. Примеры усредненных зависимостей  $h(q)$ , характеризующих большое число экспонент Гельдера для физиологического, паркинсонического и эссенциального тремора.

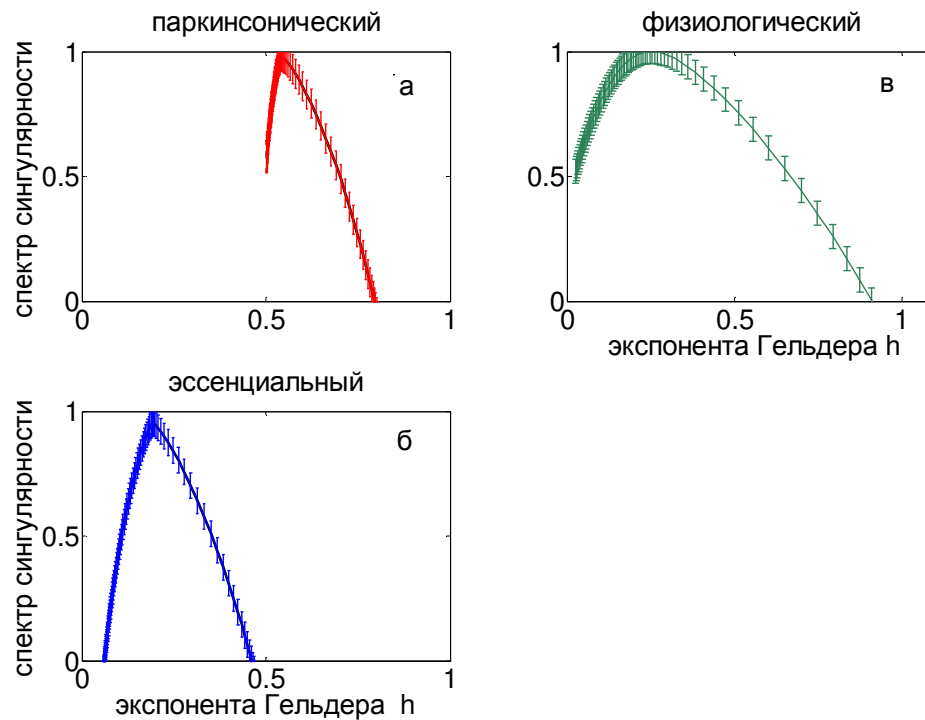


Рис. 3.16. Спектры сингулярностей  $D(h)$  для физиологического, паркинсонического и эссенциального тремора.

Паркинсонический тремор характеризуется наименьшей шириной  $\Delta h = 0.23 \pm 0.02$  и асимметрией спектра сингулярности  $\Delta = 0.08 \pm 0.008$  спектра сингулярности и, соответственно, минимальной степенью мультифрактальности. Мультифрактальные параметры эссенциального тремора имеют промежуточные значения  $\Delta h = 0.46 \pm 0.05$  и  $\Delta = 0.21 \pm 0.02$ , большие, чем значения для паркинсонического тремора, но меньшие, чем значения, вычисленные для физиологического тремора.

Главным отличием в спектрах сингулярностей паркинсонического и эссенциального тремора является степень коррелированности последовательных значений тремора. В отличие от коррелированной динамики паркинсонического тремора для тремора эссенциального характерно наличие антикоррелированной динамики.

Отметим, что описанная выше динамика в мультифрактальных характеристиках произвольных колебаниях руки наблюдалась для тремора всех тестируемых лиц. Это позволило нам усреднить данные внутри каждой группы.

Сравнительные усредненные результаты приведены в таблице 3.5. Данные таблицы 3.5 свидетельствуют об отсутствии статистически значимых отличий в средних значениях характеристик тремора для левой и правой руки, как в группе здоровых тестируемых, так и в группе лиц с эссенциальным и паркинсоническим тремором (статистика  $p_1 > 0.05$  по тесту Манна-Уитни).

Таблица 3.5. Сравнение средних значений вейлетных и мультифрактальных характеристик. Различия в треморе левой и правой рук оценивались для  $p_1 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни. Различия в средних значениях для тремора группы здоровых добровольцев и группы пациентов с болезнью Паркинсона оценивались для  $p_2 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни. Значимые различия в средних значениях для паркинсонического и эссенциального оценивались для  $p_3 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни.

характеристики тремора	рука	физиологический	паркинсонический	статистика $p_2$	эссенциальный	статистика $p_3$
$E_{\max} * 10^{-4}$	левая	$7.3 \pm 0.2$	$308 \pm 28$	0.017	$25.5 \pm 2.7$	0.027
	правая	$6.9 \pm 0.2$ $p_1=0.094$	$432 \pm 34$ $p_1=0.089$	0.015	$31.4 \pm 3.1$ $p_1=0.084$	0.036
$\Delta h$	левая	$0.88 \pm 0.08$	$0.30 \pm 0.03$	0.003	$0.53 \pm 0.04$	0.009
	правая	$0.81 \pm 0.07$ $p_1=0.093$	$0.27 \pm 0.03$ $p_1=0.097$	0.011	$0.49 \pm 0.04$ $p_1=0.081$	0.004
$\Delta$	левая	$0.48 \pm 0.04$	$0.23 \pm 0.02$	0.003	$0.37 \pm 0.04$	0.009
	правая	$0.41 \pm 0.04$ $p_1=0.095$	$0.28 \pm 0.03$ $p_1=0.097$	0.013	$0.39 \pm 0.04$ $p_1=0.083$	0.002

Значимые отличия между состояниями (паркинсонический или физиологический тремор) были обнаружены для всех рассмотренных характеристик тремора ( $p_2 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни). Значения этих параметров для эссенциального и паркинсонического тремора также достоверно различались ( $p_3 < 0.05$ ).

### 3.2.6 Уменьшение динамической сложности при двигательных нарушениях

Уменьшение степени мультифрактальности, обнаруженное для эссенциального и паркинсонического тремора, означает уменьшение неоднородности патологического тремора по сравнению с физиологическим.

Ранее нами было показано, что произвольные быстрые колебания руки человека, возникающие при выполнении им задачи по поддержанию изометрического усилия, не являются бесполезным шумовым компонентом, а выполняют задачу управления произвольных медленных колебаний с целью их стабилизации во время слежения человеком за смещением метки на экране монитора [Bedrov, et al., 2007]. Повышение степени мультифрактальности рассмотренных произвольных колебаний означает увеличение их сложности [Dick, 2014, Дик и Ноздрачев, 2015] и, следовательно, нарастание динамической сложности процесса управления при решении человеком определенной двигательной задачи.

Результаты данной работы показывают, что динамическая сложность уменьшается во время эссенциального тремора и еще больше уменьшается во время паркинсонического тремора. Последнее согласуется с результатами работ [Anninos, et. al., 2000, Muller, et. al., 2003], в которых показано уменьшение величины корреляционной размерности (одной из мер динамической сложности), что свидетельствует о более простой динамике паттернов магнитной энцефалограммы (МЭГ) человека во время паркинсонического приступа, по сравнению с состоянием того же пациента вне приступа. Однако, корреляционная размерность, в отличие от оценки степени мультифрактальности, не является надежным показателем для существенно нестационарных сигналов, таких как МЭГ или ЭЭГ [Harrison et al., 2005]. Именно поэтому в работе [Brittain, et. al., 2015] не только не удалось обнаружить различий в значениях корреляционной размерности в состоянии покоя у здоровых людей и больных паркинсонизмом, но и наблюдалось повышение этой размерности у больных по сравнению со здоровыми при выполнении ими сложной двигательной задачи.

Повышение динамической сложности тремора руки здорового человека связано также с возникновением долговременных корреляций (при  $h > 0.5$ ), наряду с наличием антикоррелированной динамики ( $h < 0.5$ ), в отличие от паркинсонического и эссенциального тремора, для которых характерна только антикоррелированная динамика ( $h < 0.5$ , эссенциальный тремор) или только коррелированная динамика ( $h > 0.5$ , паркинсонический тремор).

Как известно, при долговременных корреляциях колебательный процесс будет персистентным (то есть сохранять тренд), а уровень случайного фактора будет понижаться [Павлов, Анищенко, 2007].

Долговременные корреляции могут быть связаны с фрактальностью внутриклеточных процессов, определяющих амплитуду и скорость проведения потенциалов действия и последовательностей времен жизни ионных каналов [Varanda, et al., 2000, Doyle, 2004, Rasouli, et al., 2006]. Наличие долговременной памяти в динамике ионных каналов приводит к памяти во флуктуациях возбудимости нервного волокна [Blesic, et al., 2005, Brazhe, Maksimov, 2006, Rasouli, et al., 2006]. Так в работах [Svozil et al., 1994, Rasouli, et al., 2006] показано, что увеличение числа возбужденных волокон при проведении импульсации сопровождается уменьшением долговременных корреляций в последовательностях амплитуд потенциалов действия и увеличением корреляции для скоростей проведения потенциалов действия. Это может лежать в основе повышения долговременной памяти при паркинсоническом повреждении центрального управления движениями и возрастающей синхронизации произвольных колебаний.

В связи с этим мультифрактальные параметры, определяющие изменения в

долговременных корреляциях при развитии двигательных дисфункций, могут быть полезны для их обнаружения.

### 3.2.7. Портреты фазовых траекторий произвольных колебаний руки человека

Об уменьшении сложности патологического тремора, по сравнению с физиологическим, свидетельствуют также портреты фазовых траекторий в реконструированном фазовом пространстве, приведенные на Рис. 3.17. Эти портреты построены при величине временной задержки  $d=2$  и размерностях вложения  $m=8$  (для тремора руки здорового добровольца) и  $m=3$  (для тремора руки больного паркинсонизмом и пациента с синдромом эссенциального тремора).

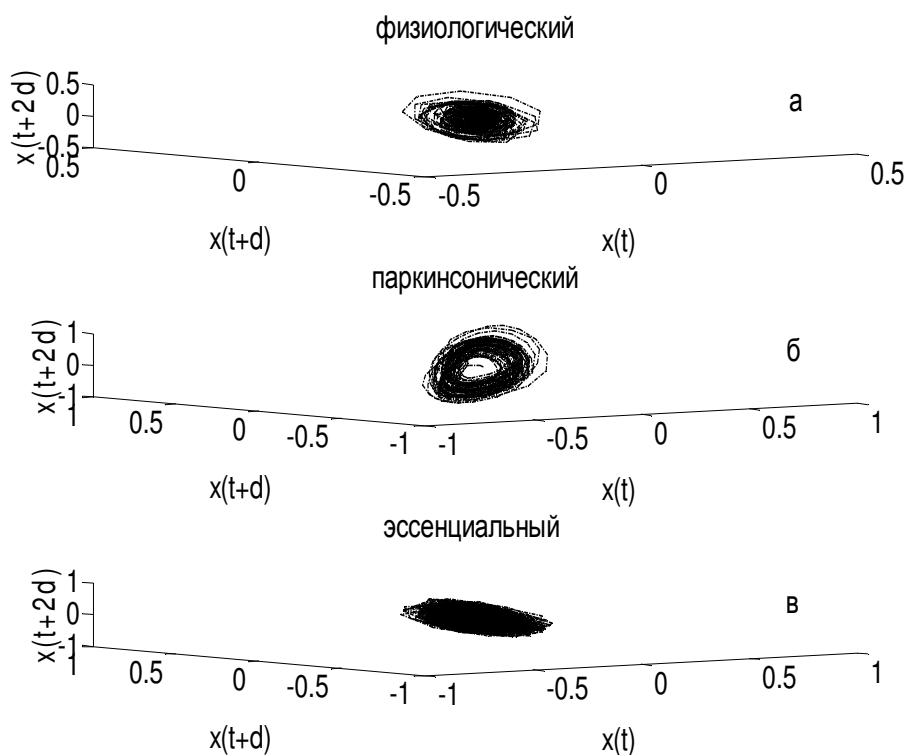


Рис. 3.17. Примеры представления данных в виде портретов фазовой траектории в реконструированном фазовом пространстве для физиологического (а), паркинсонического (б) и эссенциального (в) тремора. Величины параметров  $d=2$  и  $m=8$  (для тремора руки здорового добровольца) и  $m=3$  (для тремора руки больного паркинсонизмом и пациента с синдромом эссенциального тремора).

Для сравнения приведем портреты фазовых траекторий в реконструированном фазовом пространстве для зашумленного периодического сигнала с периодом 1, для стохастического сигнала, описывающего движение броуновской частицы, а также для колебаний зашумленной

системы Лоренца, проявляющей зашумленное хаотическое поведение. Величины временных задержек  $d$  и размерности вложения  $m$  указаны в подписях к Рис.3.18.

Очевидно, что хотя все три фазовые траектории в реконструированном фазовом пространстве для физиологического, паркинсонического и эссенциального тремора, рассмотренные выше, не имеют строгой периодичности, они проявляют хорошо выраженную структуру, в отличие от траектории, полученной для броуновского движения, то есть для стохастического сигнала.

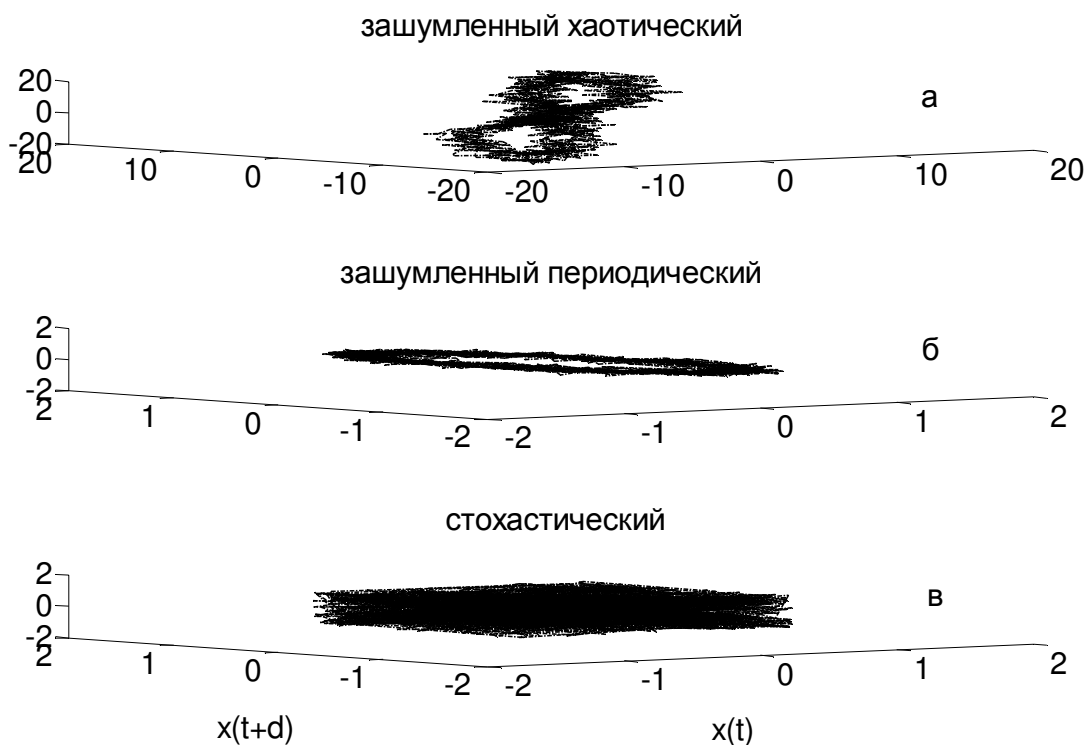


Рис. 3.18. Портреты фазовых траекторий в реконструированном фазовом пространстве для зашумленных хаотического, периодического и стохастического сигналов. Величины параметров  $d=5$  и  $m=3$  для хаотического,  $d=15$  и  $m=3$  для периодического,  $d=40$  и  $m=9$  для стохастического сигналов.

### 3.2.8. Рекуррентные диаграммы произвольных колебаний руки человека

Для того чтобы визуализировать некоторую структуру в паттернах произвольных колебаний руки человека рассмотрим рекуррентные диаграммы паттернов этих колебаний.

Примеры рекуррентных диаграмм тремора представлены на Рис. 3.19. Эти диаграммы построены при величине временной задержки  $d=2$  и размерности вложения  $m=8$  для физиологического тремора и  $m=3$  для паркинсонического и эссенциального тремора. Величина размера окрестности  $\varepsilon$  равна 1% от величины стандартного отклонения анализируемых временных рядов.

Отметим, что все три рекуррентные диаграммы имеют негомогенные структуры, что отражает нестационарность произвольных колебаний руки человека. Диаграмма физиологического тремора (Рис. 3.19 а) содержит отдельные изолированные точки и прерывающиеся диагональные линии, показывающие наличие сильных флуктуаций в анализируемом процессе и малое сходство паттернов в различные времена.

Диаграммы паркинсонического и эссенциального тремора содержат большое количество диагональных линий, вложенных в хорошо выраженную квазипериодическую структуру прямоугольников. Эти прямоугольники отражают временные интервалы, в которые траектория произвольных колебаний путешествует вокруг неустойчивых периодических орбит [Bradley, Mantilla, 2002].

Для того чтобы сравнить полученные рекуррентности в паттернах тремора с рекуррентностями в периодических, зашумленных периодических, хаотических или стохастических сигналах, приведем построенные для них рекуррентные диаграммы. Сигналы и их рекуррентные диаграммы представлены на Рис. 3.20 и Рис.3.21, соответственно.

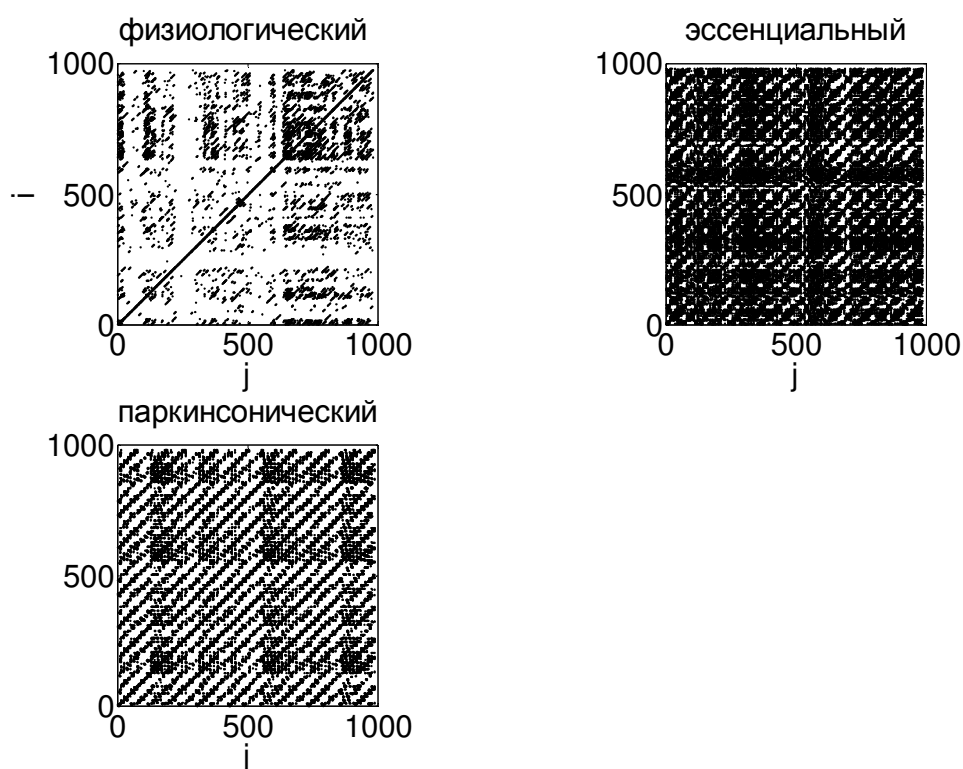


Рис. 3.19. Примеры рекуррентных диаграмм для физиологического (а), паркинсонического (б) и эссенциального (в) тремора. Параметры:  $d=2$ ,  $m=8$  для физиологического тремора и  $m=3$  для паркинсонического и эссенциального тремора. Величина  $\varepsilon=1\%$  от величины стандартного отклонения анализируемых временных рядов.



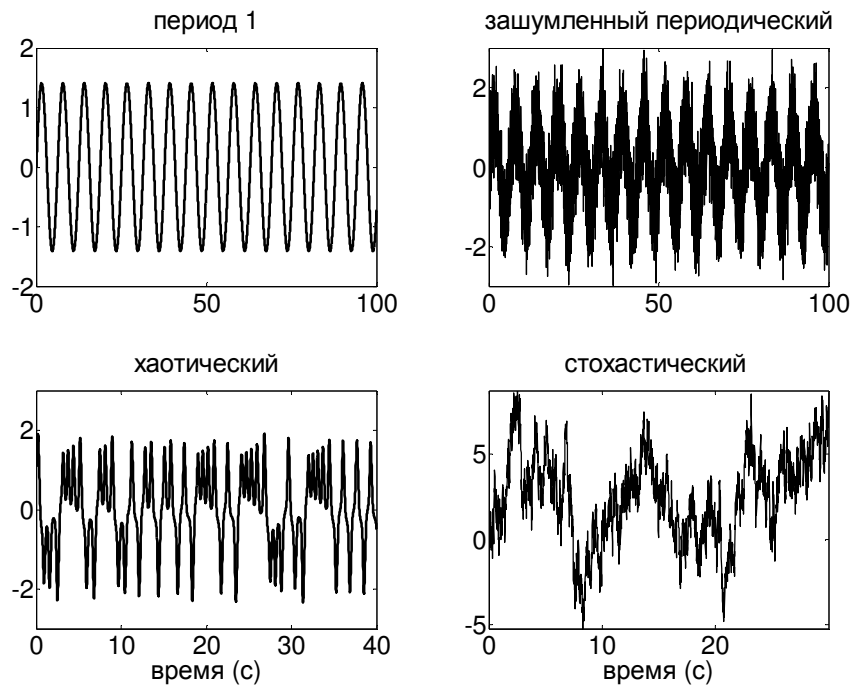


Рис.3.20 Сигналы с различной структурой паттернов

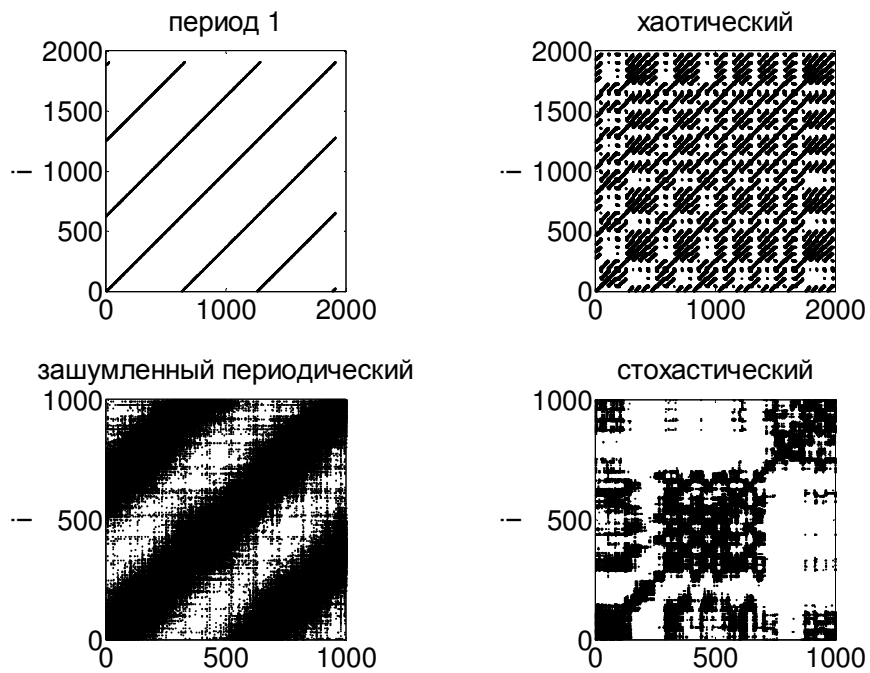


Рис. 3.21 Рекуррентные диаграммы для сигналов, представленных на Рис. 3.22. Величины азмерности вложения  $m=3$  и временной задержки  $d=90$  для периодического и  $d=15$  для зашумленного периодического сигналов,  $d=40$  для стохастического процесса (броуновское движение) и  $d=5$  для хаотических колебаний системы Лоренца. Величина размера окрестности  $\epsilon=0.03 \sigma$  для периодического сигнала,  $\epsilon=2 \sigma$  для зашумленного периодического сигнала,  $\epsilon=0.1 \sigma$  для системы Лоренца и  $\epsilon=0.8 \sigma$  для броуновского движения, где  $\sigma$  - величина стандартного отклонения анализируемых временных рядов.

Рекуррентная диаграмма периодического сигнала имеет длинные непрерывающиеся диагональные линии с равными вертикальными расстояниями между ними, соответствующими значению периода. Рекуррентная диаграмма зашумленного периодического сигнала имеет равноотстоящие черные и белые полосы, соответствующие зашумлению периода. Стохастический процесс, описывающий движение броуновской частицы, имеет прерывающиеся нерегулярные белые и черные структуры. Хаотическая динамика колебаний системы Лоренца приводит к появлению коротких диагоналей и вертикальных структур, которые нерегулярны в отличие от периодического процесса. Другими словами, хаотический процесс вызывает возникновение более сложных квазипериодических рекуррентных структур с различными расстояниями между диагональными линиями, которые группируются в нерегулярные черные кластеры. Как показано в работе [Marwan, et. al. 2007], зашумление хаотического сигнала не прерывает хорошо выраженную структуру рекуррентной диаграммы.

Гистограммы рекуррентных времен, необходимых для возврата траектории в  $\varepsilon$  окрестность точки, в которой она была ранее, представлены на Рис. 3.22. Штрихпунктирными линиями обозначены гистограммы, вычисленные для суррогатных данных (рандомизированного зашумленного тремора).

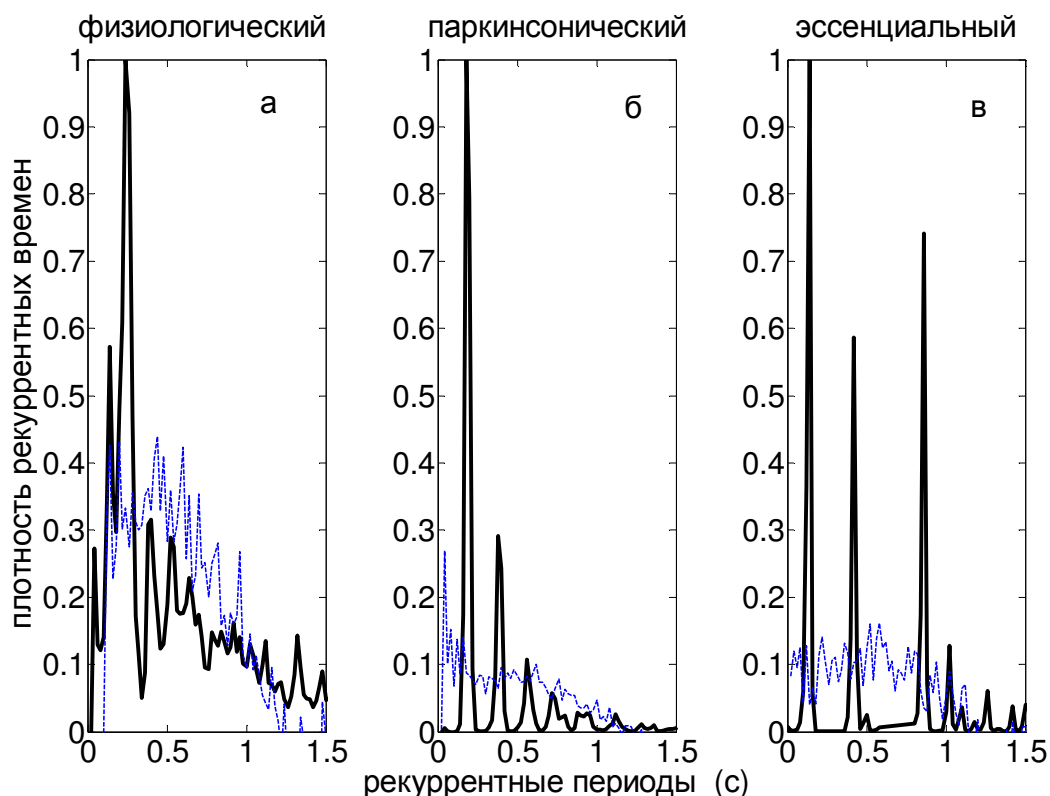


Рис. 3.22. Гистограммы функций плотности рекуррентных времен для физиологического (а), паркинсонического (б) и эссенциального (в) тремора (жирные черные линии) и для суррогатных сигналов, полученных рандомизацией исходных данных (штрихпунктирные голубые линии). Параметры размерности вложения  $m$ , временной задержки  $d$  и окрестность  $\varepsilon$  те же, что и для Рис. 3.19.

Гистограмма рекуррентных времен физиологического тремора имеет множество максимумов, что характерно для сильно неоднородного сигнала (Рис. 3.22 а). В отличие от этого, число максимумов гистограммы для патологического тремора ограничено (рис 3.22 б, в), что свидетельствует о менее сложной структуре паттернов этих сигналов.

Рекуррентные периоды, найденные на основании значений максимумов построенных гистограмм, равны  $0.23 \pm 0.02$  с для физиологического тремора,  $0.17 \pm 0.01$  с и  $0.34 \pm 0.03$  с для паркинсонического и  $0.15 \pm 0.01$  с,  $0.45 \pm 0.04$  с и  $0.90 \pm 0.08$  с для эссенциального тремора.

Максимум гистограммы рекуррентных периодов для колебаний системы Лоренца соответствует  $5.75 \pm 0.3$  с (Рис.3.23).

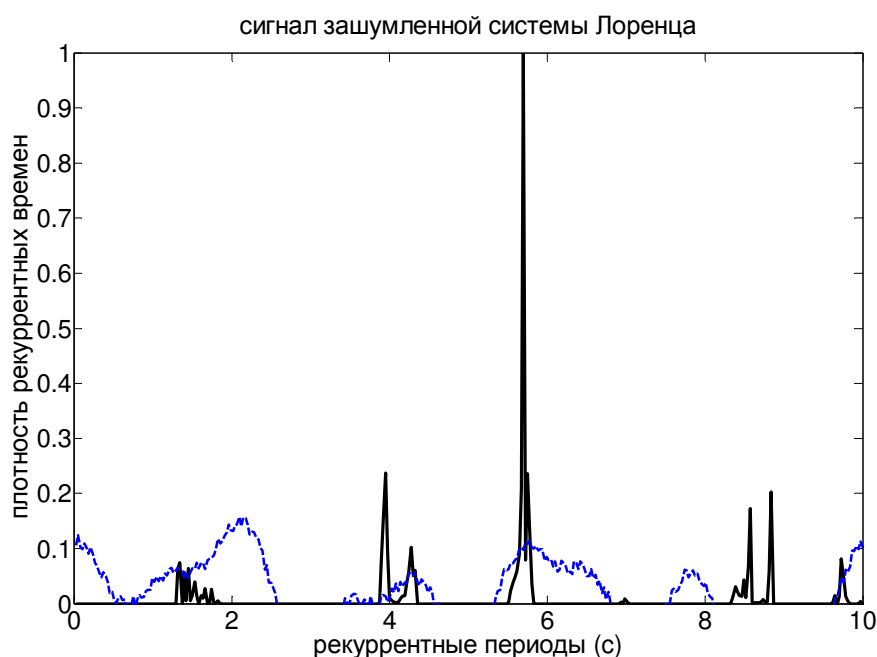


Рис. 3.23. Гистограмма функции плотности рекуррентных времен для колебаний системы Лоренца (жирные черные линии) и для суррогатного сигнала, полученного рандомизацией системы Лоренца (штрихпунктирные голубые линии). Размерность вложения  $m=3$ , временная задержка  $d=5$  и окрестность  $\epsilon=0.1 \sigma$

Описанная выше динамика в характеристиках рекуррентных диаграмм произвольных колебаниях руки наблюдалась для тремора 89% тестируемых лиц. Это позволило нам усреднить данные внутри каждой группы.

### 3.2.9. Сравнительные характеристики рекуррентных диаграмм для паркинсонического и эссенциального тремора

Сравнительные усредненные результаты, характеризующие параметры построенных диаграмм, приведены в таблице 3.6. Данные таблицы свидетельствуют об отсутствии

статистически значимых отличий в средних значениях характеристик тремора для левой и правой руки как в группе здоровых тестируемых, так и в группе лиц с эссенциальным и паркинсоническим тремором (статистика  $p_1 > 0.05$  по тесту Манна-Уитни).

Таблица 3.6. Сравнение статистических характеристик рекуррентных диаграмм (усреднение внутри каждой группы тестируемых).

Обнаруживаемые различия в треморе левой и правой рук оценивались для  $p_1 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни. Статистические различия в средних значениях для тремора группы здоровых добровольцев и группы пациентов с болезнью Паркинсона оценивались для  $p_2 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни. Значимые различия в средних значениях для паркинсонического и эссенциального оценивались для  $p_3 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни.

характеристики тремора	рука	физиологический	паркинсонический	статистика $p_2$	эссенциальный	статистика $p_3$
детерминизм <i>DET</i>	левая	0.30±0.02	0.88±0.08	0.017	0.52±0.06	0.027
	правая	0.27±0.03 $p_1=0.094$	0.81±0.08 $p_1=0.089$	0.015	0.61±0.06 $p_1=0.084$	0.036
дивергенция <i>DIV</i>	левая	0.1±0.01	0.003±0.0003	0.003	0.02±0.002	0.009
	правая	0.09±0.01 $p_1=0.093$	0.001±0.0001 $p_1=0.097$	0.011	0.05±0.005 $p_1=0.081$	0.004
максимумы гистограмм	левая	>10	1-2		2-3	
	правая	>10	1-2		2-3	
энтропия плотности рекуррентных времен <i>EDRT</i>	левая	0.66±0.07	0.31±0.03	0.043	0.56±0.05	0.044
	правая	0.77±0.07 $p_1=0.092$	0.25±0.03 $p_1=0.087$	0.032	0.53±0.05 $p_1=0.090$	0.026

Значимые отличия между состояниями (паркинсонический или физиологический тремор) были обнаружены для всех рассмотренных характеристик тремора ( $p_2 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни). Значения этих параметров для эссенциального и паркинсонического тремора также достоверно различались ( $p_3 < 0.05$ ).

Вычисленный для построенных рекуррентных диаграмм численный показатель детерминизма (*DET*), описывающий отношение числа рекуррентных точек, составляющих диагональные структуры, к общему числу рекуррентных точек, максимален (0.88±0.08) для

паркинсонического тремора и минимален ( $0.27 \pm 0.02$ ) для тремора руки здорового человека, а для эссенциального тремора принимает промежуточное значение ( $0.52 \pm 0.06$ ). Это позволяет утверждать, что непроизвольные колебания руки здорового человека гораздо менее детерминированы, чем патологические колебания, и степень детерминированности увеличивается с ростом степени патологии. Следовательно, динамическая сложность таких колебаний понижается.

Показатель дивергенции  $DIV$ , характеризующий сходимость сегментов траектории, максимален ( $0.1 \pm 0.01$ ) для физиологического тремора, меньше для эссенциального тремора ( $0.02 \pm 0.002$ ) и минимален ( $0.003 \pm 0.0003$ ) для паркинсонического, что подтверждает меньшую детерминированность эссенциального тремора по сравнению с паркинсоническим. Средние значения параметра  $DIV$  для патологического тремора значимо отличаются от значений, полученных для здоровых лиц ( $p_2 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни).

Уменьшение энтропии плотности рекуррентных времен  $EDRT$  при двигательных нарушениях также свидетельствует об уменьшении динамической сложности непроизвольных колебаний. Энтропия плотности рекуррентных времен отражает сложность детерминистской составляющей сигнала и характеризует неопределенность его периода. Величина  $EDRT$  имеет наибольшее значение ( $0.77 \pm 0.07$ ) для физиологического тремора и наименьшее ( $0.25 \pm 0.03$ ) для паркинсонического тремора. Для эссенциального тремора этот показатель принимает промежуточное значение ( $0.53 \pm 0.05$ ), что означает увеличение неопределенности в значениях периода колебаний в случае эссенциального тремора по сравнению с паркинсоническим. Средние значения энтропии плотности рекуррентных времен  $EDRT$  для патологического тремора значимо отличаются от значений, вычисленных для непроизвольных колебаний у здоровых лиц ( $p_2 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни).

### 3.2.10. Локализация неустойчивых периодических орбит непроизвольных колебаний руки человека

Вычисленные выше рекуррентные периоды были использованы для обнаружения неустойчивых периодических орбит в исследуемых временных рядах.

Тестирование суррогатных данных привело к исключению значений 0.23 с и 0.34 с, так как в обоих случаях статистическая мера  $k$ , характеризующая существование статистически значимых неустойчивых периодических орбит в исследуемом сигнале по сравнению с его рандомизированным вариантом, меньше 1 ( $k < 1$ ).

Для других рекуррентных периодов, извлеченных из данных, представленных на Рис. 3.22, величина статистики  $k > 2$ , что подтверждает обнаружение неустойчивых периодических орбит на 95% уровне значимости.

Таким образом, для физиологического тремора, представленного на Рис. 3.22, не обнаруживается статистически значимых неустойчивых периодических орбит. В отличие от этого, неустойчивая периодическая орбита периода 1 (со значением рекуррентного периода 0.17 с) определяется для паркинсонического тремора, также как и три неустойчивые орбиты с периодами 1, 3 и 6 находятся для эссенциального тремора. Кратность периодов определяется в силу отношений  $0.45/0.15=3$  и  $0.90/0.15=6$ .

Примеры орбит периода 1, периода 3 и периода 6, найденные для эссенциального тремора, и периода 1 для хаотических колебаний системы Лоренца, показаны на Рис. 3.24.

Подобная динамика обнаружения неустойчивых периодических орбит наблюдалась в произвольных колебаниях всех тестируемых лиц. Усредненные (внутри каждой группы тестируемых) значения характеристик орбит тремора представлены в Таблице 3.7.

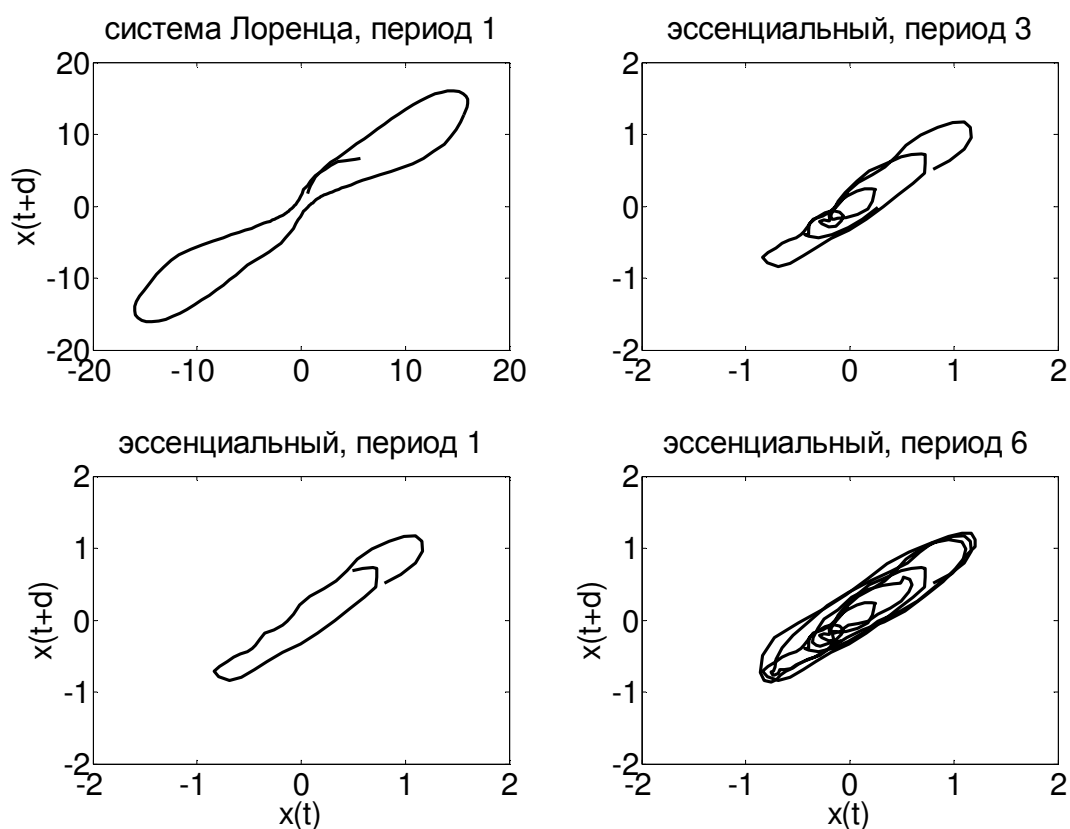


Рис 3.24. Неустойчивые орбиты периода 1, периода 3 и периода 6 для эссенциального тремора и периода 1 для колебаний системы Лоренца

Таблица 3.7. Сравнение статистических характеристик неустойчивых периодических орбит (усреднение внутри каждой группы тестируемых). Обнаруживаемые различия в треморе левой и правой рук оценивались для  $p_1 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни. Статистические различия в средних значениях для тремора группы здоровых добровольцев и группы пациентов с болезнью Паркинсона оценивались для  $p_2 \ll 0.05$  по тесту Манна-Уитни. Значимые различия в средних значениях для паркинсонического и эссенциального оценивались для  $p_3 < 0.05$  по тесту Манна-Уитни.

характеристики тремора	рука	физиологический	паркинсонический	статистика $p_2$	эссенциальный	статистика $p_3$
мера периода 1 $k(T_1)$	левая	<1	4.75±0.61	0.005	5.43±0.53	0.032
	правая	<1	3.27±0.31 $p_1=0.031$	0.006	4.26±0.41 $p_1=0.021$	0.065
мера периода 3 $k(T_3)$	левая	<1	<1		2.01±0.20	0.008
	правая	<1	<1		2.32±0.21 $p_1=0.051$	0.009
мера периода 6 $k(T_6)$	левая	<1	<1		3.47±0.32	0.005
	правая	<1	<1		4.03±0.43 $p_1=0.052$	0.003

Для физиологического тремора обеих рук здоровых добровольцев величина статистики  $k < 1$ , что означает отсутствие статистически значимых неустойчивых периодических орбит. Для группы пациентов с болезнью Паркинсона найдены статистически значимые неустойчивые периодические орбиты периода 1 (величина статистики  $k(T_1) = 4.75 \pm 0.61$  для тремора левой руки и  $k(T_1) = 3.27 \pm 0.31$  для тремора правой руки).

Для группы лиц с эссенциальным тремором определяются статистически значимые неустойчивые периодические орбиты периода 1 (статистика  $k(T_1) = 5.43 \pm 0.53$  для тремора левой руки и  $k(T_1) = 4.26 \pm 0.41$  для тремора правой руки), а также периода 3 (статистика  $k(T_3) = 2.01 \pm 0.20$  для тремора левой руки и  $k(T_3) = 2.32 \pm 0.21$  для тремора правой руки) и периода 6 (статистика  $k(T_6) = 3.47 \pm 0.32$  для тремора левой руки и  $k(T_6) = 4.03 \pm 0.43$  для тремора правой руки).

Обнаружение статистически значимых неустойчивых периодических орбит в паркинсоническом и эссенциальном треморе и их отсутствие в физиологическом треморе указывает на уменьшение динамической сложности паттернов патологического тремора, по сравнению с физиологическим.

Неустойчивые периодические орбиты наблюдаются в электрокардиограммах здорового человека, записанных при задержке дыхания и гипервентиляции легких, то есть при воздействии факторов, характерных для стрессовых состояний и отличных от таковых в спокойном состоянии [Сидоренко, Войтикова, 2002]. Неустойчивые периодические орбиты

определяются также в паттернах ЭЭГ, регистрируемых с помощью субдуральных электродов, у больных эпилепсией [Quyen, et al., 1997]. В целом, обнаружение в физиологических сигналах неустойчивых периодических орбит, свидетельствует о переходе от более сложной динамики к более простой, связанной с возникновением более регулярного поведения, и, соответственно, рассматривается как патологическая потеря адаптивных возможностей человека [Stam, 2005].

### 3.2.11. Заключительные замечания

Полученные в нашей работе результаты представляют убедительные доказательства того, что методы анализа нелинейной динамики (вейвлетный, мультифрактальный и рекуррентный анализы), позволяющие оценивать динамические изменения в паттернах сигналов, весьма эффективны для оценки моторной дисфункции человека при двигательных нарушениях.

Статистически достоверные различия обнаружены в мультифрактальных параметрах (ширина  $\Delta h$  спектра сингулярности и его асимметрия  $\Delta$ ) и в количественных характеристиках рекуррентных диаграмм, таких как показатель детерминизма *DET*, дивергенция *DIV* и энтропия плотности рекуррентных времен *EDRT* а также в локализации неустойчивых периодических орбит не только для физиологического и патологического тремора, но и для двух рассмотренных видов патологического тремора (паркинсонического и эссенциального).

Результаты работы доказывают, что произвольные колебания руки здорового человека при выполнении им определенной двигательной задачи (поддержания изометрического усилия) характеризуется наименьшей амплитудой, широким спектром мощности, минимальной энергией вейвлетного спектра, максимальной степенью мультифрактальности, минимальной степенью детерминизма и максимальной энтропией плотности рекуррентных времен, отражающей наибольшую степень неопределенности значения периода сигнала.

В случае эссенциального тремора наблюдается нарастание энергии вейвлетного спектра и уменьшение сложности колебаний, что проявляется в появлении четких пиков в спектрах мощности, уменьшении степени мультифрактальности, возникновении определенной структуры в рекуррентных диаграммах, повышении детерминизма и уменьшении энтропии плотности рекуррентных времен.

В случае паркинсонического тремора эти тенденции усиливаются, что приводит к еще более выраженной квазипериодической динамике паттернов. Это согласуется с результатами работы [Brittain, et al., 2015], в которой было показано, что скорость изменения мгновенной частоты первой главной компоненты тремора, выделенной методом главных компонент, минимальна, а, следовательно, мгновенная частота более устойчива в случае паркинсонического тремора, чем в случае эссенциального тремора. Другими словами, тремор



при болезни Паркинсона связан с более широкой областью устойчивых частот, а эссенциальный тремор - с более узкой. Авторы работы [Brittain, et al., 2015] связывают эту особенность с тем, что в первом случае нервная система поддерживает большее количество резонансных частот, чем во втором.

Представленные результаты доказывают, что динамическая сложность временных интервалов в физиологических сигналах уменьшается с увеличением степени двигательных нарушений, Это проявляется в уменьшении степени мультифрактальности, возникновении долговременных корреляций и переходах к сильно упорядоченной квазипериодической динамике, включая появление неустойчивых периодических орбит в произвольных колебаниях руки.

В основе механизма уменьшения динамической сложности паттернов произвольных колебаний лежит снижение вклада сильных флуктуаций, сопровождающееся возникновением долговременных корреляций последовательных значений тремора.

В связи с тем, что произвольные быстрые колебания руки человека, возникающие при выполнении им задачи по поддержанию изометрического усилия, не являются бесполезным шумовым компонентом, а выполняют задачу управления произвольными медленными колебаниями с целью их стабилизации во время слежения человеком за смещением метки на экране монитора [Bedrov, et al., 2007], уменьшение сложности рассмотренных произвольных колебаний означает снижение сложности процесса управления, что может привести к невозможности аккуратного выполнения человеком определенной двигательной задачи [Dick, 2014, Дик и Ноздрачев, 2015].

Исчезновение клинических признаков тремора на фоне приема антипаркинсонических препаратов, регистрируемое в среднем у 70% тестируемых пациентов с синдромом паркинсонизма, сопровождается приближением мультифрактальных и энергетических параметров к значениям, характерным для здоровых лиц. При этом снижение амплитуды паркинсонического тремора соответствует уменьшению долговременных корреляций и возрастанию случайности “up-down patterns”, что приводит к частичному смещению спектра сингулярности в диапазон антикоррелированных последовательных значений, характерный для тремора руки здорового человека.

Таким образом, наши исследования доказывают, что клинические проявления патологического тремора коррелируют, со значительным повышением глобальной энергии вейвлетного спектра, с уменьшением степени мультифрактальности, возникновением долговременных корреляций и переходом к сильно упорядоченной квазипериодической динамике.

Эти особенности в изменениях паттернов тремора дают возможность количественно оценить степень двигательных нарушений и могут быть использованы для облегчения дифференциальной диагностики дрожательной формы болезни Паркинсона и эссенциального тремора в сложных клинических случаях.

## Глава 4. МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АНТИНОЦЕПТИВНОГО ОТВЕТА СЕНСОРНОГО НЕЙРОНА

### 4.1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 4.1.1. Нелинейная динамика паттернов импульсной активности ноцицепторов при восприятии болевого сигнала

Несмотря на то, что нелинейная динамика импульсной активности активно исследуется не одно десятилетие, процесс передачи болевого сигнала остается до конца неизученным. Известно, что болевая чувствительность активируется периферическими ноцицепторами, передающими сигналы к ноцицептивным нейронам, тела которых находятся в дорсальных ганглиях [Boucher and McMahon 2001]. Миелинизированные  $A\beta$  афферентные аксоны нейронов дорсальных ганглиев передают в мозг сенсорную информацию о болевых стимулах, таких как чрезмерное нагревание или охлаждение, или повреждение кожи.

В этих нейронах, в силу их анатомической локализации, отмечается нормально низкий уровень электрической активности [Wall and Devor, 1983; Devor and Seltzer, 1999]. Эксперименты *in vivo* и *in vitro* показывают, что не более чем в 5% нейронов дорсальных ганглиев интактных взрослых крыс обнаруживаются спонтанные электрические разряды [Wall and Devor, 1983; Buchiel, 1984; Michaelis et al., 2000]. При этом, как правило, в большинстве спонтанно генерирующих нейронов наблюдаются медленные нерегулярные одиночные разряды частотой ниже 5 Гц, в то время как остальные нейроны демонстрируют пачечную активность или ритмические разряды высокой частоты [Wall and Devor, 1983]. Данные экспериментов *in vitro* показывают более высокий процент нейронов, генерирующих пачечные разряды [Amir et al., 2002]. Таким образом, экспериментально доказано, что пачечная активность присуща нейронам дорсальных ганглиев интактных крыс.

Низкочастотные нервные импульсы несут информацию о физиологически значимых стимулах различной модальности, например, о тактильных, в то время как увеличение частоты, как правило, свидетельствует о повышении интенсивности адекватного стимула или о повреждающем действии [Liu et al., 2000a, b; Lyu et al. 2000; Zhang et al., 2000; Boucher and McMahon, 2001; Diss et al., 2004].

Нормально низкий уровень электрической активности в нейронах дорсальных ганглиев многократно усиливается, когда ритмические разряды трансформируются в пачечную активность с высокой частотой импульсов внутри пачки. Возникают эктопические пачечные разряды, связанные с передачей болевого сигнала [Amir et al., 2002; Devor, 2009]. Пачечная

активность, при которой пачки импульсов рассматриваются как единица нейрональной информации, значительно повышает надежность передачи сигнала между нейронами [Lisman, 1997; Izhikevich et al., 2003; Kepecs and Lisman, 2004]. Во-первых, пачечные разряды облегчают выброс нейротрансмиттеров, во-вторых, они имеют более высокое соотношение сигнал/шум, по сравнению с одиночными разрядами, так как порог их возникновения превышает порог возникновения спайков [Sherman, 2001; Ermentrout, 2009].

Режим пачечной активности играет важную роль в функционировании клетки. Такая активность наблюдается при двигательной регуляции [Gettings, 1988] или при нейросекреторном контроле [Stojilkovic et al. 2005]. Поэтому неудивительно, что пачечные разряды могут играть важную роль в передаче важной физиологической информации, как инициация восприятия болевого повреждающего воздействия. В экспериментах показано, что нейроны соматосенсорной коры крыс, у которых хроническая боль связана с травматическим повреждением таламуса, способны генерировать пачечные разряды в отличие от нейронов, не связанных с повреждением [Quiton, et al., 2010]. Показано также, что местное воспаление поясничных ганглиев, быстро приводящее к развитию болевого синдрома, инициирует высокий уровень ритмической активности с доминирующими в ней пачечными разрядами [Xie et al., 2012]. После повреждения нервных окончаний тела сенсорных нейронов дорсальных ганглиев значительно усиливают ритмическую активность [Wall and Devor, 1983; Burchiel, 1984; Nordin et al., 1984; Kuslich et al., 1991; Kajander et al., 1992; Sheen and Chung, 1993; Na et al., 1995; Blenk et al., 1997; Devor and Seltzer, 1999; C.-N. Liu et al., 2000a,b; Lyu et al., 2000; Zhang et al., 2000; Boucher and McMahon, 2001].

Эктопическая пачечная активность сенсорных нейронов, то есть та активность, которая не проявляется в контрольных экспериментах, описана во многих работах, посвященных изучению физиологических механизмов боли [Amir et al., 1999, Liu et al., 2000a, b, Xie et al., 2006, Devor, 2009, Bedi et al., 2010, Berger et al., 2011]. В некоторых работах показано, что блокаторы этой активности подавляют развитие хронического болевого состояния [Xie et al. 2012]. Так, локальная перфузия рилузолем, блокатором натриевых токов, нейронов дорсальных ганглиев, в которых до этого было вызвано воспаление, подавляет пачечную активность и обеспечивает длительное дозозависимое уменьшение боли [Urbani, Belluzzi, 2000; Wu et al., 2005]. Лидокаин в низких концентрациях (0.2 мкМ моль<sup>-1</sup>л) также блокирует натриевые токи в нейронах дорсальных ганглиев и подавляет пачечную активность этих нейронов без блокирования нормальной нервной проводимости, представленной ритмическими спайками [Devor et al., 1992, Dong, et al., 2008].

Таким образом, пачечные разряды в сенсорных нейронах действительно могут играть важную роль в инициации болевого синдрома, а понимание ионных механизмов пачечной

активности будет вносить важный вклад в понимание принципов лекарственной терапии, нацеленной на предотвращение развития хронического болевого состояния.

Известно, что молекулярные механизмы возникновения пачечной активности различны в разных клетках. Общей же особенностью является то, что временной паттерн пачечной активности определяется взаимодействием быстрых и медленных колебаний мембранного потенциала. Другими словами, быстрая импульсная активность модулируется медленной отрицательной обратной связью, потенциалозависимой или  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой [Izhikevich, 2004].

Например, быстрые колебания возникают благодаря взаимодействию входящих и выходящих потенциалозависимых токов через цитоплазматическую мембрану, а медленные колебания обусловлены активным и пассивным транспортом ионов  $\text{Ca}^{2+}$  через цитоплазматическую мембрану и переносом кальция  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающими белками в цитоплазме. Эти процессы приводят к медленной активации и инактивации  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимого выходного ( $\text{K}^+$ -тока), реполяризующего и деполяризующего мембрану нейрона и инициирующего и завершающего пачечный разряд [Carifoli 1987; Canavier et al. 1991; Pozzan et al. 1994; Berridge 1997; Bedrov et al. 2001]. Таким образом, в этом случае быстрые колебания мембранного потенциала модулируются  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимыми процессами. Такой тип пачечной активности наблюдается в нейросекреторных клетках [Chay and Rinzel 1985], кардиомиоцитах [Bradd et al. 1989], нейронах желудочных ганглиев [Canavier et al. 1991; Guckenheimer et al. 1993; Dick et al. 1998].

В другом случае медленная отрицательная обратная связь может быть потенциалозависимой, и медленные колебания потенциала объясняются медленной потенциалозависимой инактивацией входящего тока, например,  $\text{Na}^+$ -тока или  $\text{Ca}^{2+}$ -тока. Повторяющиеся разряды медленно инактивируют входящий ток и делают нейрон менее возбудимым и неспособным поддерживать ритмическую активность. После медленной деинактивации входящего тока мембрана деполяризуется снова, что приводит к возникновению нового пачечного разряда [Izhikevich, 2004]. Такой тип пачечной активности обнаруживается в интернейронах таламуса [Huguenard and McCormick, 1992] и в нейронах ретикулярного ядра таламуса [Destexhe et al., 1994].

Для сенсорных нейронов спинальных ганглиев после повреждающего воздействия характерен потенциалозависимый механизм возникновения пачечной активности [Amir et al., 2002; Devor, 2009]. Однако, однозначный ответ на вопрос о том, какие именно ионные каналы входящих токов вносят основной вклад в возникновение пачечных разрядов при повреждающем болевом воздействии, до сих пор не получен.

В нейронах дорсальных ганглиев большого диаметра взрослого здорового млекопитающего быстрые  $\text{Na}^+$ -токи генерируются прохождением ионов  $\text{Na}^+$  через  $\text{Nav}1.1$  и

$Na_v1.3$ , также как через  $Na_v1.7$ , тетродотоксин-чувствительные каналы [Cummins et al., 2004; Herzog et al., 2003]. Кроме этого, эти каналы могут генерировать задержанный  $Na^+$ -ток с постоянными времени воротных процессов порядка 5-10 мс [Lossin et al., 2003; Montegazza et al., 2005]. Задержанные натриевые токи также поддерживаются прохождением ионов  $Na^+$  через тетродотоксин-устойчивые  $Na_v1.8$  каналы [Renganathan et al., 2000] и  $Na_v1.5$  каналы [Kerr et al., 2007].

Перерезка аксонов или другие повреждения нейронов значительно усиливают электрогенез в нейронах дорсальных ганглиев [Liu et al., 2000a]. Однако, множество медиаторов, присутствующих в поврежденных нервах, способно различным образом изменять кинетику входящих токов, и неизвестно отражается ли повреждение в сдвиге в относительных популяциях типов специфических натриевых каналов или только в изменении кинетики отдельных каналов [Bevan and Storey, 2002].

Используя полимеразную цепную реакцию, Xie et al [Xie et al, 2013] показали, что в норме нейроны дорсальных ганглиев экспрессируют значительное количество  $Na_v1.6$  каналов. Блокирование этих каналов при воспалении дорсальных ганглиев полностью блокирует развитие болевого синдрома и ритмическую активность в миелинизированных А волокнах сенсорных нейронов, оказывая минимальное влияние на немиелинизированные С волокна ноцицепторов [Xie et al, 2013].

Таким образом, выяснение того, какие именно молекулярные механизмы лежат в основе подавления эктопической пачечной активности, возникающей в ноцицептивных нейронах после повреждающего воздействия, является чрезвычайно актуальной задачей.

Считается, что ключевая роль в генерации болевой чувствительности принадлежит медленным тетродотоксин-устойчивым натриевым каналам  $Na_v1.8$  [Kostyuk et al., 2001; Wu et al., 2005], поскольку повышение синтеза этих каналов связано с гипервозбудимостью ноцицептивных нейронов вследствие изменений в структурах, связанных с проведением и обработкой ноцицептивных сигналов и возникновением невропатической боли [Goldin, 2001; Smith et al., 2002 ; Lai et al., 2004]. Уменьшение синтеза этих каналов вызывает ослабление болевого ощущения [Waxman, 1999]. Модуляция активности этих каналов медиаторами воспаления может приводить к гипералгезии (патологическому состоянию, связанному с повышением болевой чувствительности) [Waxman et al., 2000]. В работе [Ogata and Ohishi, 2002] показано, что гипералгезия может быть устранена действием химических реагентов, оказывающих влияние на  $Na_v1.8$  каналы и уменьшающих импульсную активность.

При исследовании молекулярного механизма подавления эктопической пачечной активности в ноцицептивных нейронах актуальным является получение ответа на вопрос о том, какие именно параметры медленных натриевых каналов  $Na_v1.8$  ответственны за выключение

эктопических пачечных разрядов и, следовательно, оказывают наибольшее влияние на передачу болевого сигнала. В связи с тем, что получение ответа на этот вопрос методами экспериментальной физиологии довольно затруднительно из-за влияния множества факторов в живой клетке, в данной работе использовался модельный подход для установления связей между значениями параметров модели, описывающей импульсную активность в ноцицептивных нейронах, величиной внешнего стимула и типом устойчивого решения исследуемой модели.

## 4.2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной главе рассмотрена задача оценки изменений в динамической сложности паттернов импульсной активности при возникновении антиноцицептивного ответа. Для ее решения применен метод бифуркационного анализа к модели мембраны ноцицептивного нейрона спинальных ганглиев крысы [Dick and Krylov, 2013] и выявлены механизмы изменения паттернов ее импульсной активности [Dick, 2017], а также определена связь между изменением параметров модели и подавлением пачечной активности при возникновении антиноцицептивного ответа, что позволило выяснить возможные механизмы коррекции повреждающего болевого воздействия [Дик и др., 2017; Дик, 2017а; Дик, 2017б].

### 4.2.1. Определение связи между значениями параметров модели ноцицептивного нейрона и типом ее решения

Построенные с помощью метода бифуркационного анализа бифуркационные диаграммы позволили определить, как изменения в параметрах модели и в величине внешнего стимулирующего тока влияют на импульсную активность ноцицептивного нейрона. Двухпараметрическая бифуркационная диаграмма на плоскости  $(I, g_{Na})$  показана на Рис. 4.1б.

Построенные на диаграмме кривые бифуркации Андронова-Хопфа определяют границы, разделяющие плоскость параметров  $(I, g_{Na})$  на области устойчивых и неустойчивых стационарных состояний системы, и ограничивают области ритмических ответов. Существенной особенностью диаграммы является наличие двух областей. Внутри каждой построенной области существуют устойчивые предельные циклы, соответствующие импульсной активности мембраны ноцицептивного нейрона в ответ на стимулирующий ток. Ритмические разряды наблюдаются при значениях тока  $10 < I < 80$  ( $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ).

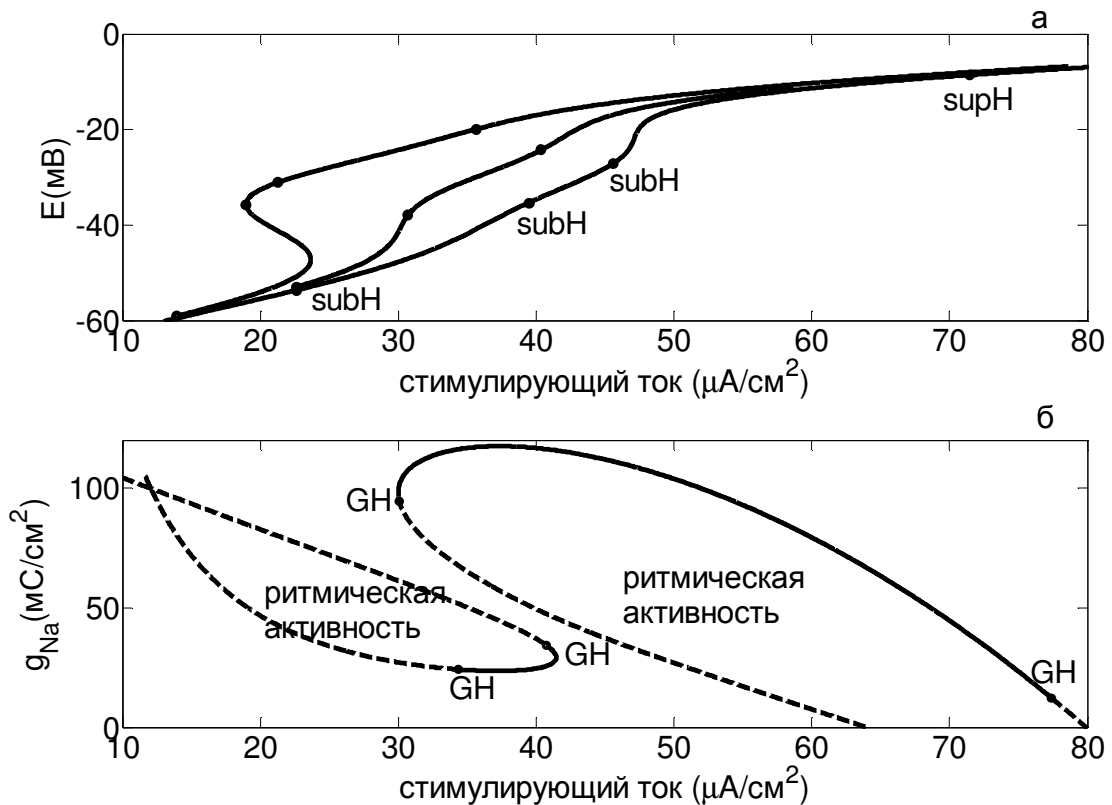


Рис 4.1. Семейство однопараметрических бифуркационных диаграмм полной системы на плоскости  $(I, E)$  для значений  $g_{Na}=39$  мС/см<sup>2</sup>,  $50$  мС/см<sup>2</sup> и  $80$  мС/см<sup>2</sup> (Рис.а) и двухпараметрическая бифуркационная диаграмма на плоскости  $(g_{Na}, I)$  (Рис.б). Точки субкритической и суперкритической бифуркации Андронова-Хопфа обозначены subH и supH, соответственно. Точки обобщенной бифуркации Андронова-Хопфа (GH) разделяют ветви кривых суб- и суперкритической бифуркации Андронова-Хопфа.

Наличие двух областей ритмической активности объясняется наличием четырех точек бифуркации Андронова-Хопфа для каждого значения параметра  $g_{Na}$  на одно-параметрической бифуркационной диаграмме, представляющей собой срез представленной выше двухпараметрической диаграммы при фиксированном значении параметра  $g_{Na}$  (Рис. 4.1 а).

Отметим, что большая часть границы левой области двухпараметрической бифуркационной диаграммы на плоскости  $(g_{Na}, I)$  представлена кривой субкритической бифуркации Андронова-Хопфа (штрихпунктирная линия на Рис. 4.1), в точках которой происходит жесткое возбуждение, что означает, что в то время как стационарное состояние системы теряет устойчивость, возникает предельный цикл большой амплитуды. Левая граница правой области также соответствует субкритической бифуркации Андронова-Хопфа, а ее правая граница соответствует суперкритической бифуркации Андронова-Хопфа (сплошная линия на Рис. 4.1). В точках этой кривой наблюдается мягкое возбуждение, то есть стационарное состояние плавно теряет свою устойчивость, и возникает устойчивый предельный



цикл малой амплитуды. Амплитуда устойчивых периодических решений постепенно растет по мере уменьшения величины стимулирующего тока. Точки обобщенной бифуркации Хопфа, обозначенные как GH на Рис. 4.1, разделяют ветви суб- и суперкритической бифуркации Андронова-Хопфа.

Примеры ритмических разрядов и проекции фазовых траекторий на плоскость  $(r, E)$ , при значениях параметров  $g_{Na}$  и  $I$ , соответствующих правой двухпараметрической бифуркационной диаграмме, приведены на Рис.4.2. Импульсная активность в виде пачек наблюдается при значениях параметров  $g_{Na}=73$  мС/см<sup>2</sup> и  $I= 40$  мА/см<sup>2</sup>,  $g_{Na}=50$  мС/см<sup>2</sup> и  $I= 45$  мА/см<sup>2</sup>, а также при  $g_{Na}=55$  мС/см<sup>2</sup> и  $I= 45$  мА/см<sup>2</sup> (Рис.4.2 а - в). Эти колебания отличаются амплитудой и длительностью пачек. Общим является постепенное уменьшение амплитуды нервных импульсов и увеличение их частоты. Особенностью представленных колебаний является большая амплитуда мембранного потенциала в интервалах между пачками. Для значений параметров  $g_{Na}=55$  мС/см<sup>2</sup> и  $I= 45$  мА/см<sup>2</sup> амплитуда импульсов внутри пачки сильно уменьшается (Рис.4.2 в), и при значениях параметров  $g_{Na}=60$  мС/см<sup>2</sup> и  $I= 50.47$  мА/см<sup>2</sup> пачечная активность исчезает, и остаются только медленные колебания (Рис. 4.2 г).

Проекция траекторий колебаний на фазовую плоскость  $(r, E)$  отображают изменения быстрой ( $E$ ) и медленной ( $r$ ) переменной системы во время установившихся колебаний (предельных циклов) (Рис. 4.2 д - ж) и выход переменных системы на значения, соответствующие медленному предельному циклу (Рис. 4.2 з).

Примеры колебаний полной системы и проекции траекторий этих колебаний на фазовую плоскость  $(r, E)$ , построенные при значениях параметров  $g_{Na}$  и  $I$ , соответствующих левой двухпараметрической бифуркационной диаграмме, приведены на Рис. 4.3. При значениях параметров  $g_{Na}=55$  мС/см<sup>2</sup> и  $I= 20$  мА/см<sup>2</sup> наблюдается пачечная активность в форме дуплетов с малой амплитудой подпороговых колебаний между пачками (Рис. 4.3 б). При значениях  $g_{Na}=39.7$  мС/см<sup>2</sup> и  $I= 22.8$  мА/см<sup>2</sup> пачечная активность является нерегулярной в результате изменения интервала между спайками (Рис. 4.3 а). При значении параметра  $g_{Na}=40$  мС/см<sup>2</sup> и значении стимулирующего тока

$I= 34.1$  мА/см<sup>2</sup> пачечная активность исчезает, и остаются только быстрые колебания высокой частоты (Рис. 4.3в), что соответствует предельному циклу, изображенному на Рис. 4.3ж. При большем значении стимулирующего тока,  $I= 40$  мА/см<sup>2</sup>, на границе области ритмических ответов, происходит срыв быстрых колебаний (Рис.4.3 г).

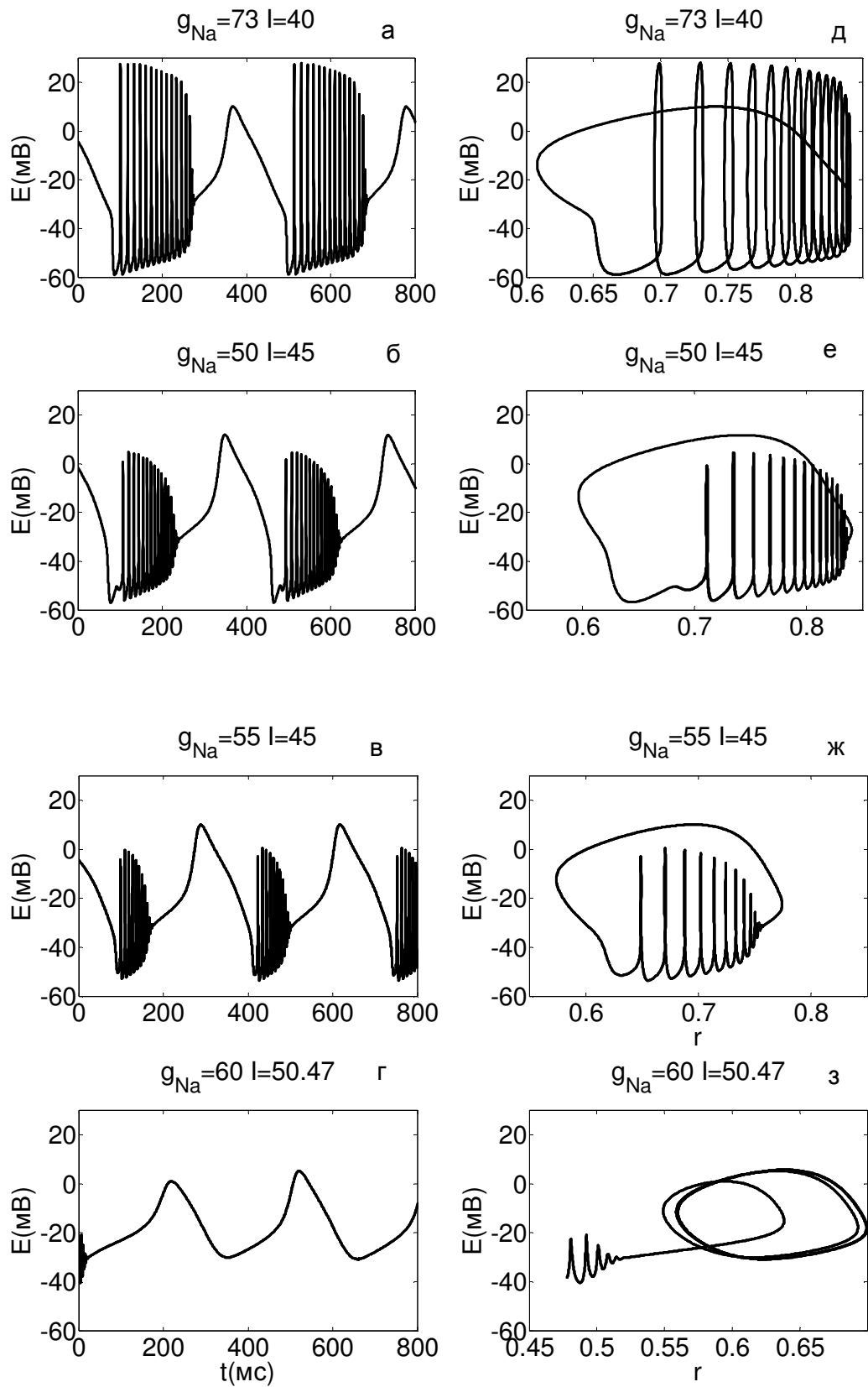


Рис. 4.2. Колебания полной системы и проекции траекторий этих колебаний на фазовую плоскость  $(r, E)$ , построенные при значениях параметров  $g_{Na}$  и  $I$ , соответствующих правой двухпараметрической бифуркационной диаграмме, изображенной на Рис. 4.1.

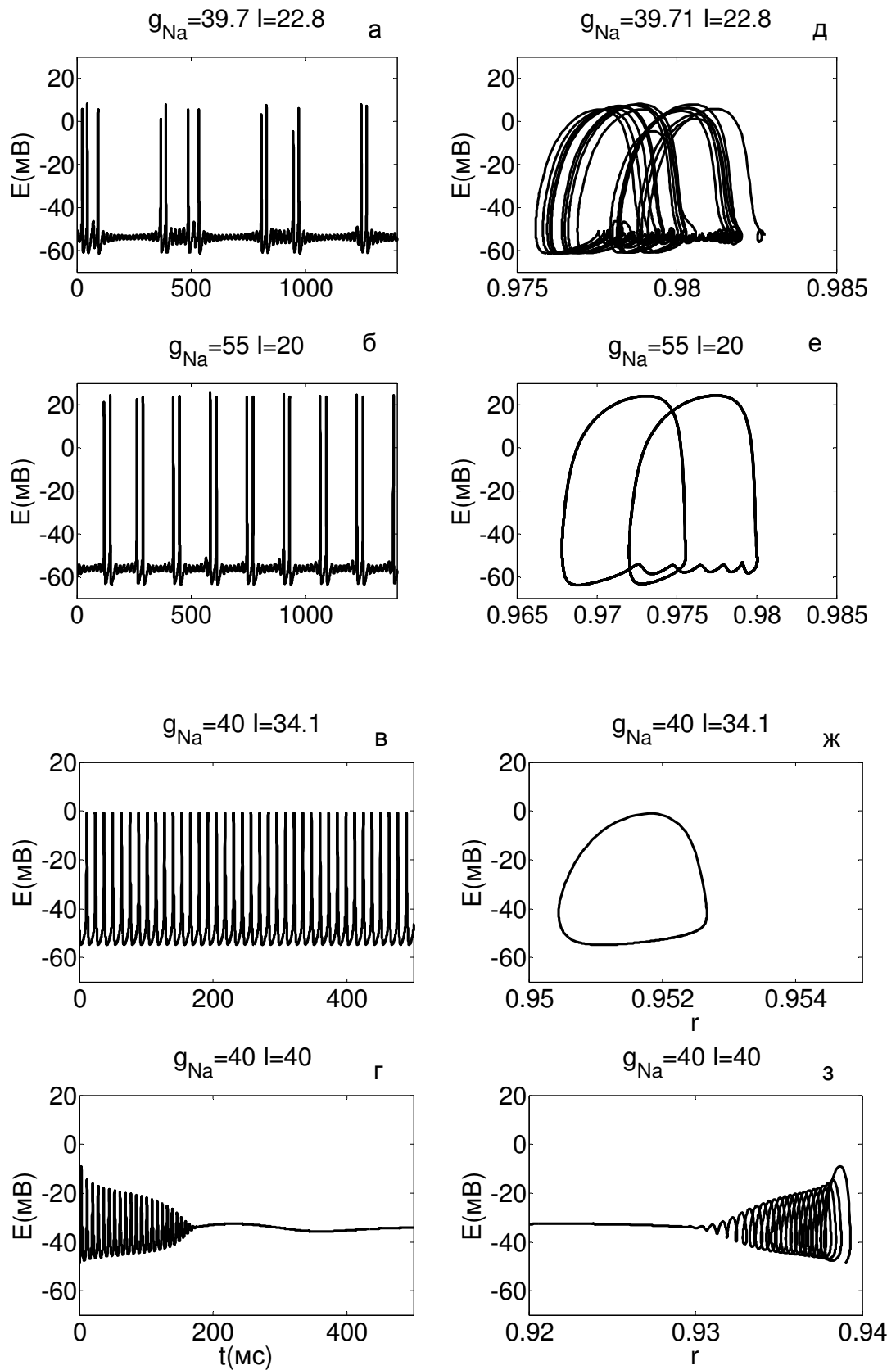


Рис. 4.3. Колебания полной системы и проекции траекторий этих колебаний на фазовую плоскость  $(r, E)$ , построенные при значениях параметров  $g_{Na}$  и  $I$ , соответствующих левой двухпараметрической бифуркационной диаграмме, изображенной на Рис. 4.1.

Рис. 4.2 и Рис. 4.3 представляют собой типичные примеры пачечной активности исследуемой модели. Таким образом, две области колебаний, изображенные на двухпараметрических диаграммах, представленных на Рис. 4.1, характеризуются различной динамикой ответов, но внутри каждой области существует только один тип пачечной активности (дуплеты, чередующиеся с подпороговыми колебаниями малой амплитуды между пачками в левой области (Рис. 4.3) и пачечные разряды с большим количеством спайков внутри пачки и медленными колебаниями большой амплитуды между пачками в правой области (Рис. 4.2)).

#### 4.2.2. Определение механизмов возникновения пачечной активности в модели мембраны ноцицептивного нейрона

Для того, чтобы выяснить механизм возникновения пачечной активности в рассматриваемой модели мембраны ноцицептивного нейрона была построена бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы. Эта бифуркационная диаграмма включает в себя ветви стационарных состояний и периодических орбит (устойчивых и неустойчивых предельных циклов). На Рис. 4.4а такая бифуркационная диаграмма представлена для пачечной активности в виде дуплетов на плоскости  $(n, E)$ . На Рис. 4.4б аналогичная бифуркационная диаграмма построена для тех же значений параметров на плоскости  $(r, E)$ .

На представленных однопараметрических бифуркационных диаграммах величины  $r$  и  $n$  являются бифуркационными параметрами. Каждая бифуркационная диаграмма состоит из кривых стационарных состояний (зеленые кривые) и периодических орбит (красные кривые). Неустойчивые орбиты (предельные циклы) отмечены незаштрихованными кружками, устойчивые орбиты обозначены заштрихованными кружками и показывают максимальные и минимальные значения потенциала  $E$  орбиты. На бифуркационную диаграмму наложена траектория полной системы (голубая кривая).

Колебания быстрой ( $E$ ) и медленных ( $r, n$ ) переменных системы, соответствующие построенным бифуркационным диаграммам, представлены на Рис. 4.5. Во время пачечного разряда значение переменной  $n$  возрастает, а значение переменной  $r$  падает, в то время как в периоды между пачками переменная  $n$  медленно уменьшается, а переменная  $r$  медленно нарастает (Рис. 4.5 б, в).

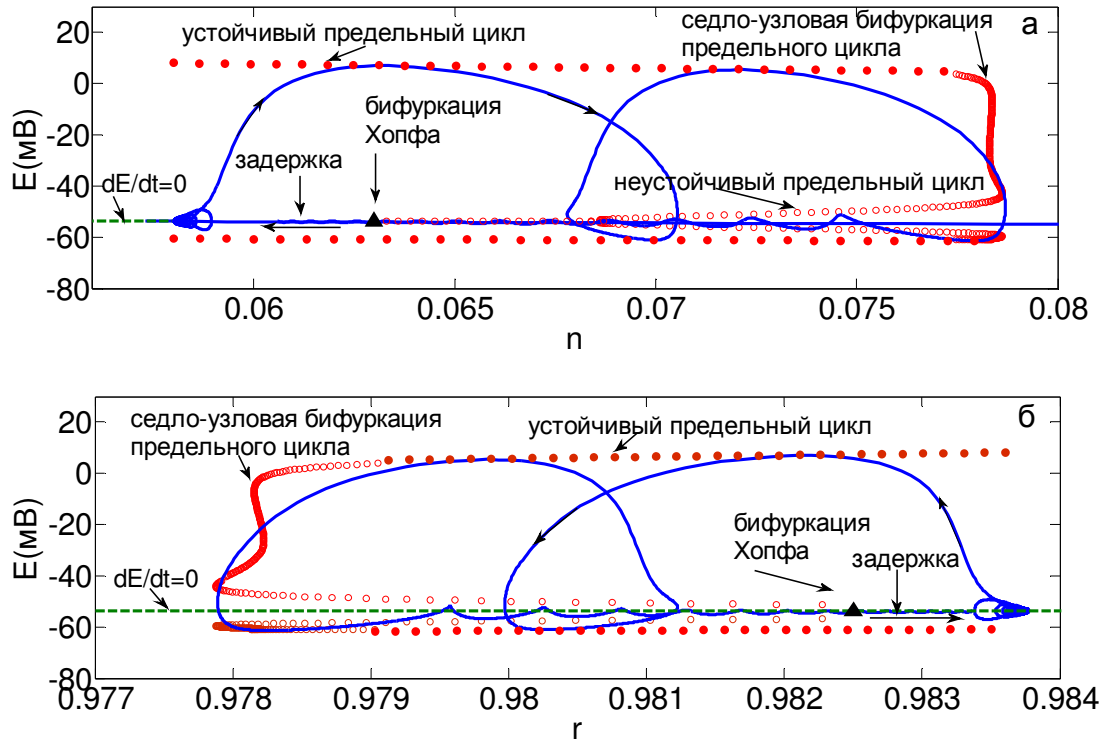


Рис. 4.4. Бифуркационные диаграммы быстрой подсистемы для пачечных колебаний типа пачки Хопф/складка (subHopf /fold cycle burster) модели мембраны ноцицептивного нейрона при значениях параметров  $g_{Na} = 39.71 \text{ мС/см}^2$ ,  $I = 22.4 \text{ мА/см}^2$ .

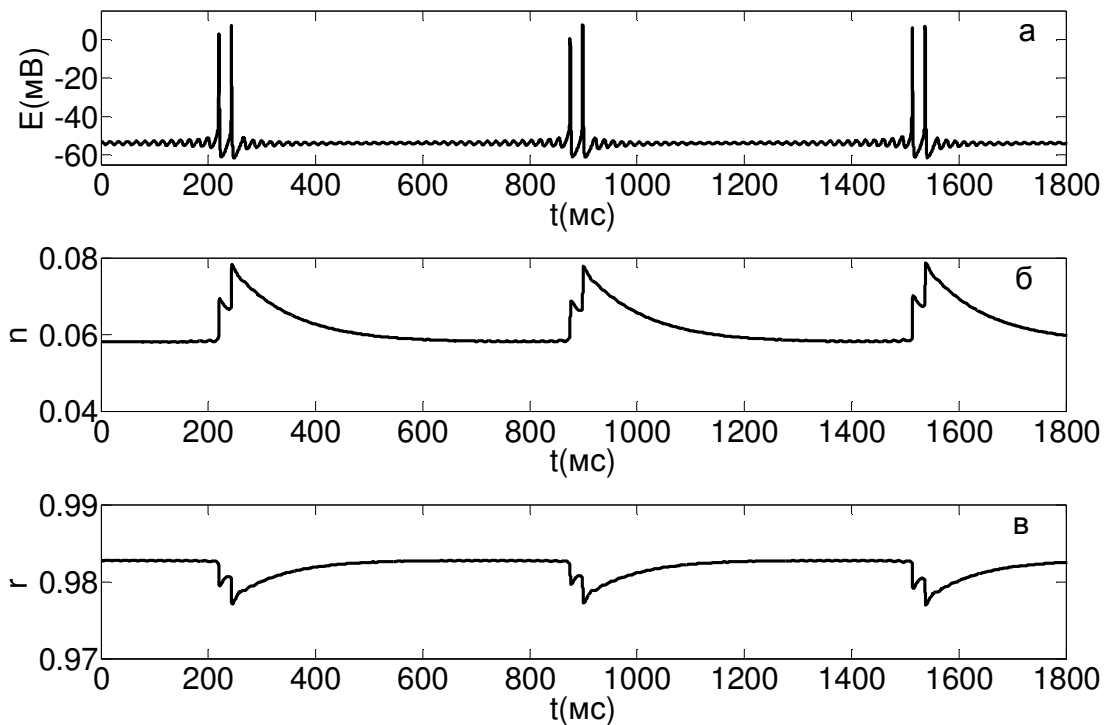


Рис. 4.5. Колебания быстрой ( $E$ ) и медленных ( $r, n$ ) переменных системы во время пачечной активности в форме дуплетов.

Рассмотрим подробно бифуркационную диаграмму на плоскости  $(r, E)$ . В интервале между пачками траектория полной системы (сплошная кривая) движется в сторону увеличения параметра  $r$  вдоль ветви стационарных состояний быстрой подсистемы (Рис.4.4). Активная фаза пачечной активности начинается, когда эта траектория проходит через точку субкритической бифуркации Андронова-Хопфа быстрой подсистемы. В этой точке стационарное состояние полной системы теряет устойчивость, и система с некоторой задержкой переходит в режим устойчивых периодических колебаний большой амплитуды. Задержка вызвана тем, что траектория системы некоторое время остается вблизи неустойчивого предельного цикла быстрой подсистемы, после чего переходит к ветви устойчивых периодических орбит [Baer, 1989, Holden, 1993, Neishtadt, 1996]. Затем траектория движется влево, пока не достигнет седло-узловой бифуркации предельного цикла. В иностранной литературе для такой бифуркации применяются термины *saddle-node bifurcation of periodic orbits* или *fold limit cycle bifurcation*. Слово *fold* (складка) используется в качестве синонима для седло-узловой бифуркации предельных циклов, что означает, что седловое состояние устанавливает некий порог, который разделяет переходы между пачечными и тоническими режимами колебаний [Коломиец и др., 2010]. Наконец, траектория полной системы возвращается к  $E$ -нульклине ( $dE/dt=0$ ) и затухающим колебаниям малой амплитуды, а от них снова через бифуркацию Андронова-Хопфа к колебаниям большой амплитуды. Существование неустойчивого предельного цикла связано с седло-узловой бифуркацией предельного цикла быстрой подсистемы, в которой возникают (или исчезают) периодические колебания в результате образования полуустойчивого (двукратного) предельного цикла, который при дальнейшем изменении параметра распадается на два предельных цикла (устойчивый и неустойчивый) [Кузнецов, 1995]. В субкритической бифуркации Андронова-Хопфа неустойчивый предельный цикл “влипает” в устойчивое стационарное состояние, в силу чего это состояние теряет устойчивость и возникает устойчивое периодическое решение большой амплитуды (жесткое возбуждение), а неустойчивый предельный цикл исчезает.

Рассмотренная динамика позволяет утверждать, что исследуемый тип пачечной активности представляет собой тип пачечного разряда “Хопф/складка” (*subHopf /fold cycle burster*) по топологической классификации моделей пачечной активности Ижикевича [Izhikevich, 2000], так как активная фаза пачечной активности начинается в точке субкритической бифуркации Андронова-Хопфа и заканчивается в седло-узловой бифуркации предельного цикла быстрой подсистемы.

Отметим, что именно такой тип пачечной активности, как правило, развивается в поврежденных сенсорных нейронах после травмы и инициируется, вероятно, подпороговыми

колебаниями мембранного потенциала в том случае, когда наблюдается деполяризационный сдвиг мембранного потенциала [Amir et al. 2002b; Kovalsky et al. 2008; Yang et al. 2009].

Другой возможный механизм возникновения пачечной активности, исследованный на модели мембраны сенсорного нейрона показан на Рис. 4.6 для значений параметров  $I = 44.3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $g_{Na} = 63.59 \text{ мС}/\text{cm}^2$ .

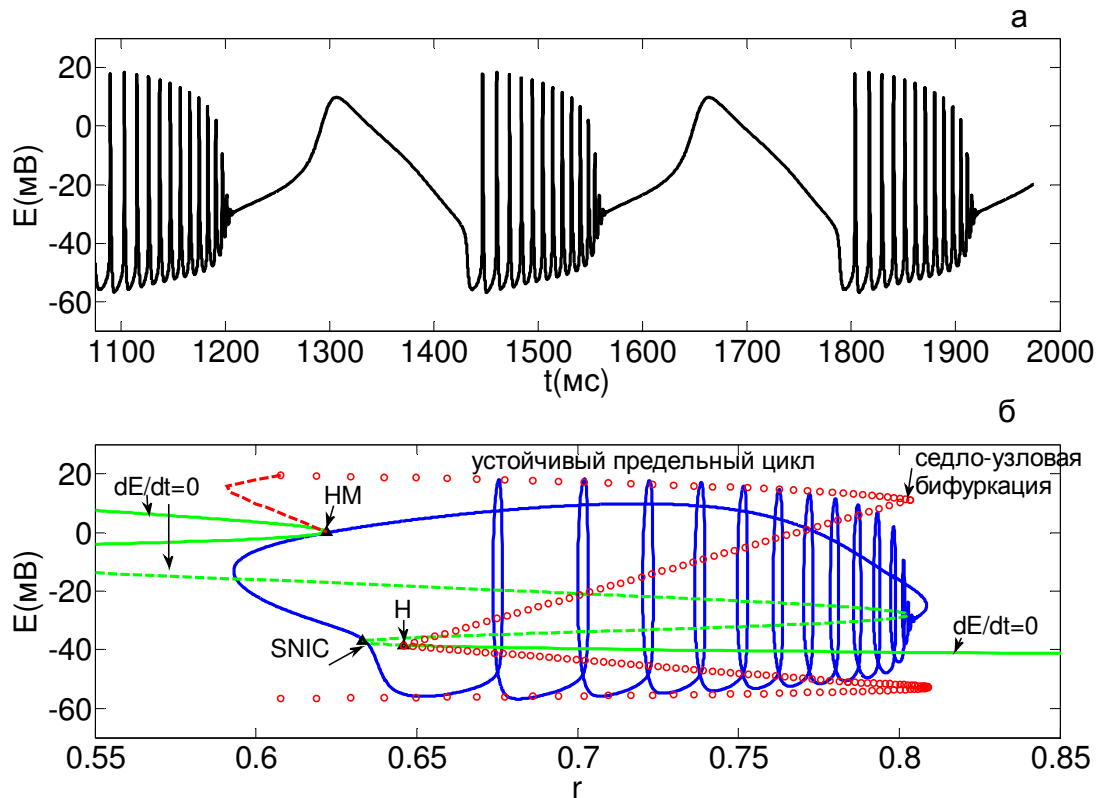


Рис. 4.6. Пример пачечной активности и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  для пачечных колебаний типа круг/складка через гомоклиническую петлю гистерезиса (circle/fold cycle via homoclinic/circle hysteresis loop) модели мембраны ноцицептивного нейрона при значениях параметров  $g_{Na} = 63.59 \text{ мС}/\text{cm}^2$ ,  $I = 44.3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ .

Активная фаза пачечной активности в этом случае начинается, когда траектория полной системы (голубая кривая) проходит через точку бифуркации седло-узел на инвариантном круге (saddle-node bifurcation on invariant circle) быстрой подсистемы (точка, обозначенная SNIC, которая находится вблизи субкритической бифуркации Андронова-Хопфа (точка H)). Такая бифуркация приводит к появлению устойчивого предельного цикла большой амплитуды. В результате в полной системе устанавливается режим колебаний с возрастающей частотой, и траектория полной системы сдвигается вправо до тех пор, пока не достигнет седло-узловой бифуркации предельного цикла. После этого траектория полной системы движется влево до тех пор, пока не коснется  $E$ -нульклина ( $dE/dt=0$ ) в точке гомоклинической бифуркации седла

(НМ). Это, в свою очередь, приводит к рождению другого предельного цикла с очень большим периодом. Затем траектория полной системы сдвигается вниз и снова достигает точки бифуркации седло-узел на инвариантном круге (SNIC), что ведет к возобновлению пачечной активности. Таким образом, рассмотренный вариант пачечной активности можно считать примером пачки типа “круг/складка через гомоклиническую петлю гистерезиса“ (circle/fold cycle via homoclinic/circle hysteresis loop) по классификации Ижекевича [Izhikevich, 2000].

Используем информацию, полученную из однопараметрических бифуркационных диаграмм, построенных при различных значениях параметров, для того, чтобы выделить области пачечной активности внутри двухпараметрической бифуркационной диаграммы полной системы, построенной на плоскости  $(I, g_{Na})$  (Рис.4.1). Как отмечалось ранее, такие диаграммы были построены как кривые бифуркации Андронова-Хопфа и, соответственно, они определяют границы, разделяющие плоскость параметров  $(I, g_{Na})$  на области устойчивых и неустойчивых стационарных состояний полной системы, а также ограничивают области ритмических ответов, поэтому внутри этих областей возможно появление режима пачечной активности.

Сначала построим область пачечной активности внутри левой области стационарных состояний полной системы, представленной на Рис. 4.1. Область пачечной активности (Рис. 4.7) ограничена кривой бифуркации Андронова-Хопфа быстрой подсистемы (сплошная зеленая линия) внутри кривой бифуркации Андронова-Хопфа полной системы (сплошная черная линия) (обе кривые обозначены как “Н кривые“) и кривыми седло-узловых бифуркаций предельного цикла (“LPC кривые“, отмеченные штрих-пунктирными линиями и начинающимися в точке обобщенной бифуркации Хопфа  $GH$ )). За пределами области пачечной активности, но в пределах области ритмических ответов, исследуемая система проявляет только быстрые колебания, подобно представленным на Рис. 4.3 в.

Далее выделим область пачечной активности внутри правой области стационарных состояний полной системы, представленной на Рис.4.1. Эта область ограничена кривой седло-узловой бифуркации предельного цикла (LPC кривая, отмеченная толстой зеленой штрих-пунктирной линией) и кривой бифуркации седло-узел на инвариантном круге (SNIC кривая, обозначенная тонкой красной штрих-пунктирной линией) (Рис. 4.9). Обе кривые находятся вблизи кривой бифуркации Андронова-Хопфа быстрой подсистемы (не отмечена на Рис. 4.8).

В точке бифуркации Богданова-Тakensа (BT) кривая бифуркации Андронова-Хопфа быстрой подсистемы касается кривой гомоклинической бифуркации седла (кривая этой бифуркации показана сплошной красной линией, идущей от точки BT) (Рис.4.8).



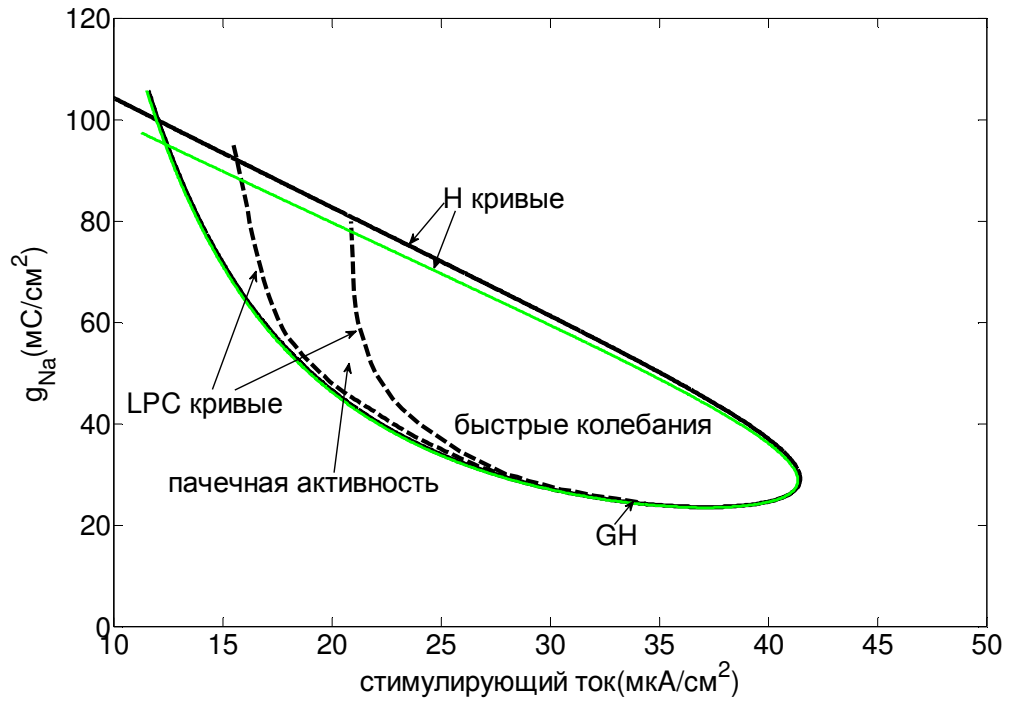


Рис. 4.7. Выделение левой области пачечной активности на двухпараметрической плоскости  $(g_{Na}, I)$ . Область ограничена кривыми седло-узловых бифуркаций предельного цикла (штрихпунктирные линии, обозначенные как LPC кривые) и кривой бифуркации Андронова-Хопфа быстрой подсистемы (сплошная зеленая линия).

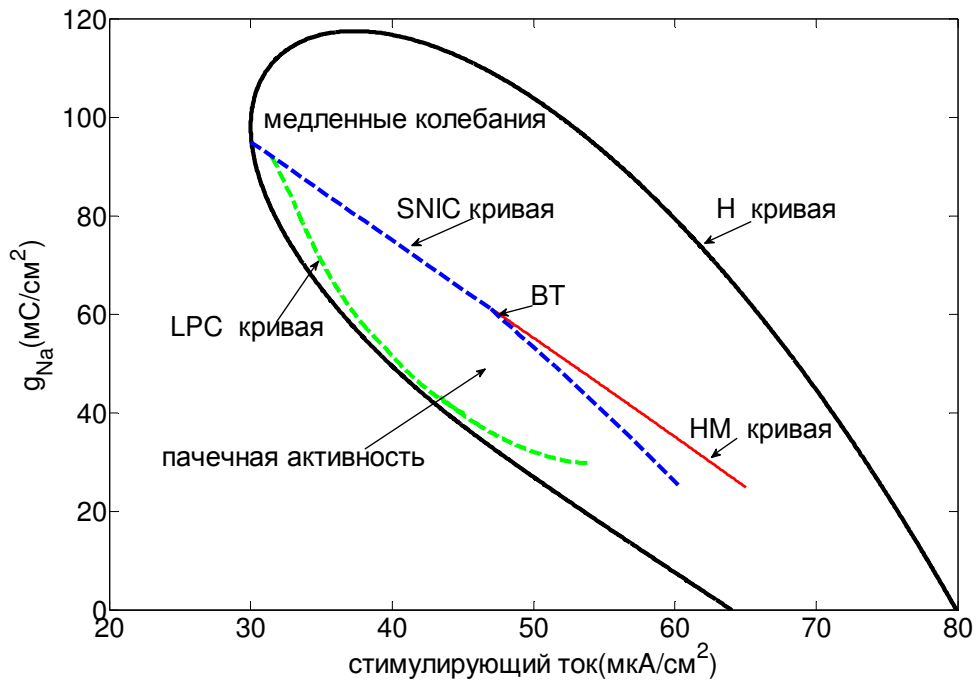


Рис. 4.8. Выделение правой области пачечной активности на двухпараметрической плоскости  $(g_{Na}, I)$ . Область ограничена кривой седло-узловых бифуркаций предельного цикла (LPC кривая) и кривой бифуркации седло-узел на инвариантном круге (SNIC кривая).

Таким образом, можно видеть, что в обоих случаях (Рис. 4.7 и Рис. 4.8) области пачечной активности находятся внутри области бифуркации Андронова - Хопфа быстрой подсистемы, поэтому первоначальное определение точек такой бифуркации является целесообразным моментом, позволяющим значительно уменьшить затраты времени на поиск других бифуркаций. За пределами построенной на Рис. 4.8 области пачечной активности исследуемая система проявляет только медленные колебания, подобно показанным на Рис.4.2 г.

Отметим, что по сравнению с правой областью пачечной активности, левая область пачечной активности занимает меньшую часть области, где стационарные состояния быстрой и полной системы неустойчивы, то есть меньшую часть области ритмических колебаний.

Отметим также, что внутри левой области пачечной активности существуют точки субкритических флип (flip) бифуркаций, при прохождении через которые предельный цикл теряет устойчивость и приближается к новому аттрактору, лежащему в малой окрестности прежнего цикла, вследствие чего система начинает генерировать разряды с периодом, равным удвоенному первоначальному периоду. Точки удвоения периода отмечены на Рис. 4.9 а как точки А, В и С. Примеры проекций траекторий полной системы в пространстве  $(r, n, E)$  при различных значениях параметров  $g_{Na}$  и  $I$ , соответствующих точкам А, В, С, приведены на Рис. 4.9 б – г, а импульсная активность в этих точках показана на Рис. 4.10.

Таким образом, динамическая сложность физиологических сигналов мембраны ноцицептивного нейрона проявляется в существовании различных типов бифуркаций стационарных состояний и предельных циклов, определяющих изменение устойчивого решения системы, в существовании различных форм медленных и быстрых колебаний мембранного потенциала, а также в появлении различных типов пачечной активности в зависимости от величины внешнего стимула. В основе изменения паттернов импульсной активности ноцицепторов при восприятии болевого сигнала лежат перестройки во временной организации паттернов за счет бифуркаций стационарных состояний и предельных циклов, приводящих к появлению режимов пачечной активности.

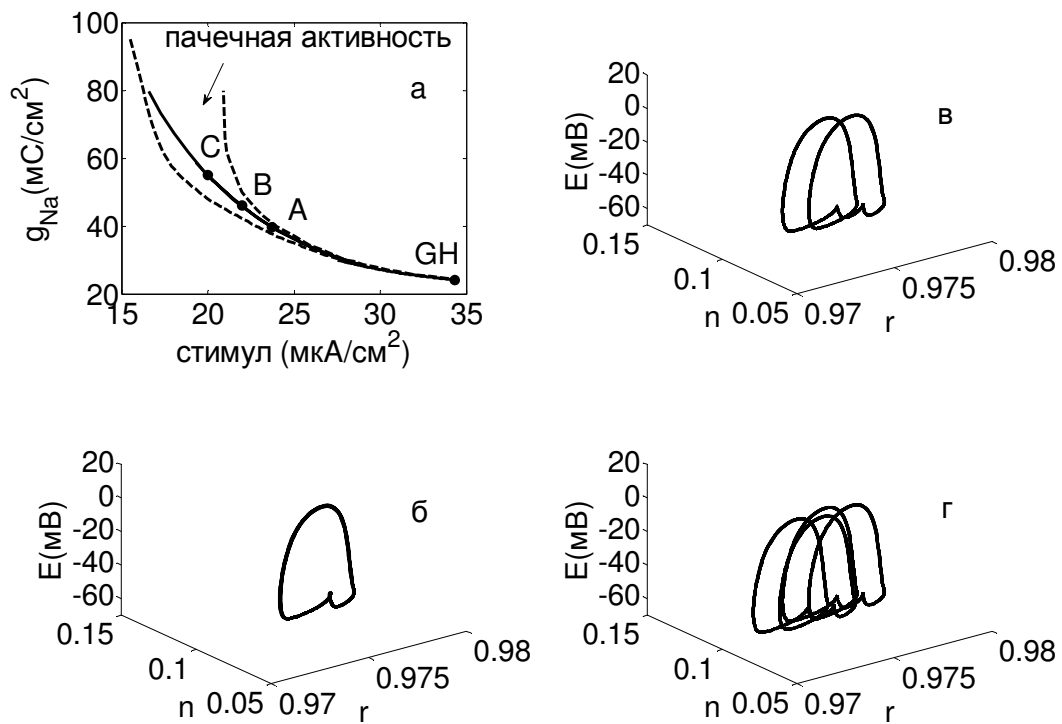


Рис. 4.9. Удвоение периода колебаний в точках А, В и С внутри области пачечной активности. Проекция траекторий полной системы в пространстве  $(r, n, E)$  при различных значениях параметров  $g_{Na}$  и  $I$ , соответствующих точкам А, В, С (Рис. б–г).

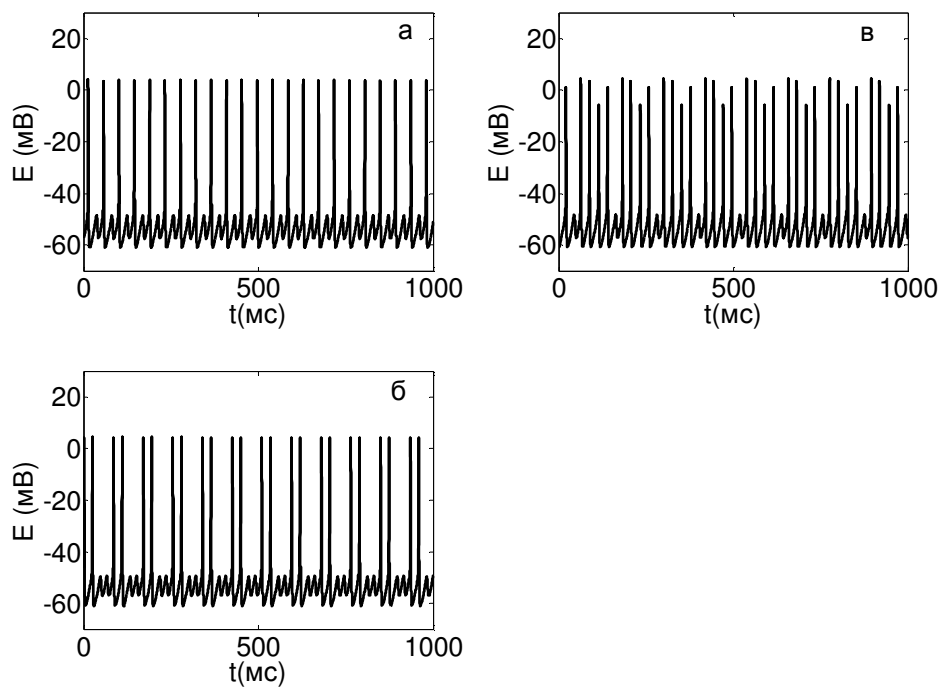


Рис. 4.10. Колебания с удвоением периода в точках А, В и С внутри области пачечной активности.

### 4.2.3. Изменения в динамической сложности сигналов при возникновении антиноцицептивного ответа

Далее были рассмотрены изменения в динамической сложности сигналов, происходящие при формировании антиноцицептивного ответа, то есть изменения в структуре паттернов импульсной активности ноцицепторов при подавлении боли, и выяснены механизмы изменения этих паттернов.

#### 4.2.3.1. Определение влияния коеновой кислоты на параметры модели мембраны ноцицептивного нейрона

Экспериментальные зависимости  $G(E, t) = I_{Na_s}(E, t)/(E - E_{Na})$ , полученные до и после воздействия на мембрану нейрона 5-гидрокси- $\gamma$ -пирон-2-карбоновой (коеновой) кислоты, являющейся лекарственной субстанцией разрабатываемого нового неопиоидного анальгетика «Аноцептина» [Lopatina, Polyakov, 2011; Krylov et al., 2017], в концентрации 100 нМ/л, представлены на Рис. 4.11. На этом же Рис.4.11 даны потенциалозависимые функции  $s_\infty(E)$ ,  $\tau_s(E)$ ,  $r_\infty(E)$  и  $\tau_r(E)$ , определенные многопараметрическим методом наименьших квадратов и характеризующие динамику процессов активации и инактивации медленного тетродотоксин-устойчивого натриевого канала  $Na_v1.8$  до и после модуляции экспериментальных токов коеновой кислотой.

Отметим, что изменения в инактивационной воротной структуре этих каналов после воздействия коеновой кислоты незначительны, и это вещество в основном влияет на активационную воротную систему медленного тетродотоксин-устойчивого натриевого канала  $Na_v1.8$  (Рис. 4.11). На основании этих экспериментальных фактов в дальнейшем на модели были проанализированы результаты модификации только активационной воротной системы натриевого канала  $Na_v1.8$ .

Потенциалозависимые функции активационной воротной системы после рассматриваемой модификации имеют вид:

$$\alpha_s = \exp(a_1 E + b_1) = \exp(0.047E - 2.71),$$
$$\beta_s = \exp(a_2 E + b_2) = \exp(-0.015E - 4.05).$$

Изменения в активационной воротной структуре после воздействия на мембрану нейрона коеновой кислоты соответствуют уменьшению эффективного заряда от величины  $Z_{eff} = 6.9 \pm 0.3$  до величины  $Z_{eff} = 4.7 \pm 0.2$  и изменению характеристик активационной воротной

системы до значений  $a_1=0.047\pm 0.003$ ,  $b_1= - 2.71\pm 0.16$ ,  $a_2= - 0.015\pm 0.002$ ,  $b_2= - 4.05\pm 0.27$  [Дик и др., 2015б].

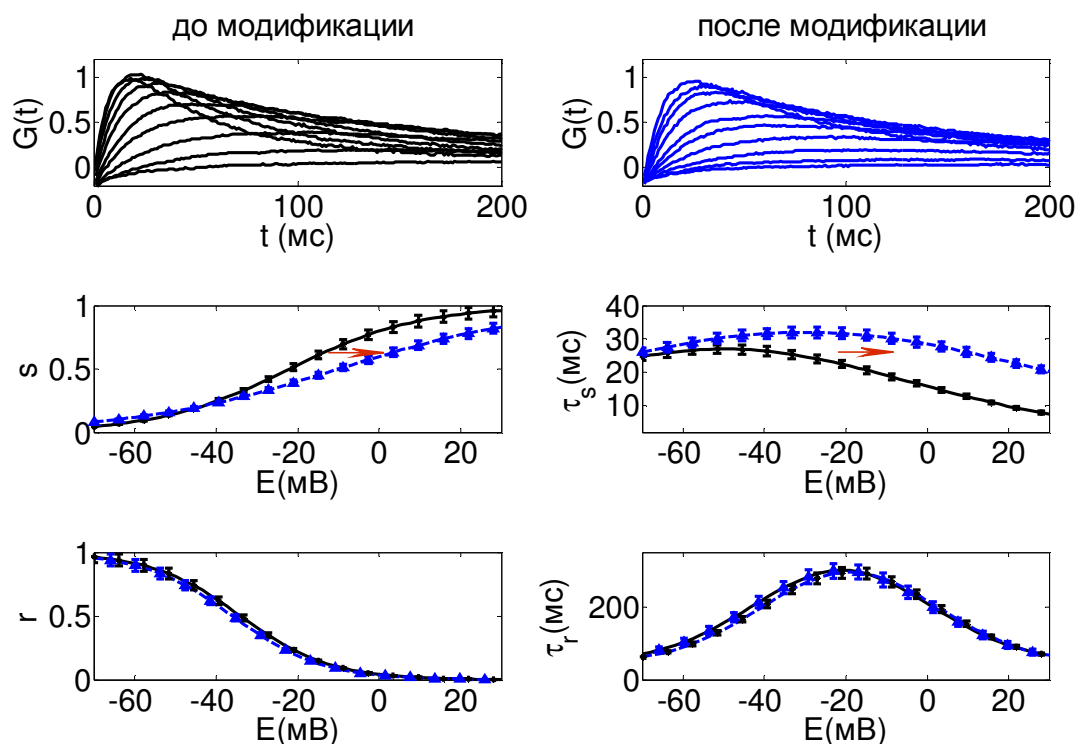


Рис. 4.11 Экспериментальные зависимости  $G(t, E)$  и найденные многопараметрическим методом наименьших квадратов кривые  $s_{\infty}(E)$  и  $\tau_s(E)$  для процесса активации медленного натриевого канала  $Na_V1.8$ , а также кривые  $r_{\infty}(E)$  и  $\tau_r(E)$  для процесса его инактивации. Сплошные черные кривые соответствуют зависимостям, полученным до воздействия на мембрану нейрона 5-гидрокси- $\gamma$ -пирон-2-карбоновой (коеновой) кислоты, штрихпунктирные кривые – зависимостям, полученным после такого воздействия.

#### 4.2.3.2. Определение влияния параметров активационной воротной структуры натриевого канала на ритмическую активность мембраны ноцицептивного нейрона

Как отмечалось выше, изменения, зарегистрированные в записях экспериментальных токов через медленные натриевые каналы  $Na_V1.8$  и связанные с воздействием на мембрану нейрона 5-гидрокси- $\gamma$ -пирон-2-карбоновой (коеновой) кислоты, сводятся к изменениям в динамике процессов активации этих каналов и практически не затрагивают процессы инактивации.

Как показывают результаты наших расчетов, модификация активационной воротной системы натриевого канала  $Na_V1.8$  может приводить либо к полному выключению ритмической

активности, либо к выключению эктопических пачечных разрядов, но к сохранению ритмической импульсации. Примеры изменения паттернов импульсной активности после такой модификации показаны на Рис. 4.12.

Колебания, представленные на Рис. 4.12 а – в, соответствуют паттернам, полученным при значениях параметров модели, задающих контрольные условия до модификации, а колебания, изображенные на Рис.4.12 г – е, соответствуют решениям, найденным при значениях параметров модели, задающих условия модификации активационной воротной системы натриевого канала  $Na_v1.8$ , ведущих к антиноцептивной реакции, проявляющейся в полном прекращении генерации повторных ответов (Рис.4.12 г) или в подавлении эктопической пачечной активности при сохраненной импульсации в виде синглетных колебаний, в которых чередуются подпороговые колебания и колебания большой амплитуды (Рис.4.12 д).

Таким образом, подавляется и один, и второй тип пачечной активности.

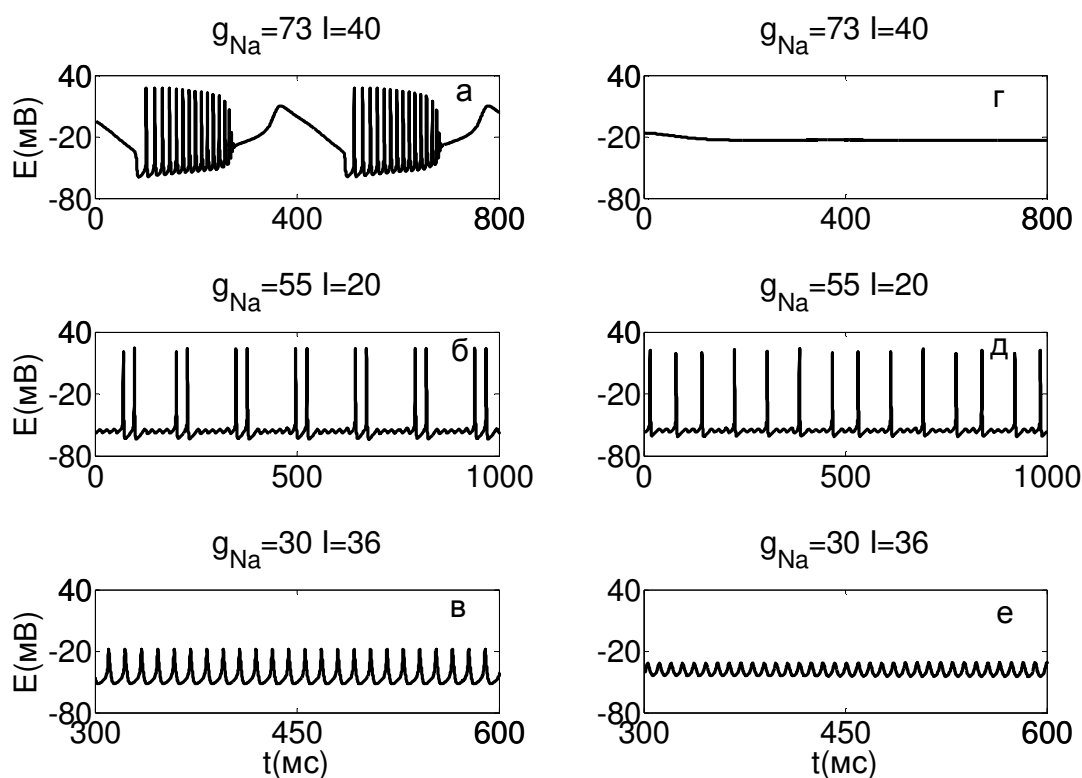


Рис. 4.12. Примеры колебаний до (а - в) и после (г - е) модификации медленных тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов  $Na_v1.8$ .

### 4.2.3.3. Определение влияния модификации параметров активационной воротной структуры натриевого канала на пачечную активность мембраны ноцицептивного нейрона

Применим метод бифуркационного анализа к исходной модели ноцицептивного нейрона и ее модифицированному варианту, чтобы определить, как изменения в активационной воротной структуре натриевого канала влияют на пачечную активность сенсорного нейрона.

На Рис. 4.13 а и Рис.4.13 б, соответственно, на плоскости  $(g_{Na}, I)$  представлены одновременно области ритмической и пачечной активности до и после модификации натриевых  $Na_v1.8$  каналов коеновой кислотой. Как видно из Рис. 4.13 а, до модификации натриевых каналов существуют две области пачечной активности, вложенные в области ритмической активности. Левая область, ограниченная штрихпунктирными линиями, занимает приблизительно 1/4 часть левой области ритмической активности. Правая область пачечной активности составляет примерно 1/5 часть правой области ритмической активности. Пачечная активность наблюдается при значениях стимулирующего тока от  $I = 16 \mu A/cm^2$  до  $I = 27 \mu A/cm^2$  и от  $I = 33 \mu A/cm^2$  до  $I = 57 \mu A/cm^2$ .

Модификация параметров натриевых каналов после применения коеновой кислоты приводит к сдвигу правой области ритмической активности в сторону отрицательных значений параметра  $g_{Na}$  и к исчезновению правой области пачечной активности при физиологически возможных значениях проводимости натриевых каналов  $Na_v1.8$  (Рис. 4.13 б). Другими словами, после модификации медленных натриевых каналов  $Na_v1.8$  коеновой кислотой импульсная активность подавляется при значениях стимулирующего тока  $I > 40 \mu A/cm^2$ , соответственно, подавляется и пачечная активность.

Таким образом, показано, что изменения только в активационной воротной структуре  $Na_v1.8$  каналов, связанные с действием вещества, являющегося лекарственной субстанцией анальгетика «Аноцептина», могут приводить к подавлению эктопических пачечных разрядов мембраны сенсорного нейрона.

На Рис. 4.13 видно также, что левая область пачечной активности существенно уменьшается. Соответственно, до интервала  $[22, 26] \mu A/cm^2$  уменьшается диапазон значений стимула, в котором возможна пачечная активность, связанная с подпороговыми колебаниями мембранного потенциала и с удвоением периода.

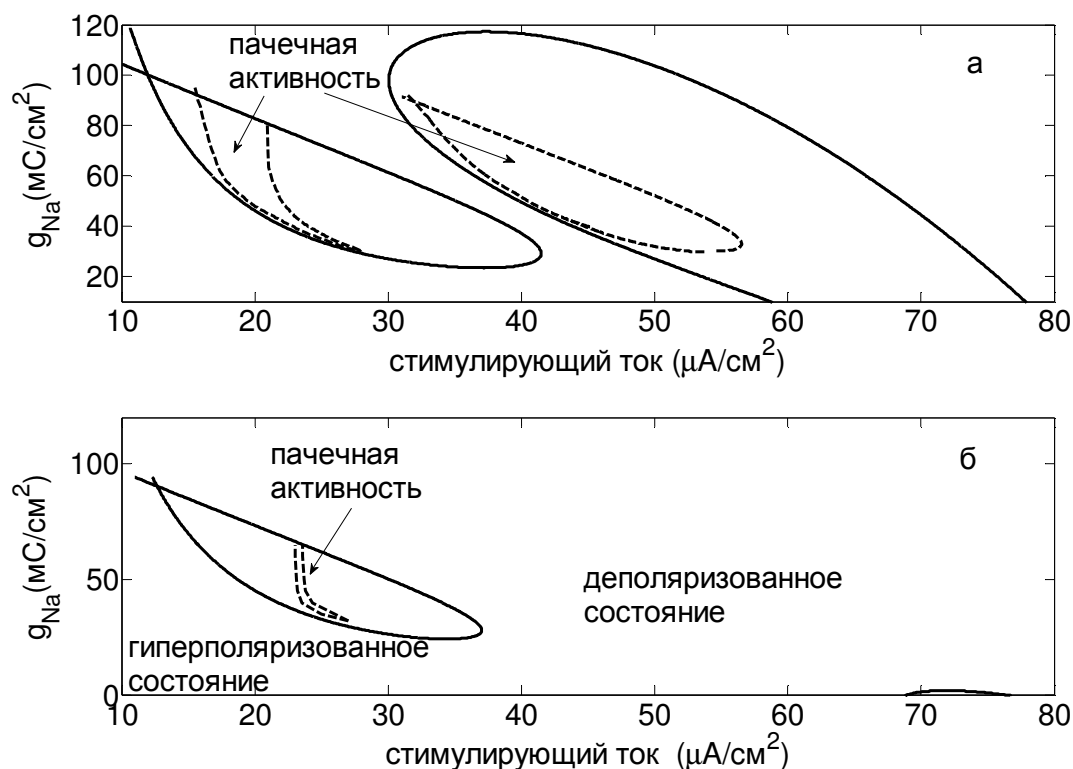


Рис. 4.13. Области ритмической и пачечной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона, построенные на плоскости  $(g_{Na}, I)$  до (а) и после (б) модификации медленных тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов  $Na_v1.8$ .

#### 4.2.3.4. Определение влияния проводимости медленных натриевых каналов на импульсную активность мембраны ноцицептивного нейрона

Рассмотрим влияние изменения проводимости медленных натриевых  $Na_v1.8$  каналов ( $g_{NaS}$ ) на импульсную активность модели мембраны ноцицептивного нейрона.

На Рис. 4.14 показана взаимосвязь между изменениями проводимости натриевых  $Na_v1.8$  каналов и размерами областей ритмической и пачечной активности. Уменьшение величины  $g_{NaS}$  от 5 мС/см<sup>2</sup> до 4 мС/см<sup>2</sup> приводит к существенному уменьшению правой области ритмической активности и к уменьшению вложенной в нее области эктопических пачечных разрядов. Это согласуется с данными экспериментальных работ, в которых показаны соотношения между повышением синтеза натриевых каналов  $Na_v1.8$  и увеличением их плотности в мембранах сенсорных нейронов и их гипервозбудимостью, коррелирующей с возникновением невропатической боли [Goldin, 2001; Smith et al., 2002; Lai et al., 2004]. Увеличение плотности каналов  $Na_v1.8$  наблюдается и в мембране поврежденных нервных волокон. Считается, что увеличение плотности этих каналов является причиной эктопических пачечных разрядов ноцицептивных нейронов, и является одним из механизмов возникновения болевого ощущения



как важнейшего проявления функционирования ноцицептивной системы теплокровных животных [Devor, 2009; Krylov et al., 2017].

Левая область ритмической активности уменьшается гораздо меньше. Левая область пачечной активности также практически сохраняет свои размеры. Следовательно, изменение проводимости  $Na_v1.8$  каналов не оказывает значительного влияния на пачечную активность, связанную с дуплетами, удвоением периода и подпороговыми колебаниями мембранного потенциала малой амплитуды в интервале между пачками.

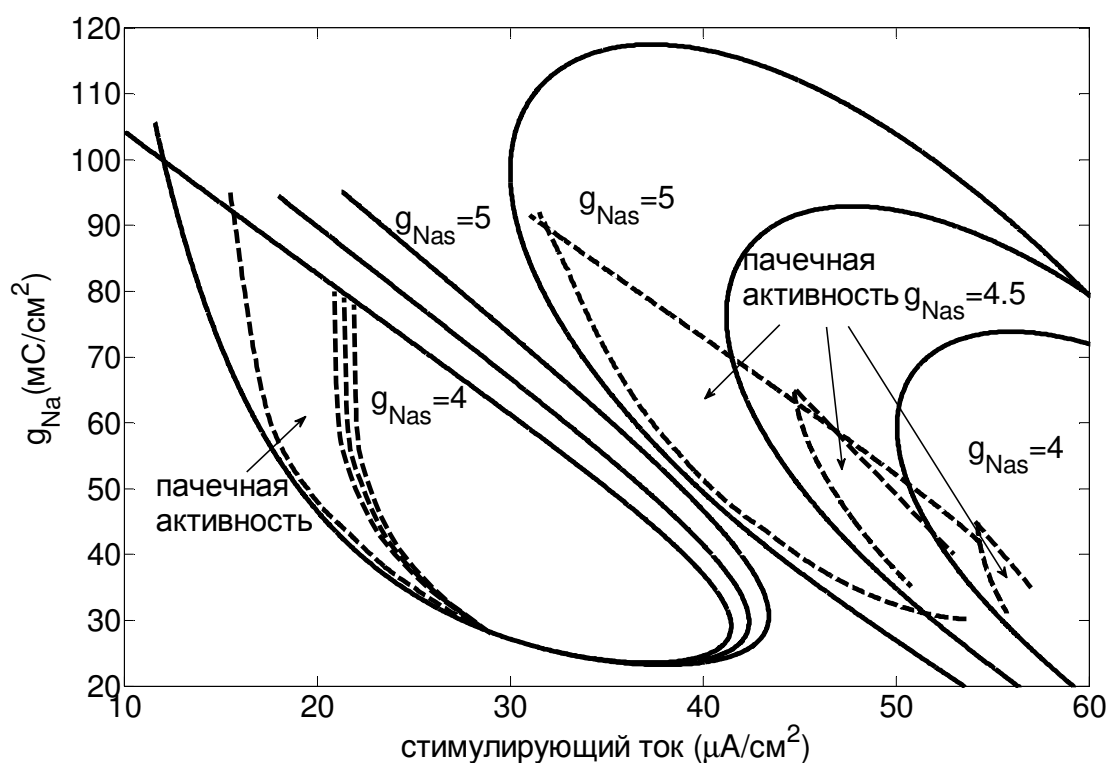


Рис. 4.14. Влияние изменения проводимости медленных ТТХ – устойчивых натриевых  $Na_v1.8$  каналов на области ритмической и пачечной активности.

Отметим, что, по сравнению с другими препаратами, имеются принципиальные отличия рассмотренного эффекта коеновой кислоты на импульсную активность сенсорных нейронов. Так, например, габапентин подавляет и ритмическую активность, и подпороговые колебания [Yang et al., 2009]. Кроме того, в нейронах спинальных ганглиев габапентин воздействует неизбирательно, подавляя  $Na^+$ -токи различной кинетики (промежуточной и медленной). Другой препарат, рилузоль, также блокирует  $Na^+$ -токи различной кинетики [Urbani and Belluzzi, 2000; Wu et al. 2005] и подавляет и подпороговые колебания мембранного потенциала, и пачечные разряды в нейронах ЦНС [Reboreda et al, 2003; Wu et al., 2005], но не обеспечивает подавление боли в клинически допустимых дозах [Galer et al., 2000]. В отличие от этого,

коленовая кислота, специфически воздействующая на активационное воротное устройство каналов  $Nav1.8$ , отличается высочайшей эффективностью [Plakhova et al., 2014] и безопасностью [Лопатина, Поляков, 2011; Krylov et al., 2017].

#### 4.2.3.5 Сравнение импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона до и после ее модификации в условиях блокирования калиевого тока

В работе [Amir et al., 2002] отмечается, что способность нейронов спинальных ганглиев генерировать разряды зависит от их способности генерировать подпороговые колебания мембранного потенциала. Роль подпороговых колебаний мембранного потенциала в возникновении эктопической пачечной активности подробно рассмотрена в экспериментальных работах, в которых показано, что в поврежденных афферентных волокнах наблюдаются ритмические разряды в виде синглетов с чередованием подпороговых колебаний и колебаний большой амплитуды [Amir et al., 2002 b], а повреждение (хроническое сдавливание) спинальных ганглиев приводит к усилению этих колебаний и переходу от синглетной к пачечной активности [Hu and Xing, 1998; Song et al., 1999]. При этом блокаторы натриевых токов с различной кинетикой подавляют и подпороговые колебания мембранного потенциала, и пачечные разряды [Urbani and Belluzzi, 2000; Wu et al., 2005, Dong et al., 2008; Xie et al., 2012]. Перерезка аксонов нейронов спинальных ганглиев приводит к увеличению числа нейронов, способных генерировать подпороговые колебания [Amir et al., 1999, Liu et al., 2002a]. Такие факторы, как гипоксия, ишемия, медиаторы воспаления могут вызывать дополнительное усиление этих подпороговых колебаний, приводящее, в свою очередь, к возникновению пачечной активности [Devor and Seltzer, 1999, Amir et al., 2001].

Отметим, что пачечная активность рассматриваемой модели определяется двумя медленными переменными ( $n$  и  $r$ ), которые описывают кинетику задержанного калиевого ( $I_K$ ) и медленно инактивирующегося натриевого ( $I_{NaS}$ ) токов, соответственно. Для того чтобы исключить влияние каналов задержанного калиевого тока на ритмическую активность сенсорных нейронов, в дальнейших исследованиях мы считали значение проводимости этих каналов ( $g_K$ ) равным нулю, что в эксперименте соответствовало бы блокированию этих каналов.

В ряде работ установлено, что блокаторы потенциалозависимых калиевых каналов, такие как тетраэтиламмоний и 4-аминопиридин, не подавляют, а, наоборот, усиливают ритмическую активность [Devor, 1983; Koscis et al., 1986; Chabal et al., 1989; Lees, 1996; Amir et al., 2002 c]. При этом пачечная активность в нейронах спинальных ганглиев в некоторых случаях регистрируется и в отсутствии подпороговых колебаний мембранного потенциала [Amir et al., 2005]. Показано также, что перерезка аксона приводит к снижению экспрессии мРНК калиевых

каналов в нейронах спинальных ганглиев [Ishikawa et al., 1999] и, соответственно, к снижению доли калиевых токов различной кинетики более чем на 60% [Everill and Kocsis, 1999]. Таким образом, задание величины  $g_K=0$  в модели мембраны ноцицептивного нейрона, описывающей импульсную активность в условиях восприятия болевого сигнала, совершенно оправдано.

Примеры колебаний модели мембраны ноцицептивного нейрона до модификации натриевых каналов  $Na_v1.8$  при значении  $g_K=0$  и различных значениях стимулирующего тока даны на Рис. 4.15. При  $I= 8 \mu A/cm^2$  модель демонстрирует синглетные колебания, в которых один импульс большой амплитуды чередуется с двумя подпороговыми колебаниями малой амплитуды (Рис. 4.15 а). При  $I= 9.1 \mu A/cm^2$  наблюдаются колебания в виде дуплетов, в которых происходит чередование двух импульсов большой амплитуды с одним подпороговым колебанием (Рис. 4.15 б). При увеличении стимулирующего тока возрастает число разрядов в пачке. Например, при  $I= 9.5 \mu A/cm^2$  наблюдается шесть импульсов в пачке, а число подпороговых колебаний не меняется (по-прежнему остается одно подпороговое колебание) при заданных значениях других параметров ( $g_{Na}=40 \text{ мС/см}^2$  и  $g_{NaS}=5.7 \text{ мС/см}^2$ ) (Рис. 4.15 в). Затем режим пачечных колебаний сменяется на режим ритмических разрядов ( $I= 13 \mu A/cm^2$ , Рис. 4.15 г). Увеличение стимулирующего тока сопровождается возрастанием частоты ритмических разрядов ( $I= 17 \mu A/cm^2$ , Рис. 4.15 д). При  $I= 20.75 \mu A/cm^2$  периодические колебания становятся амплитудно-модулированными (Рис. 4.15 е), а при  $I= 20.85 \mu A/cm^2$  наблюдается переход от амплитудно-модулированных колебаний к пачечной активности с большим числом импульсов в пачке (Рис. 4.15 ж).

Импульсная активность в виде пачек наблюдается при значениях стимулирующего тока  $I= 23 \mu A/cm^2$  (четыре пачки за время 3000 мс, Рис.4.15 з),  $I= 23.4 \mu A/cm^2$  (три пачки за 3000 мс, Рис.4.16 а),  $I= 23.45 \mu A/cm^2$  и  $I= 23.48 \mu A/cm^2$  (две и одна пачка за 3000 мс, соответственно, Рис.4.16 б, в). Амплитуда и длительность пачек в этих колебаниях изменяется незначительно, а интервал между пачками существенно удлиняется при возрастании величины стимулирующего тока. В отличие от колебаний, представленных на Рис. 4.2 и Рис.4.6, в пачечной активности, в условиях блокирования калиевого тока, колебаний с большой амплитудой мембранного потенциала в интервалах между пачками не наблюдается. При  $I= 23.485 \mu A/cm^2$  пачечная активность исчезает, и остаются только ритмические колебания высокой частоты и очень малой амплитуды (Рис. 4.16 г).

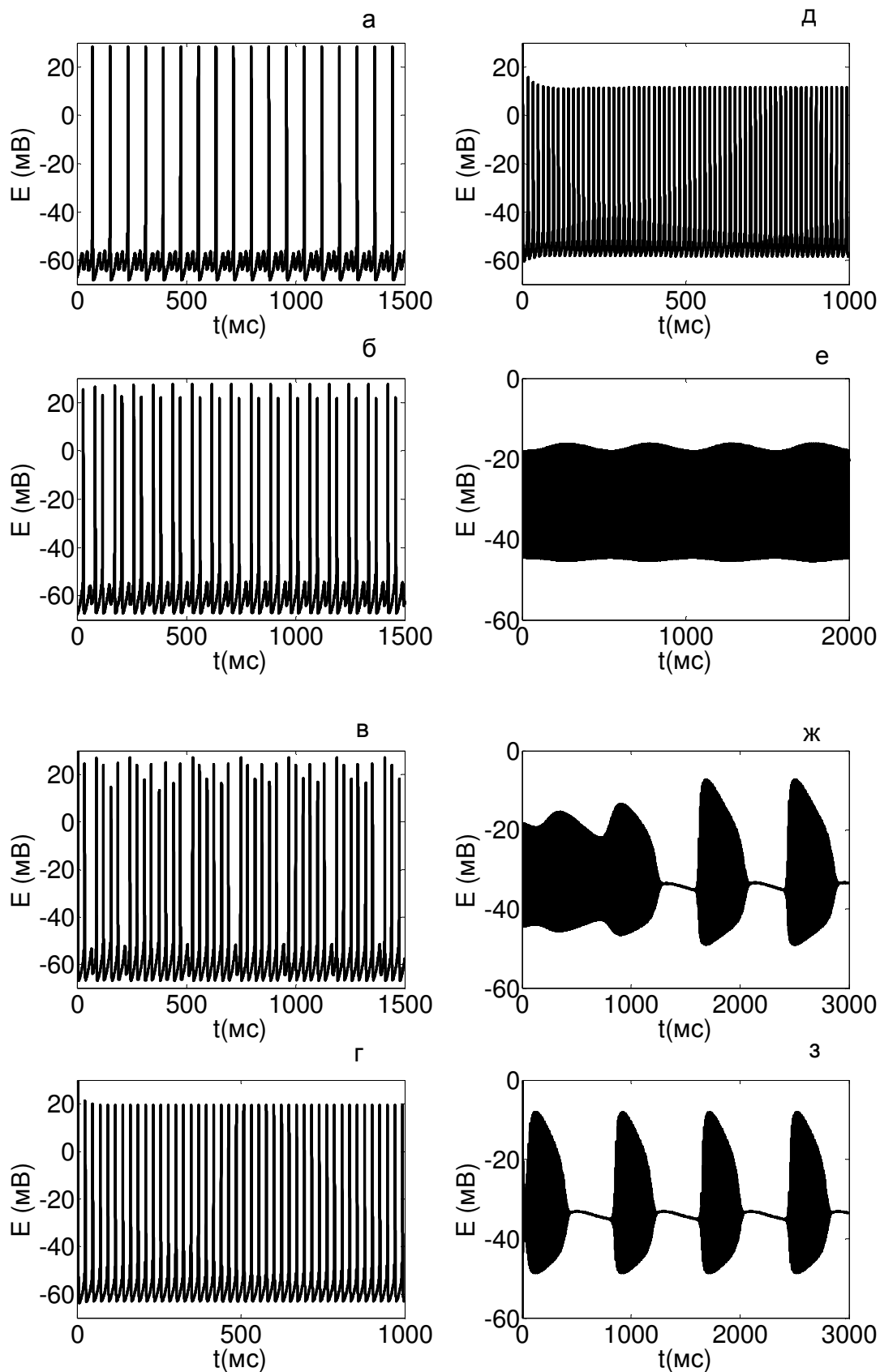


Рис. 4.15. Примеры колебаний полной системы при значении  $g_k=0$  и различных значениях стимулирующего тока до модификации натриевых каналов  $Na_v1.8$  ( $g_{Na}=40$  мС/см<sup>2</sup> и  $g_{NaS}=5.7$  мС/см<sup>2</sup>)

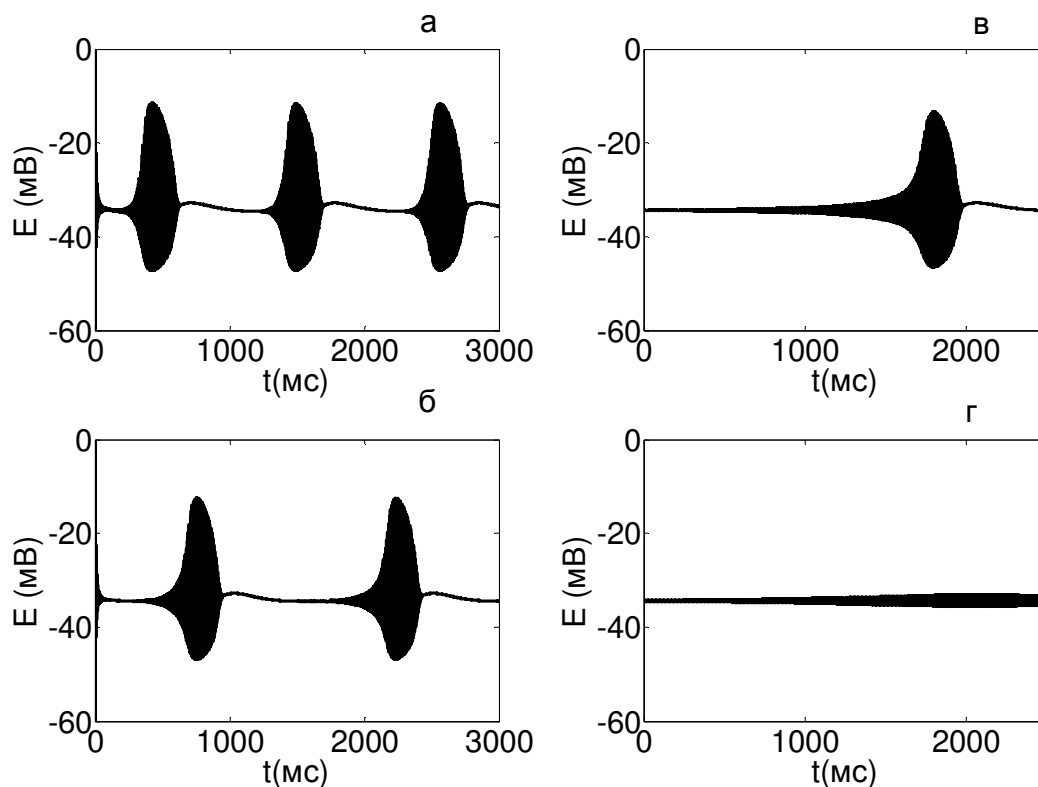


Рис. 4.16. Примеры колебаний полной системы при значении  $g_K=0$  и различных значениях стимулирующего тока до модификации натриевых каналов  $Na_v1.8$ .

Таким образом, в модели мембраны ноцицептивного нейрона в условиях блокирования калиевого тока наблюдаются следующие изменения в динамике ответов на увеличение стимулирующего тока. Сначала наблюдается переход от синглетных колебаний к пачечной активности первого типа, в котором импульсы большой амплитуды чередуются с подпороговыми колебаниями. Затем следуют переходы от пачечной активности к быстрым периодическим колебаниям и от них к амплитудно-модулированным колебаниям большой частоты и, наконец, снова переход к пачечной активности второго типа с медленными колебаниями мембранного потенциала в интервалах между пачками и большим числом импульсов в пачке. Первый тип пачечной активности часто относится к колебаниям смешанного режима (mixed mode oscillations) [Desroches, et al., 2012].

Примеры колебаний модели мембраны ноцицептивного нейрона после модификации натриевых каналов  $Na_v1.8$  при различных значениях стимулирующего тока даны на Рис. 4.17. При  $I= 7.54 \mu A/cm^2$ ,  $I= 13 \mu A/cm^2$  и  $I= 20 \mu A/cm^2$  модель демонстрирует быстрые колебания большой частоты и амплитуды (Рис.4.17 а – в). При  $I= 26.26 \mu A/cm^2$  и  $I= 26.3 \mu A/cm^2$  модель проявляет амплитудно-модулированные колебания, которые переходят в пачечные колебания при  $I= 26.5 \mu A/cm^2$  (Рис.4.17 г – е). При дальнейшем увеличении стимулирующего тока

амплитуда пачек резко снижается (Рис.4.17 ж,  $I = 26.51 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) и остаются низкоамплитудные высокочастотные модулированные колебания (Рис.4.17 з,  $I = 26.75 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ).

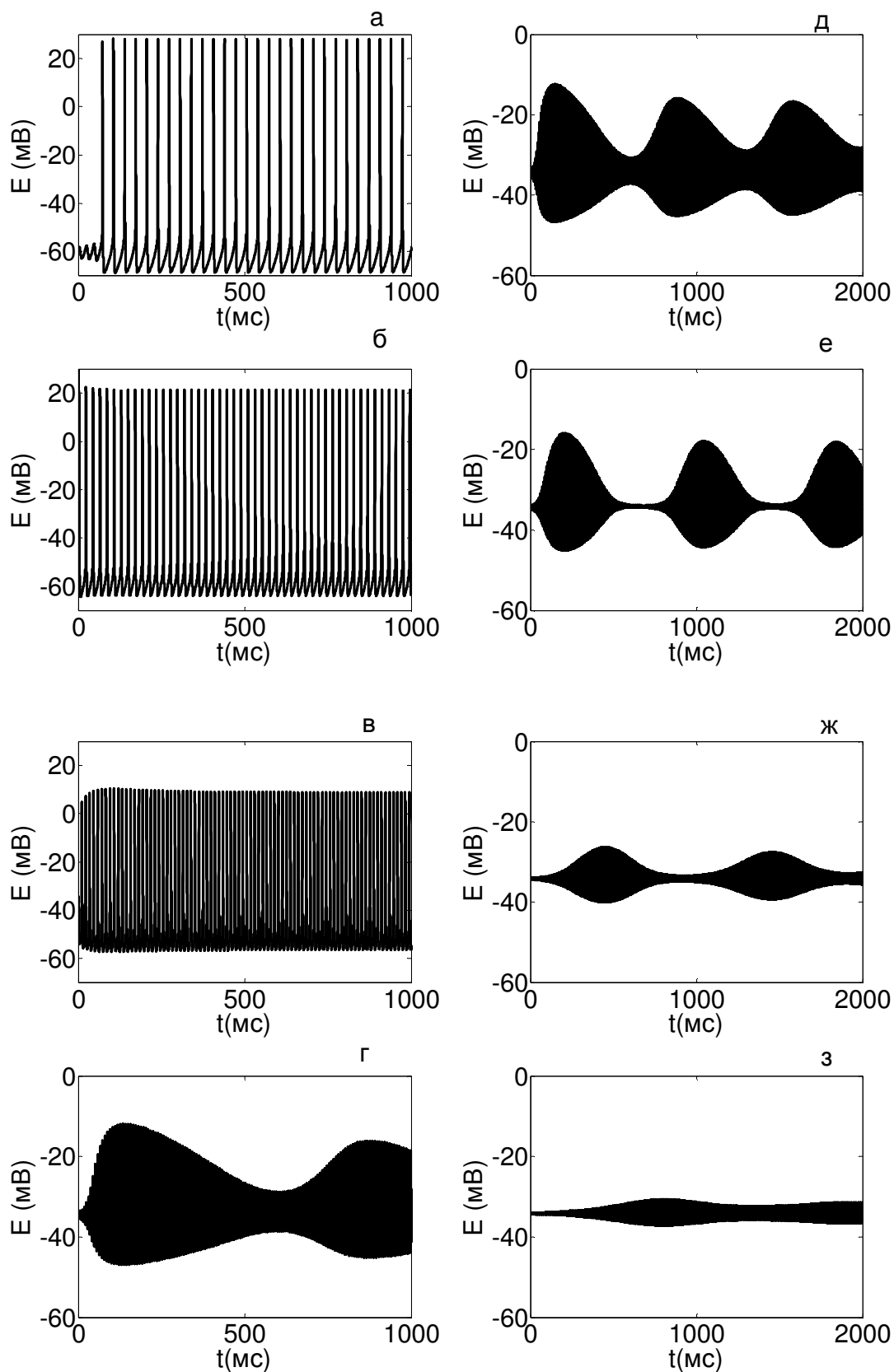


Рис. 4.17. Примеры колебаний полной системы при значении  $g_k=0$  и различных значениях стимулирующего тока после модификации натриевых каналов  $Na_v1.8$ .

Таким образом, после модификации натриевых каналов  $Na_v1.8$  в условиях блокирования калиевого тока отсутствует пачечная активность типа mixed mode oscillations, наблюдаются переходы от быстрых периодических колебаний к амплитудно-модулированным колебаниям большой частоты и от них к пачечной активности с большим числом импульсов в пачке, а далее снова к амплитудно-модулированным колебаниям очень низкой амплитуды.

#### 4.2.3.6. Бифуркационный анализ смены режимов импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона при изменении величины стимулирующего тока

Для того чтобы определить значения стимулирующего тока, при которых происходят изменения режимов импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона, и сравнить эти изменения до и после модификации модели, построим бифуркационную диаграмму полной системы на плоскости  $(I, E)$ . На Рис.4.18 даны две такие бифуркационные диаграммы до (Рис.4.18 а) и после (Рис.4.18 б) модификации натриевых каналов  $Na_v1.8$ .

Бифуркационные диаграммы состоят из кривых стационарных состояний (черные кривые) и периодических орбит (зеленые кривые). Устойчивые ветви стационарных состояний (сплошные черные кривые) соответствуют гиперполяризованному состоянию покоя мембраны нейрона при значении мембранного потенциала  $E \sim -61$  мВ и деполяризованному состоянию покоя мембраны нейрона при значении мембранного потенциала  $E \sim -34$  мВ.

Рассмотрим подробно бифуркационную диаграмму, изображенную на Рис. 4.18 а, при уменьшении величины стимулирующего тока. Потеря устойчивости стационарного состояния происходит в точке суперкритической бифуркации Андронова-Хопфа ( $H_1$ ) при значении стимула  $I = 23.49 \mu A/cm^2$ , приводящей к возникновению устойчивого предельного цикла (периодической орбиты) малой амплитуды и большой частоты. По мере уменьшения стимула амплитуда устойчивых периодических орбит ( $|E_{max} - E_{min}|$ ) возрастает (Рис. 4.18 а). При  $I = 23.483 \mu A/cm^2$  периодические орбиты теряют устойчивость в точке бифуркации Неймарка-Сакера (бифуркация тора) ( $TR_1$ ) и вместо периодических колебаний возникает сложное квазипериодическое движение на инвариантном торе. Колебания потенциала мембраны в этом случае являются амплитудно-модулированными (Рис. 4.18 е). При  $I = 20.75 \mu A/cm^2$  существует вторая бифуркация Неймарка-Сакера ( $TR_2$ ). Таким образом, при значениях стимула внутри интервала  $[I_{TR_2}, I_{TR_1}] = [20.75; 23.483] \mu A/cm^2$  наблюдаются пульсирующие волнообразные паттерны с попеременно возрастающей и затем убывающей амплитудой импульсов. При  $I < I_{TR_2}$  снова возникают устойчивые периодические колебания с более высокой амплитудой, но меньшей частотой, чем в интервале  $[I_{TR_1}, H_1]$ . При дальнейшем уменьшении величины стимулирующего

тока определяются две бифуркации удвоения периода ( $PD_1$  при  $I = 10.5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  и  $PD_2$  при  $I = 8.95 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ).

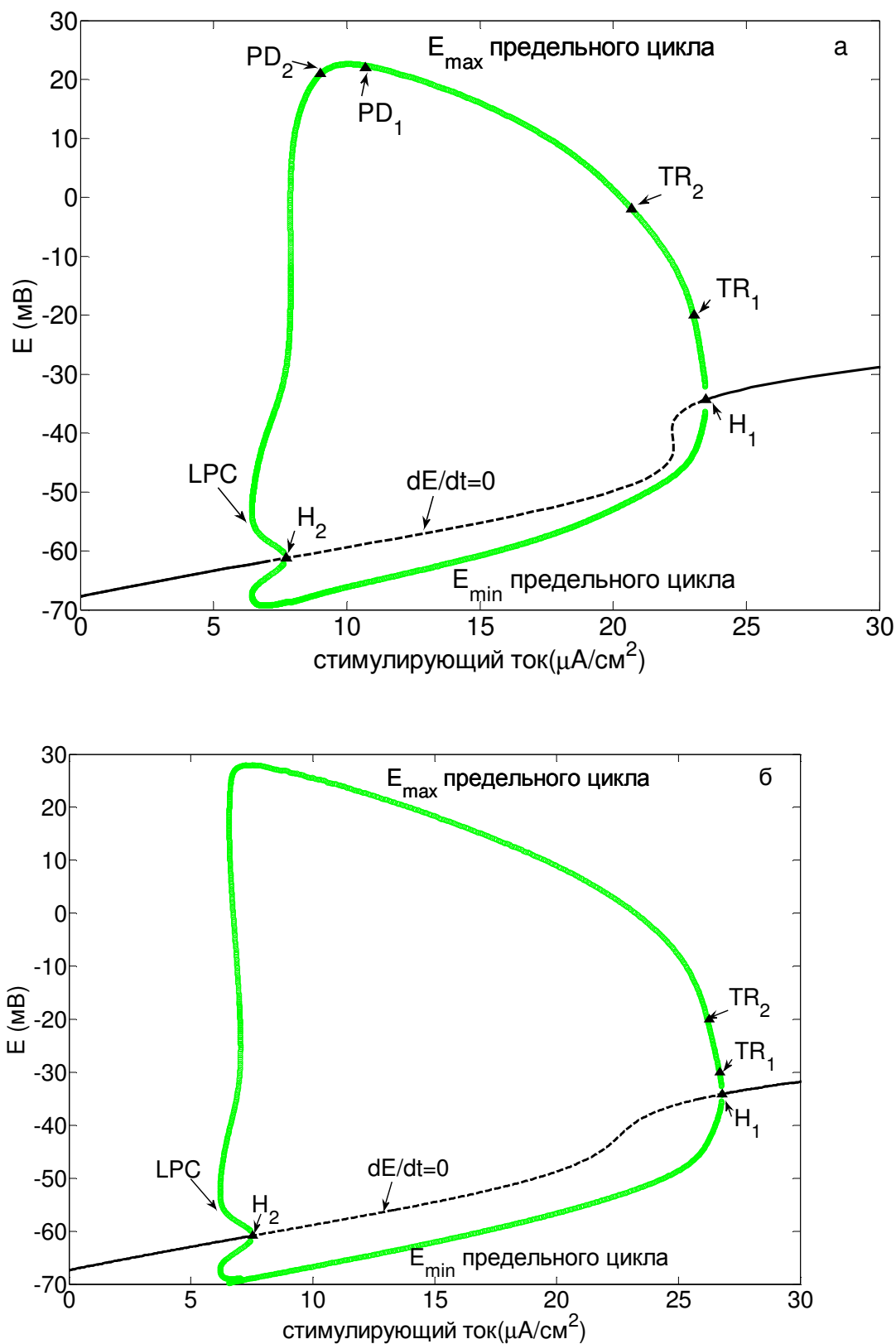


Рис. 4.18. Бифуркационные диаграммы полной системы на плоскости  $(I, E)$  до (Рис. а) и после (Рис. б) модификации натриевых каналов  $Na_V1.8$ .



При  $I = 7.72 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  наблюдается субкритическая бифуркация Андронова-Хопфа ( $H_2$ ), а вблизи нее находится седло-узловая бифуркация предельного цикла ( $LPC$  при  $I = 6.59 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ), в силу чего в интервале значений стимула  $[I_{LPC}, I_{H_2}]$  сосуществуют устойчивый и неустойчивый предельные циклы, а в седло-узловой бифуркации предельного цикла эти периодические орбиты сливаются и исчезают, уступая место стационарному состоянию.

После модификации натриевых каналов  $Na_v1.8$  бифуркационная диаграмма полной системы не содержит точек удвоения периода, а интервал значений

$[I_{TR2}, I_{TR1}] = [26.26; 26.52] \mu\text{A}/\text{cm}^2$  между двумя бифуркациями тора резко сужается, поэтому большую часть области бифуркационной диаграммы занимают быстрые периодические колебания.

#### 4.2.3.7. Определение механизма возникновения пачечной активности в модели мембраны ноцицептивного нейрона в условиях блокирования калиевого тока

Для определения механизма возникновения пачечной активности в рассматриваемой модели построим бифуркационные диаграммы быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  для двух случаев пачечной активности (Рис. 4.19 и Рис. 4.20).

В первом случае во время пачечного разряда значение медленной переменной  $r$  падает (Рис. 4.19 б), а во втором - возрастает (Рис. 4.20 б), однако обе бифуркационные диаграммы имеют одинаковую структуру типа “Хопф/складка” (subHopf /fold cycle burster) по топологической классификации моделей пачечной активности Ижикевича [Izhikevich, 2000]. Активная фаза пачечной активности начинается при прохождении траектории полной системы (голубая кривая) через точку субкритической бифуркации Андронова-Хопфа быстрой подсистемы. В этой точке система скачком переходит в режим колебаний с нарастающей амплитудой (Рис. 4.21) и после некоторой задержки (на Рис. 4.19 в - это движение вправо, а на Рис. 4.20 в и Рис. 4.21 - это движение влево) достигает ветви устойчивых периодических колебаний большой амплитуды. Затем траектория полной системы (голубая кривая) движется до седло-узловой бифуркации предельного цикла (на Рис. 4.19 в это движение влево, а на Рис. 4.20 в - это движение вправо), после чего активная фаза пачечной активности заканчивается, траектория полной системы возвращается к колебаниям с уменьшающейся амплитудой, а от них снова через бифуркацию Андронова-Хопфа к колебаниям большой амплитуды, и пачечная активность возобновляется.

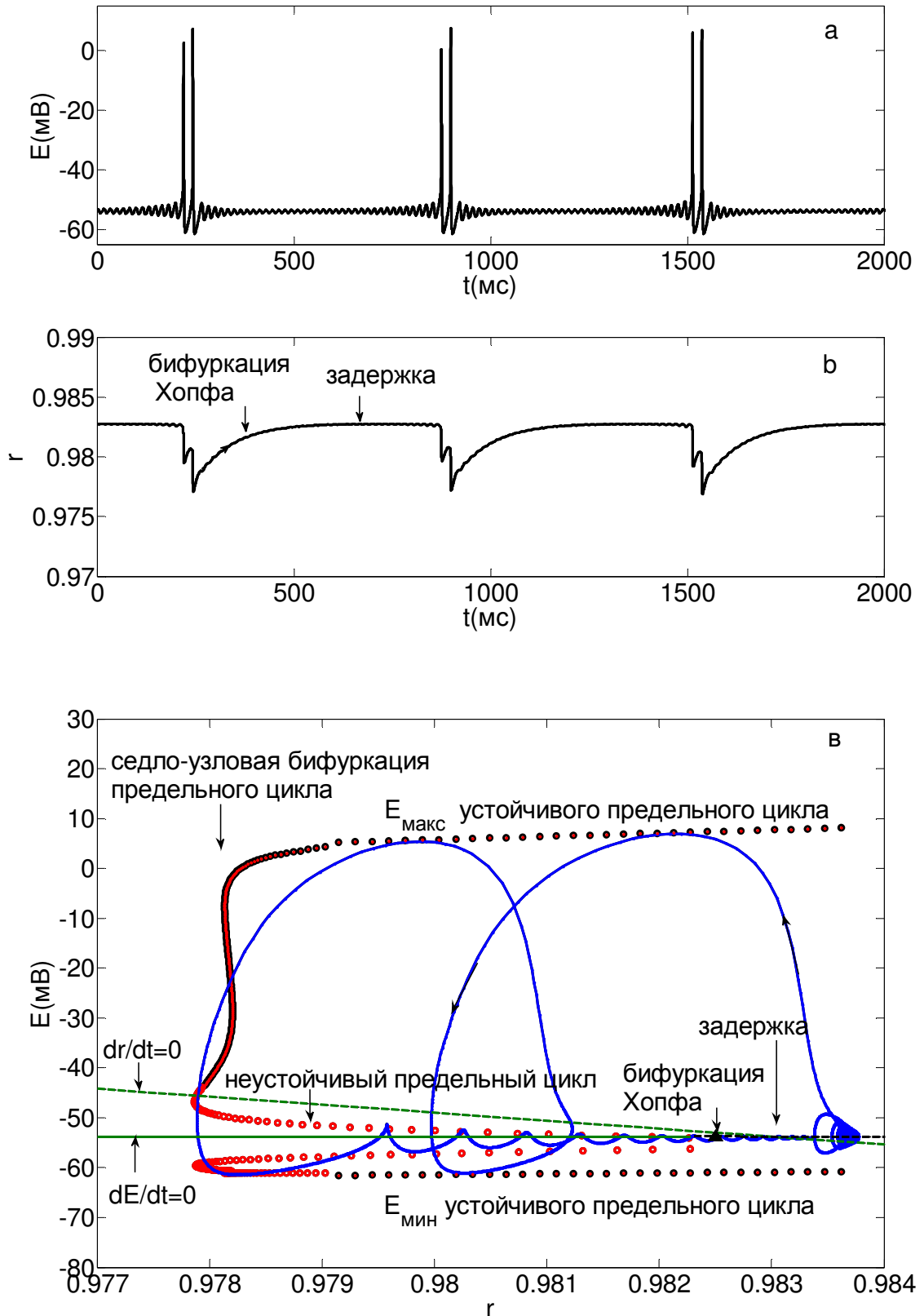


Рис. 4.19. Колебания быстрой ( $E$ ) и медленной ( $r$ ) переменных системы и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  при значении  $g_K=0$  и  $I=9.4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $g_{NaS}=6.3 \text{ мС}/\text{cm}^2$

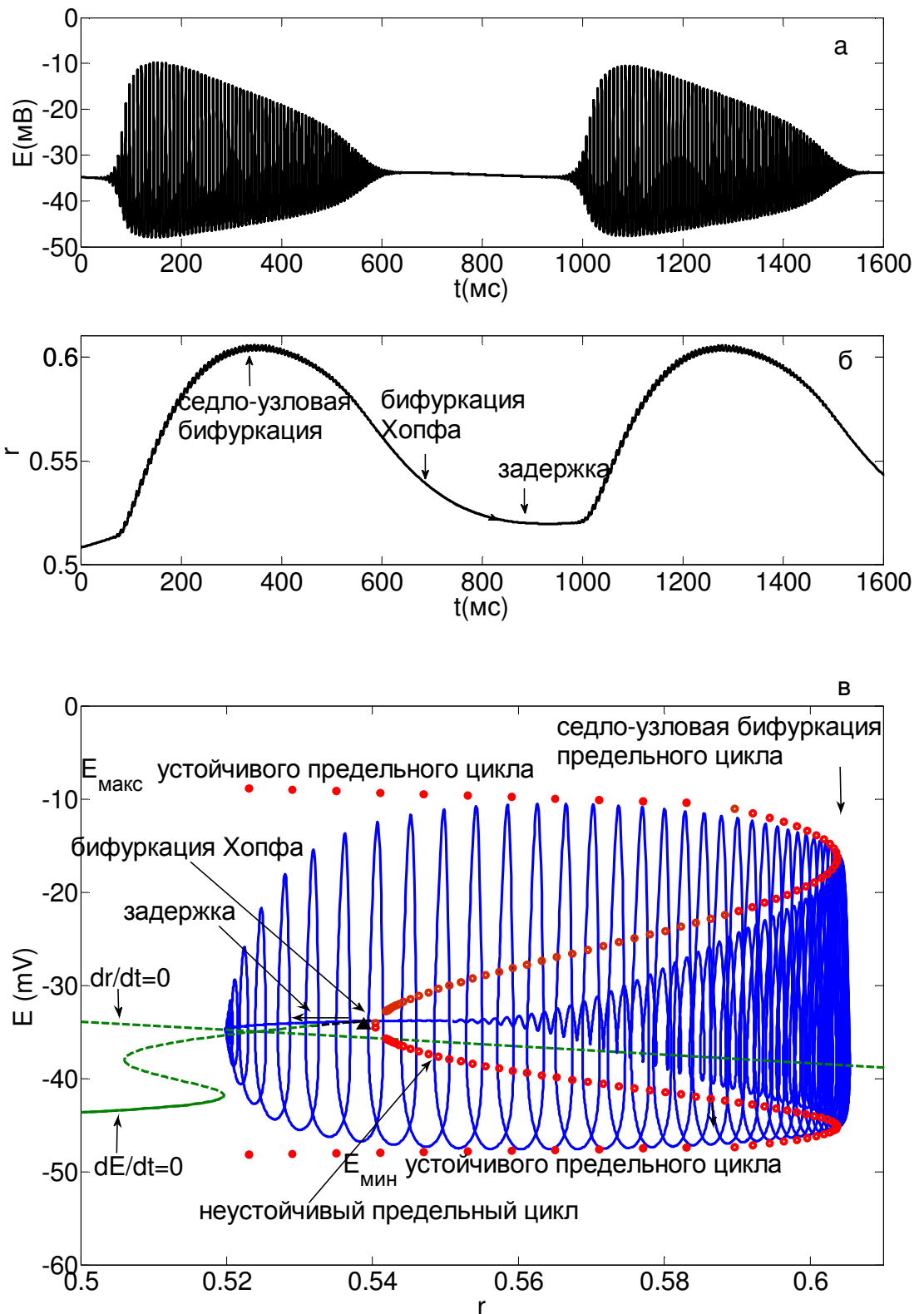


Рис. 4.20 Колебания быстрой ( $E$ ) и медленной ( $r$ ) переменных системы и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  при значении  $g_K=0$  и  $I=21 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $g_{NaS}=6.3 \text{ мС}/\text{cm}^2$

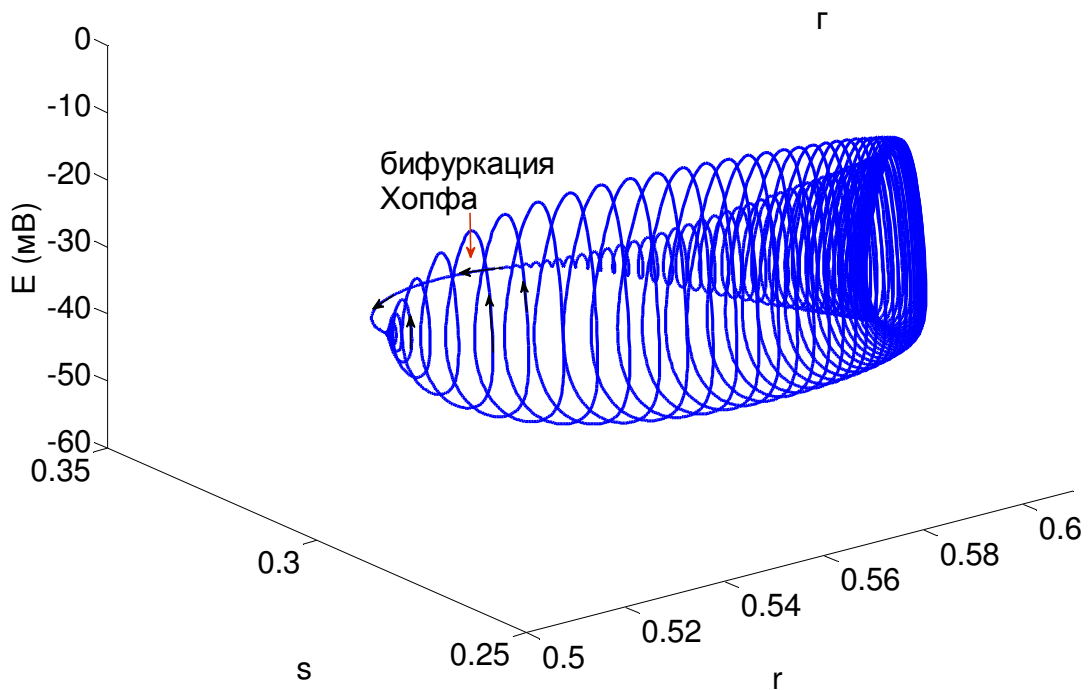


Рис. 4.21. Колебания быстрых ( $E$  и  $s$ ) и медленной ( $r$ ) переменных системы

#### 4.2.3.8. Переход от ритмической активности к пачечной включает в себя решения типа “утки” (torus canards)

Покажем, что переход от пачечной активности типа “Хопф/складка” (subHopf /fold cycle burster) к быстрым ритмическим колебаниям при изменении параметра  $I$  включает в себя особые решения типа “утки”, которые в иностранной литературе называются torus canards [Burke et al., 2012].

Решения типа torus canards представляют собой орбиты, проводящие длительное время вблизи притягивающих (устойчивых) и отталкивающих (неустойчивых) периодических орбит [Burke et al., 2012]. Такие решения возникают во многих моделях нейронов, имеющих в структуре бифуркационной диаграммы быстрой подсистемы субкритическую бифуркацию Андронова-Хопфа для стационарного состояния и седло-узловую бифуркацию предельного цикла, и поэтому важны для понимания механизма перехода между ритмическими и пачечными разрядами [Desroches et al., 2012]. Вторым обязательным моментом, указывающим на возможность наличия в системе решений типа torus canards, является потеря устойчивости периодической орбиты при изменении бифуркационного параметра в точке бифуркации тора, что приводит к появлению амплитудно-модулированных колебаний (пульсирующих волнообразных паттернов с попеременно возрастающей и убывающей амплитудой импульсов) [Burke et al., 2012].

Решения типа “утки” обнаружены при переходах от режима периодических колебаний к пачечной активности в модели нейрональной активности клеток Пуркинье [Kramer et al., 2008], в модели Хиндмарш–Розе (subcritical elliptic burster), в модели Морриса–Лекара–Германа (circle/ fold - cycle bursting), в модели Вилсона–Кована–Ижекевича (fold/fold - cycle bursting) [Burke et al., 2012]. Отличительными особенностями этих моделей являются разнообразные бифуркации, ведущие к появлению пачечных разрядов, а общим для рассмотренных моделей являются наличие быстрой и медленной динамики, а также наличие седло-узловой бифуркации предельного цикла в структуре бифуркационной диаграммы быстрой подсистемы и бифуркации тора в структуре бифуркационной диаграммы полной системы [Burke et al., 2012]. Многообразие моделей, в которых встречаются уточные решения, связанные с переходами от режима периодических колебаний к пачечной активности, позволили ряду исследователей [Burke et al., 2012, Desroches et al., 2012] предположить, что решения типа torus canards представляют собой обязательную особенность, характерную для рассматриваемых переходов.

В целом, в рассматриваемой модели мембраны ноцицептивного нейрона при изменении величины внешнего стимула наблюдается следующая динамика переходов:

гиперполяризованное состояние → периодические колебания → амплитудно-модулированные колебания → пачечный режим колебаний → деполяризованное состояние.

Бифуркация тора создает тор, окружающий седло-узловую бифуркацию предельных циклов быстрой подсистемы. Это приводит к слабой амплитудной модуляции периодических орбит. Дальнейшее увеличение стимулирующего тока увеличивает амплитудную модуляцию. При этом траектория полной системы попеременно находится вблизи отталкивающей (неустойчивой) и притягивающей (устойчивой) ветвей периодических орбит быстрой подсистемы.

Увеличение стимулирующего тока вызывает сначала появление траекторий типа “утки без головы” (headless torus canards), а затем траекторий типа “утки с головой” (torus canards with heads), и наконец переход к пачечной активности типа “Хопф/складка “ (subHopf /fold cycle burster).

В случае траекторий headless torus canards колебания мембранного потенциала напоминают амплитудно-модулированные колебания (Рис. 4.22 а), в то время как torus canards with heads напоминают пачечную активность (Рис. 4.23 а). Амплитудно-модулированные колебания состоят из быстрых импульсов (голубые кривые) и медленно осциллирующей части (красная кривая). Поскольку семейства притягивающих и отталкивающих ветвей периодических орбит встречаются в седло-узловой бифуркации предельных циклов быстрой подсистемы, обозначенной на Рис. 4.22 б, в как LPC, уточные решения torus canards возникают в окрестности именно этой бифуркации.

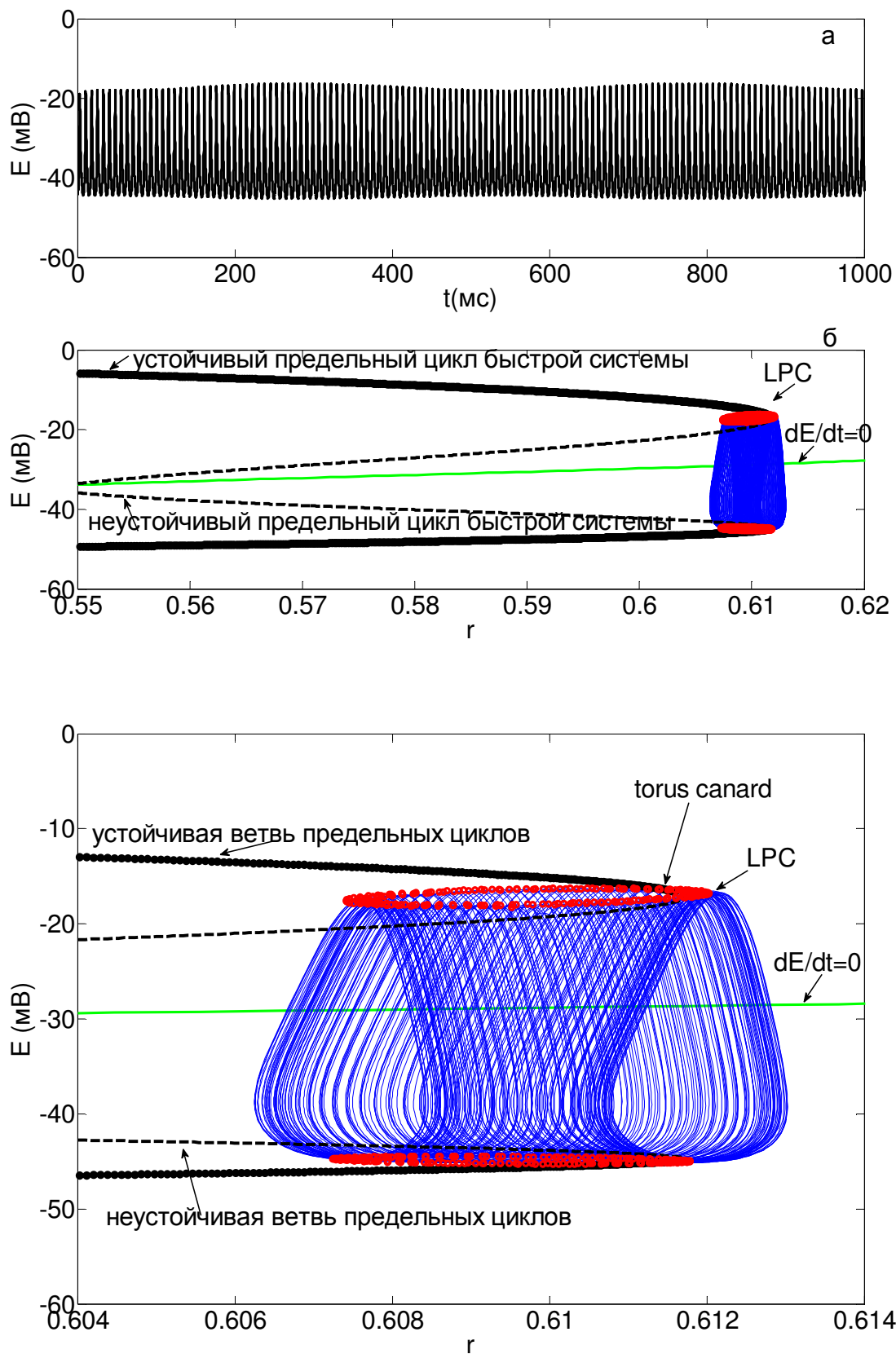


Рис. 4.22. Колебания типа тора и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  при значении  $g_K=0$  и  $I=22.827 \mu\text{A}/\text{cm}^2$

В случае *headless torus canards* траектория полной системы проводит некоторое время вблизи внешней (притягивающей) ветви периодических орбит быстрой системы около седло-узловой бифуркации предельных циклов, затем продолжает движение к внутренней (отталкивающей) ветви периодических орбит, в результате чего и создается траектория типа “утки без головы” (Рис. 4.22 б, в).

В случае *torus canards with heads* траектория полной системы оставляет отталкивающую ветвь периодических орбит и приближается к притягивающей ветви стационарных состояний, затем траектория оставляет ветвь устойчивых стационарных состояний и после некоторой задержки возвращается к ветви устойчивых периодических орбит через бифуркацию Хопфа (Рис. 4.23 б). При этом время, в течение которого траектория уточного решения находится вблизи ветви неустойчивых периодических орбит, значительно больше, чем в случае *headless torus canards* (Рис. 4.23 б).

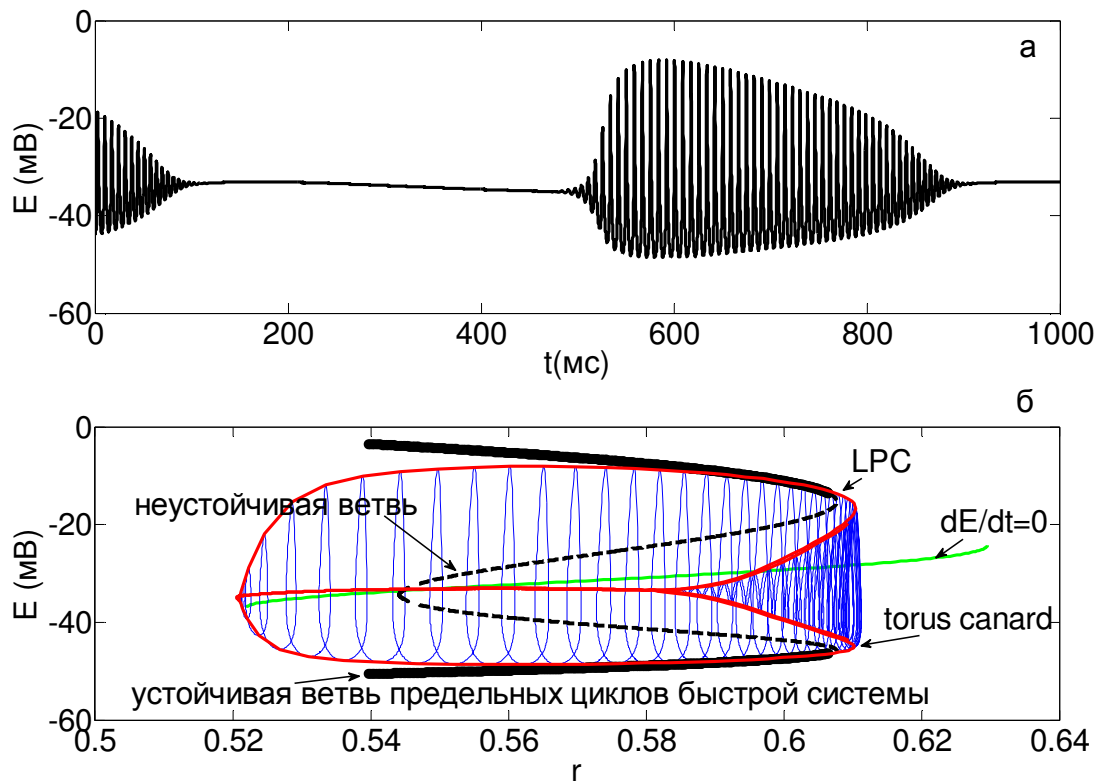


Рис. 4.23. Колебания типа эллиптического burster и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  при значении  $g_K=0$  и  $I=23.12 \mu A/cm^2$

#### 4.2.3.9. Определение связи между изменением параметров модели мембраны ноцицептивного нейрона и подавлением пачечной активности при возникновении антиноцицептивного ответа в условиях блокирования калиевого тока

На Рис. 4.24 представлены двухпараметрические бифуркационные диаграммы на плоскости параметров ( $I$ ,  $g_{NaS}$ ) до и после модификации активационной структуры натриевых каналов  $Na_v1.8$  в условиях блокирования калиевого тока.

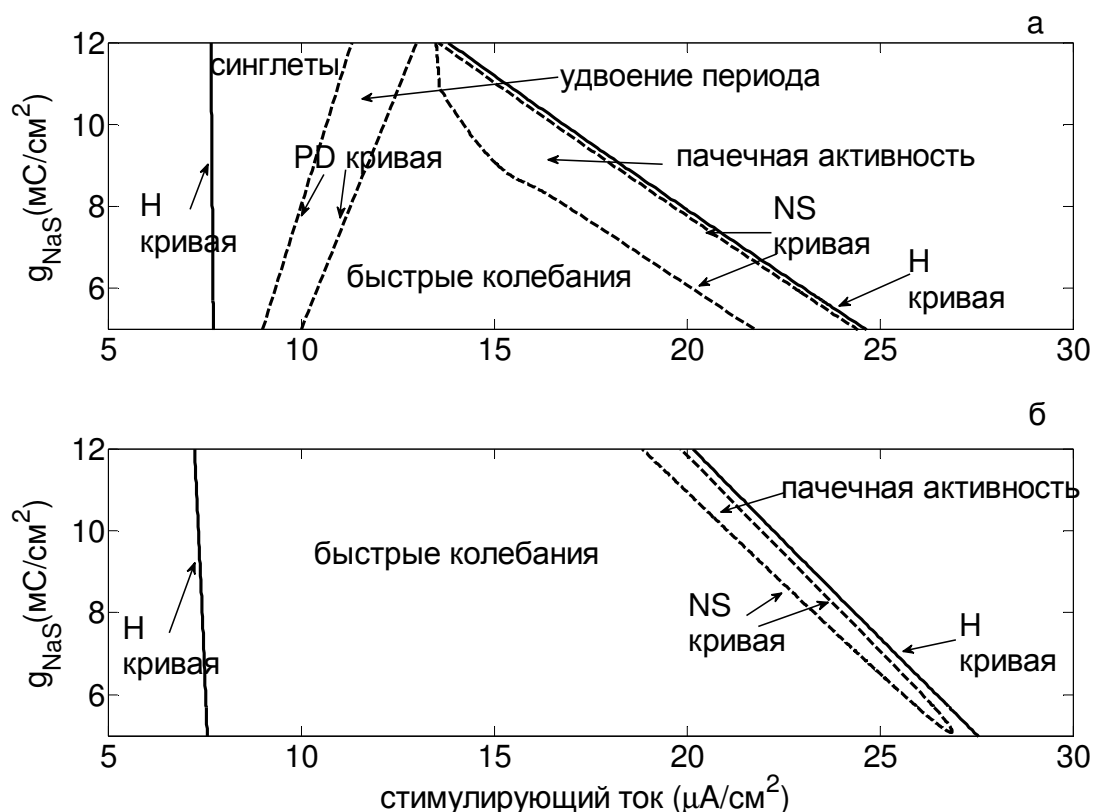


Рис. 4.24. Бифуркационные кривые на плоскости ( $I$ ,  $g_{NaS}$ ) до (Рис. а) и после (Рис. б) модификации натриевых каналов  $Na_v1.8$  в условиях блокирования калиевого тока.

Область ритмических колебаний ограничена кривыми бифуркаций Андронова-Хопфа (обозначенными на Рис. 4.24 как “ $H$  - кривые”). До модификации эта область лежит в пределах значений проводимости медленных натриевых каналов  $g_{NaS}$  от  $5 \text{ мС/см}^2$  до  $12 \text{ мС/см}^2$  и значений стимулирующего тока от  $7.7 \text{ мкА/см}^2$  до  $24.8 \text{ мкА/см}^2$  (Рис. 4.24 а), а после модификации - в пределах от значений  $7.5 \text{ мкА/см}^2$  до  $27.5 \text{ мкА/см}^2$  (Рис. 4.24 б). За пределами построенной области стационарное состояние системы устойчиво, что соответствует гиперполяризованному состоянию мембранного потенциала (слева от построенной границы) и деполяризованному состоянию (справа от границы).



Две области пачечной активности ограничены кривыми бифуркаций тора и кривыми бифуркаций удвоения периода (обозначенными на Рис. 4.24 как “NS - кривые“ и “PD - кривые“, соответственно). Форма пачечных разрядов в двух областях различна. Пачечная активность в форме дуплетов, триплетов и мультиплетов с подпороговыми колебаниями в интервалах между пачками наблюдается при значениях параметров  $g_{NaS}$  и  $I$ , лежащих между двумя кривыми бифуркации удвоения периода. В диапазоне значений параметров между кривой бифуркации Андронова–Хопфа и бифуркацией удвоения периода ритмическая активность существует в виде синглетных колебаний, при которых один импульс большой амплитуды чередуется с двумя подпороговыми колебаниями малой амплитуды (Рис. 4.15 а).

Бифуркация удвоения периода приводит к появлению пачечной активности в виде дуплетов, в которых происходит чередование двух импульсов большой амплитуды с одним подпороговым колебанием.

Пачечные разряды с большим числом импульсов в пачке и отсутствием подпороговых колебаний в интервалах между пачками наблюдаются в диапазоне значений параметров  $g_{NaS}$  и  $I$ , лежащих между кривыми бифуркации тора. Между кривыми бифуркации удвоения периода и бифуркации тора в системе существуют только быстрые колебания.

При увеличении натриевой проводимости медленных натриевых каналов область синглетных колебаний расширяется незначительно, еще менее существенно расширяется область, в которой существует пачечная активность в форме дуплетов, триплетов и мультиплетов с подпороговыми колебаниями в интервалах между пачками. Области быстрых колебаний и пачечных колебаний с большим числом импульсов в пачке при увеличении параметра  $g_{NaS}$  значительно сужаются, и при  $g_{NaS} > 13 \text{ мС/см}^2$  остаются только колебания, в которых присутствуют подпороговые осцилляции в интервалах между пачками.

После модификации активационной воротной структуры медленных натриевых каналов область пачечных колебаний с большим числом импульсов в пачке и отсутствием подпороговых колебаний в интервалах между пачками, значительно уменьшается, так что при любом значении проводимости медленных натриевых каналов пачечные разряды наблюдаются в меньшем диапазоне значений стимула. Пачечные разряды с подпороговыми осцилляциями в интервалах между пачками, также как и синглетные колебания, исчезают, а диапазон значений стимула, в котором существуют быстрые ритмические колебания, значительно увеличивается.

Таким образом, показано, что в условиях блокирования калиевого тока после модификации коеновой кислотой медленных натриевых каналов  $Na_v1.8$  пачечная активность первого типа подавляется при всех значениях проводимости этих каналов. Пачечная активность второго типа сохраняется, но диапазон значений стимула, при которых она возможна, значительно уменьшается.

#### 4.2.3.10. Заключительные замечания

Бифуркационный анализ модели мембраны сенсорного нейрона позволил выявить динамическую сложность паттернов импульсной активности ноцицептивных нейронов спинальных ганглиев и показать, что эта сложность проявляется, во-первых, в существовании различных типов бифуркаций стационарных состояний и предельных циклов, определяющих изменение устойчивого решения модели нейрона; во-вторых, в существовании различных форм медленных и быстрых колебаний мембранного потенциала и, соответственно, в существовании различных типов пачечной активности в зависимости от величины внешнего стимула.

В основе изменения паттернов импульсной активности ноцицепторов при возникновении антиноцицептивного ответа лежат перестройки во временной организации паттернов за счет бифуркаций стационарных состояний и предельных циклов, приводящих к появлению режима пачечной активности.

В условиях блокирования калиевых каналов увеличение стимулирующего тока вызывает переход от синглетных колебаний к пачечной активности первого типа, в котором импульсы большой амплитуды чередуются с подпороговыми колебаниями; и далее через амплитудно-модулированные колебания к пачечной активности второго типа с медленными колебаниями мембранного потенциала в интервалах между пачками и большим числом импульсов в пачке.

Действие анальгезирующего вещества, 5-гидрокси- $\gamma$ -пирон-2-карбоновой (коеновой) кислоты, являющейся лекарственной субстанцией нового неопиоидного анальгетика “аноцептина”, на мембрану нейрона приводит к модификации исключительно активационной воротной структуры медленных натриевых каналов  $Na_v1.8$ , и в условиях блокирования калиевого тока, к подавлению пачечной активности первого типа, при этом ритмические колебания и амплитудно-модулированные колебания большой частоты сохраняются, и сохраняется пачечная активность второго типа в узком диапазоне значений стимула.

Механизм возникновения пачечной активности в условиях блокирования калиевого тока связан с прохождением траектории системы через бифуркацию Андронова-Хопфа (в которой стационарное состояние системы теряет устойчивость и система переходит в режим периодических колебаний), а окончание активной фазы пачечной активности связано с прохождением траектории системы через седло-узловую бифуркацию предельного цикла. Этот механизм характерен как для первого, так и для второго типа наблюдаемой пачечной активности.

В условиях отсутствия блокирования калиевых каналов в зависимости от значения стимулирующего тока возможен еще один механизм возникновения пачечной активности, связанный с прохождением траектории системы через бифуркацию седло-узел на инвариантном

круге, седло-узловую бифуркацию предельного цикла и гомоклиническую бифуркацию седла, приводящую к рождению второго предельного цикла с очень большим периодом и возникновением медленных колебаний большой амплитуды в интервалах между пачками.

В условиях отсутствия блокирования калиевых каналов модификация активационной воротной системы натриевого канала  $Na_V1.8$  может приводить либо к полному выключению ритмической активности, либо к выключению пачечных разрядов, но сохранению ритмической импульсации. В зависимости от величины стимула и натриевой проводимости может подавляться и один, и второй тип пачечной активности.

Уменьшение проводимости натриевых  $Na_V1.8$  каналов в этих условиях не оказывает значительного влияния на пачечную активность, связанную с удвоением периода и подпороговыми колебаниями мембранного потенциала в интервалах между пачками, но приводит к существенному уменьшению размеров области пачечных разрядов с медленными колебаниями большой амплитуды в интервалах между пачками.

В условиях блокирования калиевых каналов пачечная активность первого типа подавляется исследуемым анальгезирующим веществом при всех значениях проводимости натриевых  $Na_V1.8$  каналов; значительное уменьшение размеров области пачечной активности второго типа также практически не зависит от значений проводимости этих каналов.

Таким образом, на основании данных о модуляции ионных токов сенсорных нейронов впервые показано, что в основе механизма коррекции повреждающего болевого воздействия лежит молекулярный механизм подавления пачечных разрядов, связанный с модификацией активационной воротной структуры медленных натриевых  $Na_V1.8$  каналов под действием анальгезирующего вещества, при этом важнейшая физиологическая функция генерации импульсной активности полностью не блокируется. Это должно приводить к антиноцицептивной реакции, что проявляется в виде значительного или полного подавления эктопической пачечной активности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение характеристик нелинейной динамики нестационарных физиологических сигналов (электрическая активность мозга человека, произвольные колебания руки, возникающие при выполнении человеком определенных двигательных задач и импульсная активность сенсорного нейрона) позволило выявить существенные закономерности в паттернах физиологических ритмов здорового человека и определить механизмы изменения динамической сложности паттернов при нарушениях функционального состояния мозга или при двигательных нарушениях, а также при возникновении антиноцицептивного ответа нейронов.

Выполненный сравнительный анализ изменений в вейвлетных спектрах и в степени мультифрактальности паттернов ЭЭГ больных парциальной симптоматической эпилепсией до, во время и после эпилептических разрядов, а также при открывании глаз и при гипервентиляции в периоды отсутствия эпилептических разрядов, позволил доказать, что изменения в значениях мультифрактальных параметров и максимума глобальной энергии вейвлетного спектра ЭЭГ, могут быть использованы для автоматического различения периодов до, во время и после эпилептического разряда. С помощью мультифрактального анализа установлено, что в основе механизма изменений динамической сложности паттернов ЭЭГ при возникновении эпилептических разрядов лежит увеличение вклада слабых флуктуаций последовательных значений ЭЭГ, приводящее к возрастанию степени их коррелированности и значительному повышению энергии вейвлетного спектра и степени мультифрактальности паттерна в преиктальный период.

Исследованы механизмы изменений динамической сложности паттернов ЭЭГ при нарушениях функционального состояния мозга, связанных с тревожно-фобическими состояниями, и лежащих в основе коррекции таких состояний. В силу того, что характерным симптомом при таких состояниях является психогенная боль, а для устранения болевого ощущения применяется методика психорелаксации, проведены исследования изменений, происходящих в паттернах ЭЭГ во время предъявления болевого стимула и в процессе устранения болевого ощущения с помощью методики психорелаксации у здоровых лиц, а также сравнительный анализ этих изменений с изменениями, происходящими в паттернах ЭЭГ в процессе психорелаксации у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами. Установлено, что во время болевого воздействия степень мультифрактальности паттернов ЭЭГ здорового мозга уменьшается, а устранение болевого ощущения при психорелаксации сопровождается возвращением значений мультифрактальных параметров к значениям, полученным до начала воздействия. Механизмы, лежащие в основе коррекции психогенной боли при тревожно-

фобических состояниях, связаны с изменением динамики последовательных значений ЭЭГ и степенью мультифрактальности. При успешной коррекции в процессе психорелаксации у лиц с тревожно-фобическими расстройствами происходит переход к значениям мультифрактальных параметров, характерным для здоровых людей.

При исследовании изменений, происходящих в реактивных паттернах ЭЭГ при воздействии функциональной нагрузки (ритмической фотостимуляции), показано, что различные нарушения функционального состояния центральной нервной системы, возникающие при сосудистой патологии головного мозга разной степени выраженности (начальные проявления в виде вегето-сосудистой дистонии, более выраженные проявления в результате гипертонической болезни и вертебрально-базилярной недостаточности) проявляют себя как особенности мозга отвечать несколько отличным образом на заданный ритм определенной частоты. Установлено, что характерное для здорового человека отсутствие реакции усвоения внешнего ритма или незначительность этой реакции связаны с отсутствием нарастания энергии вейвлетного спектра вблизи частоты фотостимуляции. Это, по-видимому, отражает сбалансированность процессов возбуждения и торможения и преобладание внутренней синхронизации нейронных структур здорового мозга при навязывании внешнего ритма [Поворинский и др., 1987; Beydoun et al., 1998; Fedotchev et al., 2006]. На начальной стадии развития неустойчивости нейродинамических процессов у группы лиц с вегето-сосудистой дистонией количественные показатели реакции усвоения заданной частоты (коэффициенты усвоения и удержания ритма и время его запоминания) значительно меньше значений, вычисленных для двух других групп. При дальнейшем усилении неустойчивости нейродинамических процессов, ведущем за собой, вероятно, расширение патологического очага возбуждения и вовлечение большего количества нейронных ансамблей в патологический процесс, происходит дальнейшее разрушение внутренней синхронизации, что объясняет повышение количественных показателей реакции усвоения ритма у групп лиц с гипертонической болезнью и с вертебрально-базилярной недостаточностью. Использование значений этих показателей позволяет распределить исследуемые группы по степени возбудимости, что может оказаться полезным для клинической практики в смысле учета дозировок или избежания назначения лекарственных препаратов, вызывающих гиперактивацию нервной системы для лиц со значительными показателями реакции усвоения внешнего ритма.

На основании анализа произвольных колебаний руки при выполнении определенной двигательной задачи определены механизмы изменений динамической сложности тремора при возрастании степени отклонения двигательной функции человека от нормы. Результаты работы свидетельствуют о том, что произвольные колебания руки здорового человека при выполнении им определенной двигательной задачи (поддержания изометрического усилия)

характеризуется наименьшей амплитудой, широким спектром мощности, минимальной энергией вейвлетного спектра, максимальной степенью мультифрактальности, минимальной степенью детерминизма и максимальной энтропией плотности рекуррентных времен, отражающей наибольшую степень неопределенности значения периода сигнала. В случае эссенциального тремора наблюдается нарастание энергии вейвлетного спектра и уменьшение сложности колебаний, что проявляется в уменьшении степени мультифрактальности, возникновении определенной структуры в рекуррентных диаграммах, повышении детерминизма и уменьшении энтропии плотности рекуррентных времен. В случае паркинсонического тремора эти тенденции усиливаются, что приводит к еще более выраженной детерминированной динамике паттернов. Представленные результаты доказывают, что динамическая сложность паттернов тремора уменьшается с увеличением степени двигательных нарушений. Это проявляется в уменьшении степени мультифрактальности, возникновении долговременных корреляций и переходах к сильно упорядоченной динамике. В основе механизма уменьшения динамической сложности паттернов произвольных колебаний лежит снижение вклада сильных флуктуаций, сопровождающееся возникновением долговременных корреляций последовательных значений тремора. В связи с тем, что произвольные быстрые колебания руки человека, возникающие при выполнении им задачи по поддержанию изометрического усилия, выполняют задачу управления медленными колебаниями с целью их стабилизации во время слежения человеком за смещением метки на экране монитора [Bedrov, et al., 2007], уменьшение сложности рассмотренных произвольных колебаний означает снижение сложности процесса управления, что может привести к невозможности аккуратного выполнения человеком двигательной задачи. Рассмотренные особенности в изменениях паттернов тремора дают возможность количественно оценить степень двигательных нарушений и могут быть использованы для облегчения дифференциальной диагностики дрожательной формы болезни Паркинсона и эссенциального тремора в сложных клинических случаях.

В результате исследования механизмов изменения динамической сложности паттернов импульсной активности ноцицептивных нейронов при возникновении антиноцицептивного ответа установлено, что в основе изменения этой сложности лежат перестройки во временной организации паттернов за счет бифуркаций стационарных состояний и предельных циклов, приводящих к появлению двух типов пачечной активности. Механизм возникновения обоих типов пачечной активности в условиях блокирования калиевого тока един и связан с прохождением траектории колебаний через бифуркацию Андронова-Хопфа, а окончание активной фазы пачечной активности обусловлено прохождением траектории через седло-узловую бифуркацию предельного цикла. Возникновение антиноцицептивного ответа связано с подавлением пачечной активности, а подавление этой активности анальгезирующим

веществом, коеновой кислотой, являющейся лекарственной субстанцией нового неопиоидного анальгетика «Аноцептина» [Lopatina, Polyakov, 2011; Krylov et al., 2017], происходит за счет модификации исключительно активационной воротной структуры медленных натриевых каналов  $Na_v1.8$ . При этом пачечная активность первого типа подавляется полностью, а второго типа сохраняется в узком диапазоне значений стимула; ритмические колебания и амплитудно-модулированные колебания большой частоты сохраняются. Таким образом, впервые показано, что в основе механизма коррекции повреждающего болевого воздействия лежит молекулярный механизм подавления пачечных разрядов, связанный с модификацией активационной воротной структуры медленных натриевых  $Na_v1.8$  каналов под действием анальгезирующего вещества.

## ВЫВОДЫ

1. При нарушениях функционального состояния мозга в структуре паттернов ЭЭГ происходят изменения, которые отражаются в изменениях значений вейвлетных, мультифрактальных и рекуррентных характеристик паттернов. Это позволяет достоверно различать состояния, предшествующие эпилептическим разрядам, и состояния вне этих разрядов у лиц с парциальной симптоматической эпилепсией, оценивать эффективность психотерапевтического воздействия при болевом синдроме у лиц с тревожно-фобическими расстройствами, определять степень нейрональной возбудимости у лиц с сосудистыми нарушениями.

2. В основе механизмов изменения структуры паттернов ЭЭГ при нарушениях функционального состояния мозга лежат перестройки последовательных значений ЭЭГ, сопровождающиеся увеличением или уменьшением вклада слабых флуктуаций этих значений и приводящие, соответственно, к возрастанию степени коррелированности или антикоррелированности последовательных значений ЭЭГ. Такие перестройки приводят, в первом случае, к значительному росту энергии вейвлетного спектра и повышению степени мультифрактальности паттерна в период, непосредственно предшествующий эпилептическому разряду. Во втором случае, эти перестройки объясняют изменения паттернов ЭЭГ при болевом воздействии у здорового человека и механизм возможной коррекции психогенной боли у лиц с тревожно-фобическими состояниями. При успешной коррекции в процессе психорелаксации у лиц с тревожно-фобическими расстройствами, изменение динамики последовательных значений ЭЭГ связано с переходом к значениям мультифрактальных параметров, характерным для здорового человека.

3. При сосудистой патологии головного мозга или нарушении сердечного ритма структурные перестройки в реактивных паттернах ЭЭГ приводят к изменению количественных показателей реакции усвоения ритма заданной частоты. Повышение этих количественных показателей коррелирует с увеличением степени неустойчивости нейродинамических процессов в результате появления в центральной нервной системе патологического очага возбуждения.

4. Вейвлетные, мультифрактальные и рекуррентные характеристики произвольных колебаний руки, возникающих при выполнении определенной двигательной задачи, могут быть использованы для оценки степени отклонения двигательной функции человека от нормы и достоверного различения двух видов патологического тремора (паркинсонического и эссенциального). Доказано, что при возрастании степени отклонения двигательной функции человека от нормы, уменьшается динамическая сложность этих колебаний. В основе механизма



уменьшения этой сложности лежит снижение вклада сильных флуктуаций, сопровождающееся возникновением долговременных корреляций последовательных значений тремора и переходом к сильно упорядоченной динамике.

5. В основе изменения динамической сложности паттернов импульсной активности ноцицептивных нейронов при повреждающем болевом воздействии лежат структурные перестройки паттернов за счет бифуркаций стационарных состояний и предельных циклов, приводящих к появлению двух типов пачечной активности. Механизм коррекции повреждающего болевого воздействия связан с молекулярным механизмом подавления пачечной активности, а подавление этой активности может быть обеспечено исключительно модификацией активационной воротной структуры медленных натриевых  $Na_v1.8$  каналов под действием анальгезирующего вещества, коеновой кислоты, являющейся лекарственной субстанцией нового неопиоидного анальгетика «Аноцептина».

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных.– М.: Госиздат, 1923.– 244 с.
2. Cannon W.B. The Wisdom of the Body.– New York:W.W. Norton & Company, Inc, 1932.– 333 p.
3. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы.– Л.: Медицина, 1983.– 296 с.
4. West B.J., Golberger A.L. Physiology in fractal dimensions // Am. Sci. – 1987.–V.75.– P. 354–364.
5. Aliev R.R., Panfilov A.V. Modeling of heart excitation patterns caused by a local inhomogeneity// J. Theor. Biol. – 1996.– V.181.– P. 33–40.
6. Ivanov P.C., Amaral L.A., Goldberger A.L., et al. Multifractality in human heartbeat dynamics// Nature.– 1999.– V. 399. – P. 461–465.
7. Scafetta N., Marchi D., West B.J. Understanding the complexity of human gait dynamics// Chaos. – 2009.– V.19.–P. 026108–1–026108–10.
8. Sassi R., Signorini M.G., Cerutti S. Multifractality and heart rate variability// Chaos.–2009.– V.19. –P. 028507–1–028507–5.
9. Kropotov J.D. Functional neuromarkers for psychiatry: applications for diagnosis and treatment.– New York: Academic Press, 2016. – 452 p.
10. Stam C.J. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field// Clinical Neurophysiology.– 2005.–V. 116.– P. 2266–2301.
11. Stam C.J., de Bruin E.A. Scale-free dynamics of global functional connectivity in the human brain// Human Brain Mapp. – 2004.– V. 22.– P. 97 – 109.
12. Hausdorff J.M., Peng C.K., Ladin Z., et al. Is walking a random walk? Evidence for long-range correlations in stride interval of human gait// J.Appl Physiol.– 1995. –V. 78.– P. 349–358.
13. Scafetta N., Moon R.E., West B.J. Fractal response of physiological signals to stress conditions, environmental changes, and neurodegenerative diseases// Complexity.– 2007.– V. 12.– P. 12– 17.
14. Mandelbrot B.B. The Fractal Geometry of Nature.– San Francisco: W.H. Freeman, 1983.– 468p.
15. Krylov B.V., Rogachevsky I.V., Plakhova V.B. Substance with sedative effect// US Patent 8476314 B2.– 2013.
16. Boutros N., Galderisi S., Pogarell O., et.al. Standard Electroencephalography in Clinical Psychiatry: A Practical Handbook.– Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2011.– 190 p.
17. Заболотных В.А., Команцев В.Н., Поворинский А.Г. Основы классической клинической электроэнцефалографии// СПб.: Ясный свет, –2004.– 80с.
18. Elble R. Physiologic and essential tremor // Neurology.–1986.– V. 36.– P. 225–231.

19. McAuley J.H., Marsden C.D. Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control //Brain.– 2000.– V. 123.– P. 1545–1567.
20. Ишинова В.А., Святогор И.А. Цветовое отражение боли у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами // Вестник С.–Пб. гос. Мед. Акад. им Мечникова. СПб. 2009. Т. 31. – С. 198–199.
21. Ishinova V.A., Svyatogor I.A., Reznikova T.N. Features of color reflection in psychogenic pain in patients with somatoform disorders during psychotherapeutic treatment //Spanish J. of Psychology.– 2009.– V.12. – P. 715–724.
22. Mallat S.G. A wavelet tour of signal processing.– San Diego: Academic Press, 1998.– 668 p.
23. Gao J.B., Hu J., Tung W. Facilitating Joint Chaos and Fractal Analysis of Biosignals through Nonlinear Adaptive Filtering// PLoS ONE. –2011.– V. 6.–P.24331–24343.
24. Crowe J.A., Gibson N.M., Woolfson M.S., Somekh M.G. Wavelet transform as a potential tool for ECG analysis and compression// J. Biomedical Scientific Instruments. –1994.– V.30.– P. 63–68.
25. Morlet D., Couderc J.P., Touboul P., Rubel P. Wavelet analysis of high–resolution ECGs in post–infarction patients: role of the basic wavelet and of the analyzed lead// Int.J.Biomed Comput. – 1995.–V. 39.– P. 311–325.
26. Астафьева Н.М. Вейвлет – анализ: основы теории и примеры применения// Успехи физических наук.– 1996.– Т. 166. – С. 1145– 1170.
27. Бойцов С.А., Гришаев С.Л., Солнцев В.Н., Кудрявцев Ю.С. Анализ сигнал–усредненной ЭКГ (по данным вейвлет–преобразования) у здоровых и больных ИБС// Вестник аритмологии. – 2001.– Т. 23. – С. 32–36.
28. Addison P.S. Wavelet transforms and the ECG: a review//Physiol.Meas. – 2005.– V. 26 . –P.155–199.
29. Куклин С.Г., Дзизинский А.А., Титов Ю.М., Темников А.А. Непрерывный вейвлет– анализ новый метод для изучения нестационарных колебаний сердечного ритма// Физиология человека.– 2006.– Т. 32.– С. 132–138.
30. Дремин И.М., Иванов О.В., Нечитайло В.А. Вейвлеты и их использованию// Успехи физических наук.– 2001.– Т.171.– С. 465–501.
31. Senhadji L., Wendling F. Epileptic transient detection: wavelets and time–frequency approaches //Neurophysiol Clin. –2002.– V. 32.– P. 175–192.
32. Короновский А.А. , Храмов А.Е. Непрерывный вейвлет анализ и его применения.– М: Физматлит., 2003.– 176 с.
33. Bosnyakov D., Gabova A., Kuznetsova G., Obukh Y., Midzyanovskaya I., Salonin D., Rijn C.M., Coenen A.M., Tuomisto L., van Luijtelaaar G. Time–frequency analysis of spike–wave discharges using a modified wavelet transform//J. Neurosci. Methods.–2006.–V. 1654.– P. 80–88.

34. Bozhokin S.V., Suvorov N.B. Wavelet analysis of transient processes in EEG photic// Biomed. Electron.– 2008. –V.3.– P. 13–19.
35. Borodina U.V. and Aliev R.R. Wavelet spectra of visual evoked potentials; time course of delta, theta, alpha and beta bands// Neurocomputing. – 2013.– V. 121.– P. 551–555.
36. Алиев Р.Р. Современные математические методы анализа мозговой активности //В сб: Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: материалы Международной конференции/ под ред. Е.Л. Глориозова. –.2015.– С.367–371.
37. Hulata E., Segev R., Shapira Y., Benveniste M., Ben–Jacob E. Detection and sorting of neural spikes using wavelet packets //Phys.Rev.Lett. – 2000.– V. 85.– P. 4637–4610.
38. Anfinogentov V.G., Koronovskii A.A. Hramov A.E. Wavelet analysis and its applications for examination of behaviour of nonlinear dynamical systems of different nature // BRAS: Phys. – 2000.– V. 64.– P. 2383–2389.
39. Hasty J., Collins J.J., Wiesenfeld K., Grigg P. Wavelets of excitability in sensory neurons //J. Neurophysiol.– 2001.–V.86.– P. 2097–2101.
40. Lee D. Analysis of phase–locked oscillations in multi–channel single–unit spike activity with wavelet cross–spectrum //J.Neurosci.Methods.– 2002.– V.115.– P. 67–75.
41. Kim K.H., Kim S.J. A wavelet–based method for action potential detection from extracellular neural signal recording with low signal–to–noise ratio// IEEE Trans Biomed Eng. –2003.– V.50.– P. 999–1011.
42. Laubach M. Wavelet–based processing of neuronal spike trains prior to discriminant analysis //J. Neurosci. Methods. –2004.– V.134.– P.159–168.
43. Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Brazhe N.A., Brazhe A.R., Erokhova L.A., Maksimov G.V., Mosekilde E. Interference microscopy under double–wavelet analysis: a new approach to studying cell dynamics //Phys. Rev. Lett.– 2005.– V. 94.– P. 218103–1–218103–5.
44. Brazhe A.R., Maksimov G.V. Self–organized critical gating of ion channels: On the origin of long–term memory in dwell time series// Chaos. – 2006.– V.16.– P. 33129 – 33135.
45. Percival D.B., Walden A.T. Wavelet methods for time series analysis.– Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000.– 620 p.
46. Добеши И. Десять лекций по вейвлетам.– Ижевск: НИЦ Регулярная и стохастическая динамика, 2001.– 115 с.
47. Смоленцев Н.К. Основы теории вейвлетов. Вейвлеты в Matlab.– Москва: ДМК Пресс, 2005.–301с.
48. Блаттер К. Вейвлет–анализ. Основы теории.– Москва: Техносфера, 2006.–280 с.
49. Мусалимов В.М., Дик О.Е., Тюрин А.Е. Параметры действия энергетического спектра вейвлет–преобразований //Известия вузов. Приборостроение.– 2009.– Т. 52.– С.10–15.

50. Grossmann A., Morlet J. Decomposition of Hardy functions into square integrable wavelets of constant shape// S.I.A.M. J. of Math. Anal. –1984.– V. 15.–P. 723–736.
51. Chui C. K. An Introduction to Wavelet.– New York: Academic Press, 1992.– 366 p.
52. Pavlov N., Tupitsyn A.N., Legros A., et al. Using wavelet analysis to detect the influence of low frequency magnetic fields on human physiological tremor// Physiological measurement. – 2007.– V.28.– P. 321–333.
53. Mouraux G., Iannetti D. Across-trial averaging of event-related EEG responses and beyond// Magnetic resonance imaging. –2008.– V.26 – P. 1041–1054.
54. Allen J.B. Short Time Spectral Analysis, Synthesis, and Modification by Discrete Fourier Transform //IEEE Transactions on Acoustics, Speech, and Signal Processing. – 1977.– V. 25.– P.235–238.
55. Maraun D., Kurths J. Cross wavelet analysis: significance testing and pitfalls// Nonlinear Processes in Geophysics.– 2004.– V. 11.– P. 505–514.
56. Grinsted A., Moor J.C., Jevrejeva S. Application of the cross wavelet transform and wavelet coherence to geophysical timeseries// Nonlinear processes in geophysics.– 2004.– V. 11. P.561–566.
57. Xu Y., Ma Q.DY., Schmitt D.T., et. al.. Effects of coarse-graining on the scaling behavior of long-range correlated and anti-correlated signals// Physica A.– 2011.– V. 390.– P. 4057–4072.
58. Lowen S.B., Liebovitch L.S., White J.A. Fractal ion-channel behavior generates fractal firing patterns in neuronal models //Phys.Rev.E. –1999. V.59.– P. 5970–5980.
59. Varanda W.A., Liebovitch I.S., Figueroa J.N., Nogueira R.A.. Hurst analysis applied to the study of single calcium – activated potassium channel kinetics// J. Theor. Biol. – 2000.– V. 206. –P. 343–354.
60. Doyle D.A. Structural changes during ion channel gating// Trends Neurosci. –2004.– V. 27.– P. 298–302.
61. Казаченко В.Н., Кочетков К.В., Асташев М.Е., Гриневич А. А. Фрактальные свойства воротного механизма потенциалозависимых К<sup>+</sup> –каналов в нейронах *Lymnaea stagnalis*// Биофизика. –2004. – V.49.– P.852–865.
62. Blesic S., Stratimirovic D., Milosevic S., Ljubisavljevic M. Detecting long-range correlations in time series of dorsal horn neuron discharges// Ann N Y Acad Sci. –2005. V. 1048.– P. 385–391.
63. Rasouli M. Rasouli, F.A. Lenz, L. Verhagen, Borrett D.S. Fractal characteristics of human Parkinsonian neuronal spike trains// Neuroscience. –2006.– V.139.– P. 1153–1158.
64. Svozil K., Felix D., Ehrenberger K. Multiple-channel fractal information coding of mammalian nerve signals// Biochem Biophys Res Commun. – 1994.– V.199.–P. 911–915.

65. Liebovitch L.S., Todorov A.T. Using fractals and nonlinear dynamics to determine the physical properties of ion channel proteins // *Crit Rev Neurobiol.*–1996.– V.10.– P.169–187.
66. Казаченко В.Н., Кочетков К.В. Макси–Ca<sup>2+</sup> –активируемые K<sup>+</sup> –каналы: структура и воротный механизм// *Биологические мембраны.* –2003.– Т. 20.– С.99–120.
67. Браже А.Р., Асташев М.Е., Максимов Г.В., Казаченко В. ., Рубин А.Б. Расчет локальных показателей Хёрста в последовательностях времен жизни Ca<sup>2+</sup> –активируемых K<sup>+</sup> каналов// *Биофизика.* –2004.– Т. 49.– С. 1075–1083.
68. Павлов, А.Н., Анищенко, В.С. Мультифрактальный анализ сложных сигналов// *Успехи физических наук.* –2007.– Т.177. – С.859.
69. Peng C.K., Havlin S., Stanley H.E., Goldberger A.L. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series // *Chaos.* –1995– V. 5.– P.8.2– 87.
70. Muzy J.F., Bacry E., Arneodo A. Multifractal formalism for fractal signals: the structure–function approach versus the wavelet–transform modulus–maxima method// *Phys. Rev. E.* –1993.– V. 47.– P. 875–884.
71. Arneodo, E. Bacry, J.F. Muzy, The thermodynamics of fractals revisited with wavelets// *Physica A.* – 1995.– V. 213 . – P. 232– 275.
72. Kantelhardt J.W., Zschiegner S.A., Koscielny–Bunde E., et. al. Multifractal detrended fluctuation analysis of nonstationary time series// *Physica A*– 2002.– V. 316.– P. 87–114.
73. Yamamoto M. Fluctuations observed in biological time series signals and their functional significance// *Front.Med.Biol.Eng .* –1991.– V. 3.– P. 135–137.
74. Whitcher B., Jensen M. J. Wavelet estimation of a local long–term memory parameter // *Exploration Geophysics.* –2000.– V. 31.– P. 94–103.
75. Marwan N., Romano M.C., Thiel M., et. al. Recurrence plots for the analysis of complex systems// *Physics Reports.*– 2007.– V. 438.– P. 237 – 329.
76. Ngamga E.J., Nandi A., Ramaswamy R., et. al., Distinguishing dynamics using recurrence–time statistics// *Phys. Rev. E.*– 2007.– V.75 – P. 36222 – 36345.
77. Gao J.B. Recurrence time statistics for chaotic systems and their applications// *Phys. Rev. Lett.*– 1999.– V.83. – P. 3178 – 3181.
78. Takens F. Detecting strange attractors in turbulence// In: *Dynamical Systems and Turbulence, Lecture Notes in Mathematics / D. Rand, L.S. Young, eds./ Berlin: Springer, 1981.– V.898.–P. 366 – 381.*
79. Little M.A., McSharry P.E., Roberts S.J., et al. Exploiting nonlinear recurrence and fractal scaling properties for voice disorder detection// *BioMedical Engineering OnLine.* – 2007.– V.6.– doi:10.1186/1475–925X–6–23.

80. Romano M.C., Thiel M., Kurths J., Bloh W. Multivariate recurrence plots// *Physics Letters A.*– 2004.– V. 330.– P. 214–223.
81. Lathrop D.P., Kostelich E.J. Characterization of an experimental strange attractor by periodic orbits// *Phys. Rev. A.*– 1989.– V. 40. – P. 4028 – 4031.
82. Dhamala M., Lai Y.–C., Kostelich E.J. Detecting unstable periodic orbits from transient chaotic time series// *Phys. Rev. E.* – 2000.– V.61. – P. 6485 – 6489.
83. Bradley E., Mantilla R. Recurrence plots and unstable periodic orbits// *Chaos.*– 2002.– V.12.– P. 596 – 600.
84. Theiler J., Eubank S., Longtin A., et al. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data// *Physica D.*– 1992.– V. 58.– P. 77 – 94.
85. Bevington P.R., Robinson D.K. *Data reduction and error analysis for the physical science.*– New York,: McGrawHill Higher Education, 2003.– 338 p.
86. Kennel M.B., Brown R., Abarbanel H.D. Determining embedding dimension for phase–space reconstruction using a geometrical construction. *Phys. Rev. A.* – 1992.– V.45.– P. 3403 – 3411.
87. Kuznetsov Y.A. *Elements of Applied Bifurcation Theory.*– Berlin: Springer, 1998.– 632 p.
88. Fukai H., Doi S., Nomura T., Sato S. Hopf bifurcations in multiple parameter space of the Hodgkin–Huxley equations. Global organization of bistable periodic solutions// *Biol.Cybern.* – 2000.– V.82.– P. 215–222.
89. Chizhov A.V., Rodrigues S., Terry J.R. A comparative analysis of a firing–rate model and a conductance–based neural population model//*Physics Letters A.*– 2007.– V.369.– P. 31–36.
90. Smirnova E.Y., Zefirov A.V., Amakhin D.V., Chizhov A.V. Effect of Persistent Sodium Current on Neuronal Activity// In: Kryzhanovsky B., Dunin–Barkowski W., Redko V. (eds.) *Advances in Neural Computation, Machine Learning and Cognitive Research: Selected Papers from the XIX International Conference on Neuroinformatics, October 2–6, 2017, Moscow/* Berlin: Springer, 2018.– V.736. – P.193–199.
91. Seydel R. *Practical Bifurcation and Stability Analysis.*– Berlin: Springer, 2010.– 477 p.
92. Анищенко В.С., Вадивасова Т.Е. *Лекции по нелинейной динамике.*– Москва, Ижевск: НИЦ Регулярная и хаотическая динамика, 2011. –516 с.
93. Kovalsky Y., Amir R., Devor M. Simulation in sensory neurons reveals a key role for delayed Na current in subthreshold oscillations and ectopic discharge: implications for neuropathic pain// *J. Neurophysiology.* – 2009.– V.102.– P.1430–1442.
94. Elliott A.A., Elliott J.R. Characterization of TTX–sensitive and TTX–resistant sodium currents in small cells from adult rat dorsal root ganglia // *J. Physiol. (Lond.)*– 1993.–V. 463.– P. 39–56.
95. Hamill O.P., Marty A., Neher E. Improved patch techniques for high resolution current recording from cell–free membrane patches // *Pflug. Arch.*– 1981.– V. 391.– P. 85–100.

96. Kostyuk P.G., Veselovsky N.S., Tsyndrenko A.Y. Ionic currents in the somatic membrane of rat dorsal root ganglion neurons // *Neuroscience*. –1981.– V. 6. –P. 2423–2430.
97. Линник Ю.В. Метод наименьших квадратов и основы математико–статистической теории обработки наблюдений.– М.: Физматлит, 1962.– 333 с.
98. Гилл Ф., Мюррей У., Райт М. Практическая оптимизация.– М.: Мир, 1985.– 589 с.
99. Дик О.Е., Шелых Т.Н., Плахова В.Б., Ноздрачев А.Д. и др., Коменовая кислота снижает частоту повторных ответов мембраны ноцицептивного нейрона// Доклады Академии наук.– 2015а.– Т.462.– С. 1–3.
- 100.Hodgkin A.L., Huxley A.F. The dual effect of membrane potential of sodium conductance in the giant axon of *Loligo* // *J. Physiol.*– 1952.– V.116.– P.497–506.
- 101.Дик О.Е., Шелых Т.Н., Плахова В.Б., Ноздрачев А.Д. и др. Применение бифуркационного анализа для определения механизма кодирования ноцицептивных сигналов// *Ж. Тех. Физики*.– 2015б.– Т. 85.– С. 131–134.
- 102.Bedrov Y.A., Akoev G.N., Dick O.E. Partition of the Hodgkin–Huxley type model parameter space into the regions of qualitatively different solutions// *Biological Cybernetics*. – 1992.– V. 66.– P. 413–418.
- 103.Chizhov A.V. Conductance–based refractory density model of primary visual cortex// *J. Comp. Neuroscience*. 2014.– V.36.– P. 297–319.
- 104.Dick O.E., Bedrov Y.A., Akoev G.N., Kniffki, K.–D. An application of the bifurcation analysis for determining the conditions for the bursting emergence in the stomatogastric ganglion neuron model// *Proc. EUROSIM' 95 Congress, Austria, Vienna, September – 1995*. P. 45–49.
- 105.Ermentrout B. Simulating, analyzing and animating dynamical to XPPAUT for researchers and students.– Philadelphia: Society for industrial and applied mathematics, 2000. – 290 p.
- 106.Dhooge A., Govaerts W., Kuznetsov Y.A., et al. MatCont and CL\_Matcont Continuation toolboxes in MATLAB.– Utrecht, Netherlands: Utrecht Univ., 2006.– 101 p.
- 107.Doedel E.J. and Oldeman B.E. AUTO97: Continuation and bifurcation software for ordinary differential equations.– Montreal, Canada: Concordia University, 2012.– 158 p.
- 108.Bedrov Y.A., Akoev G.N., Dick O.E. Functional states of the neuronal membrane: mathematical modelling//*Proc. first World Congress on Computational Medicine, Public Health, and Biotechnology, USA, July 1995.– 1995.– P. 78–93.*
- 109.Bedrov Y.A., Dick O.E., Nozdrachev A.D., Akoev G.N. Method for constructing the boundary of the bursting oscillations region in the neuron model//*Biological Cyber.*– 2000.– V. 82. – P. 493–497.
- 110.Guckenheimer J., Harris–Warrick R.M., Peck J., et al. Bifurcation, bursting and spike frequency adaptation // *J.Comp.Neurosci.*– 1997.– V. 4. – P.257–277.



111. Rinzel, J., Lee, Y.S.: On Different Mechanisms for Membrane Potential Bursting// In: Othmer, H.G. (ed.): *Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry. Lecture Notes in Biomathematics*. New York: Springer, 1986.– V. 66.– P. 19–33.
112. Guckenheimer J. and Holmes D. *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields*.– New York: Springer, 1983.– 462 p.
113. Nurujjaman M., Narayanan R., Sekar Iyengar A.N. Comparative study of nonlinear properties of EEG signals of normal persons and epileptic patients// *Nonlinear Biomedical Physics*.– 2009.– V.3.– P. 6–12.
114. Watters P.A., Martin F. A method for estimating long-range power law correlations from the electroencephalogram// *Biol.Psychol.*– 2004.– V. 66.– P. 79—89.
115. Acharya U.R., Faust O., Kannathal N., et al. Nonlinear analysis of EEG signals at various sleep stages // *Comput.Methods Programs Biomed.* – 2005.– V.80.– P. 37—45.
116. Natarajan K., Acharya R., Alias F., et al., Nonlinear analysis of EEG signals at different mental states// *BioMedical Engineering*.– 2004.– V. 3.– P.7–18.
117. Natarajan K., Acharya R., Lim C., et al. Characterization of EEG – A comparative study.// *Comp. Methods and Programs in Biomedicine.* – 2005.–V.80.– P. 17–23.
118. Indiradev K.P., Elias E., Sathidevi P.S. Complexity analysis of electroencephalogram records of epileptic patients using Hurst exponent International// *J. Medical Engineering and Informatics.* – 2009.– V.1.– P.368–380.
119. Polychronaki G.E., Ktonas P.Y., Gatzonis S., et al. Comparison of fractal dimension estimation algorithms for epileptic seizure onset detection// *J.Neural Engineering.* – 2010.– V.7.– P.60–78.
120. Popivanov D., Stomonyakov V., Minchev Z., et al. Multifractality of decomposed EEG during imaginary and real visual-motor tracking// *Biological Cybernetics*.– 2006.– V. 94.– P. 149–156.
121. Cardo R., Corvalánz A., Figliolay A., et al. Wavelet Leaders versus Multifractal Detrended Fluctuation Analysis in EEG time series// *Proc. XII Reunión de Trabajo en Procesamiento de la Información y Control*, 16 al 18 de octubre de 2007.– P.301–307.
122. Bullmore E., Barnes A., Bassett D.S., et al. Generic aspects of complexity in brain imaging data and other biological systems// *NeuroImage*.– 2009.– V. 47.– P.1125–1134.
123. Wink A.M., Bullmore E., Barnes A., et al. Monofractal and multifractal dynamics of low frequency endogenous brain oscillations in functional MRI// *Human Brain Mapping*.– 2008.– V. 29.– P. 791–801.
124. Qianli M.A., Xinba N., Jun W., et al. A new measure to characterize multifractality of sleep electroencephalogram// *Chinese Science Bulletin*.– 2006.– V. 51.– P. 3059—3064.
125. Song I.H., Lee D.S. Fluctuation Dynamics in Electroencephalogram Time Series// *J. Mira, J.R. Alvarez (Eds.)/ Berlin: Springer, 2005.* –P. 281–304.

126. Duffy F., Hughes J. Miranda F., Bemard P., Cook P. Status of Quantitative EEG in Clinical Practic// Clinical electroencephalog.– 1994.– V.25.– P.6– 22.
127. Раевский В. В. Формирование разряда спайк–волна: генетические и эпигенетические факторы /ред. В. В. Раевский// Материалы конференции с межд.участием, Ин–т высш. нервной деятельности и нейрофизиологии РАН Москва.– 2010.– 39 с.
128. Гриндель О.М., Сазонова О.Б. Введение в клиническую ЭЭГ// В кн.: Нейрофизиологические исследования в клинике / М.: АНТИДОР.– 2001.–С. 13–16.
129. Kropotov Ju.D. Quantitative EEG, event–related potentials and neurotherapy.– Amsterdam: Elsevier, 2009.– 601 p.
130. Kropotov Yu.D., Ponomarev V.A. Differentiation of neuronal operations in latent components of event–related potentials in delayed match–to–sample tasks// Psychophysiology.– 2015.– Т. 52.– P. 826–838.
131. Sitnikova E., Rutsikova E.M., Raevsky V.V. Reduction of epileptic spike–wave activity in wag/rij rats fostered by wistar dams// Brain Research. –2015.–Т. 1594.– P. 305–309.
132. Sitnikova E., Rutsikova E.M., Raevsky V.V. Maternal care affects EEG properties of spike–wave seizures (including pre– and post ictal periods) in adult WAG/Rij rats with genetic predisposition to absence epilepsy// Brain Research Bulletin.– 2016.– V.127.– P.84–91.
133. Grin–Yatsenko V.A., Ponomarev V.A., Pronina M.V., Polyakov Yu.I., Plotnikova I.V., Kropotov Ju.D. Local and widely distributed EEG activity in schizophrenia with prevalence of negative symptoms// Clinical EEG and neuroscience .– 2017.– Т. 48.– P. 307–315.
134. Зимкина А.М. Электрофизиологические показатели функционального состояния головного и спинного мозга в норме и при патологии ЦНС// В кн. Нейрофизиологические исследования в экспертизе трудоспособности/ Л.: Медицина.– 1978.– С. 51–110.
135. Данилова Н.Н. Психологическая диагностика функциональных состояний.– М.: Изд–во МГУ, 1992.–192 с.
136. Илюхина В.А. Социально–биологические факторы снижения уровня здоровья, психологической и физической толерантности современного человека// В кн. Международная академия/ С–Пб, 2005.– С.289–294.
137. Le van Quyen M., Martinerie J., Navarro V., et al. Characterizing neurodynamic changes before seizures// J.Clin.Neurophysiol.– 2001a.– V.18.– P.191–208.
138. Litt B., Echaz J. Prediction of epileptic seizures// Lancet Neurol.– 2002.– V.1.– P. 22–30.
139. Litt B., Lehnertz K. Seizure prediction and the pre seizure period// Curr.Opin.Neurol.– 2002.– V.15.– P.173–177.
140. Lehnertz K., Andrzejak R.G., Arnhold J., et al. Nonlinear EEG analysis in epilepsy// J.Clin. Neurophysiol.– 2001.– V.18.– P.209–222.

141. Lehnertz K., Mormann F., Kreuz T., et al. Seizure prediction by nonlinear analysis// *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*– 2003. –V.22.– P.57–63.
142. Iasemidis LD. Epileptic seizure prediction and control// *IEEE Trans. Biomed Eng.*– 2003.– V.50.– P.549–558.
143. Latka M., Was Z., Kozik A., West J. Wavelet analysis of epileptic spikes// *Phys. Rev. E.*– 2003.– V. 67.– P. 052902– 052906.
144. Rosso O.A., Blanco S., Rabinowicz A. Wavelet analysis of generalized tonic–clonic epileptic seizures // *Signal Processing.*– 2003.– V. 83.– P. 1275– 1289.
145. Le van Quyen M., Soss J., Navarro V., et al. Preictal state identification by synchronization changes in long–term intracranial EEG recordings// *Clin. Neurophysiol.*– 2005.– V.116.– P. 559–68.
146. Sitnikova E., Hramov A.E., Koronovskii A.A., Luijtelaar E.L. Sleep spindles and spike–wave discharges in EEG: their generic features, similarities and distinctions disclosed with Fourier transform and continuous wavelet analysis// *J. Neurosci. Methods.*– 2009.– V. 180 .– P. 304.–316.
147. Le van Quyen M., Martinerie J., Navarro V. et al. Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings// *Lancet.*– 2001b.– V.357.– P.183–188.
148. Le van Quyen M., Navarro V., Martinerie J., et al. Toward a neurodynamical understanding of ictogenesis// *Epilepsia.*– 2003.– V.44.– P.30–43.
149. Lehnertz K., Elger C.E. Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity// *Phys. Rev. Lett.*– 1998.– V.80.– P.5019–5022.
150. Van Dronghen W., Nayak S., Frim D.M., et al. Seizure anticipation in pediatric epilepsy: use of Kolmogorov entropy// *Pediatr. Neurol.* –2003.– V.29.– P.207–213.
151. Mormann F., Kreuz Th., Rieke Ch., Andrzejak R.G., Kraskov A., David P., Elger Ch.E., Lehnertz K. On the predictability of epileptic seizures // *Clin. Neurophysiol.*– 2005.– V.116. – P.569–97.
152. Andrzejak R.G., Mormann F., Kreuz Th., Rieke Ch., Kraskov A., Elger Ch.E., Lehnertz K. Testing the null hypothesis of the non–existence of a preseizure state// *Phys. Rev. E.*– 2003.– V.67.– P.010901–010905.
153. Kreuz T., Andrzejak R.G., Mormann F., Kraskov A., Stogbauer H., Elger C.E., Lehnertz K., Grassber P. Measure profile surrogates: a method to validate the performance of epileptic seizure prediction algorithm// *Phys. Rev. E.*– 2004.– V.69.– P.061915–061924.
154. Карвасарский В.Д. Психотерапия / ред. Б. Д. Карвасарский// Учеб–ник для студентов медицинских вузов и врачей общей практики.– СПб.: Питер, 2002. – 672 с.
155. Святогор, И.А. Классификация ЭЭГ паттернов и их нейрофизиологическая интерпретация при дезадаптационных расстройствах// *Биологич. Обратная Связь.*– 2000.– V.3. С.10–19.

156. Bass C., Pevele R., House A. Somatoform disorders: severe psychiatric illnesses neglected by psychiatrists// *British J. of Psychiatry*– 2001.– V.179.– С. 11–14.
157. Серов Н.В. Световая терапия. Смысл и значение цвета информация–цвет–интеллект.– СПб.: Речь – 2002.– 160с.
158. Жирмунская Е.А. В поисках объяснения феноменов ЭЭГ.– М.: Медицина– 1996.–118 с.
159. Дубикайтис Ю.А., Дубикайтис В.В. Очерки клинической электроэнцефалографии.– С–Пб: 2003.– 185 с.
160. Кропотов Ю.Д., Пронина М.В., Поляков Ю.И., Пономарев В.А. Функциональные биомаркеры в диагностике психических заболеваний: когнитивные вызванные потенциалы// *Физиология человека.* –2013.– Т. 39.– С. 14.– 25.
161. Гусельников В.И., Изнак А.Ф., Ритмическая активность в сенсорных система.– М.: Изд–во Моск. ун–та, 1983.– 214 с.
162. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая энцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга).– Таганрог: изд–во ТРТУ. 2000.– 636 с.
163. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Акоев И.Г. Резонансные ЭЭГ – реакции при ритмических световых воздействиях разной интенсивности и частоты// *Ж. ВНД.* –2001. Т.51.– С. 17–.23.
164. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Матрусов С.Г., Семенов, В.С. Соин А.Г., Использование сигналов обратной связи от эндогенных ритмов пациента для нелекарственной коррекции функциональных расстройств// *Ж. Успехи физиол. Наук.*– 2006.– Т.37.– С.82– 93.
165. Chatrian G.E., Bergamini L., Dondey M., Klass D.W. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers//*Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.*– 1974.– V.37.– P. 538–548.
166. Tyler C.W., Apkarian P., Nakayama K. Multiple spatial–frequency tuning of electrical responses from human visual cortex// *Experimental Brain Research.* – 1978.– V.33.– P. 535–550.
167. Поворинский А.Г., Заболотных В.А. Пособие по клинической энцефалографии.– Л.: Наука, 1987.– 64 с.
168. Fedotchev A.I., Bondar A.T., Akoev I.G. Dynamic characteristics of the human resonance EEG responses to rhythmic photostimulation// *Human Physiology.*– 2000.– V. 26.– P. 64–72.
169. Святогор И.А., Гусева Н.Л. ЭЭГ–реакция усвоения ритма в норме и при нарушении функционального состояния центральной нервной системы//*Вестник клинической нейрофизиологии.*– 2014.– Т.1.– С.13–19.
170. Jin Y., Castellanos A., Solis E. R., Potkin S. G. EEG resonant responses in schizophrenia: a photic driving study with improved harmonic resolution// *Schizophrenia Research.*– 2000.– V. 44.– P. 213–220.

171. Siniatchkin M., Groppa S., Jerosch B., et al. Spreading photoparoxysmal EEG response is associated with an abnormal cortical excitability pattern// *Brain*.– 2007.– V.130.– P. 78–87.
172. Coull M., Pedley T.A. Intermittent photic stimulation. Clinical usefulness of non-convulsive responses// *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*.– 1978.– V. 44.– P. 353–363.
173. Beydoun S. H., Schechter W., Nasreddine I. Responses to photic stimulation in patients with occipital spikes// *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*.– 1998.– V.107.– P.13–17.
174. Aydin–Abidin S., Moliadze V., Eysel U.T., et al. Effects of repetitive TMS on visually evoked potentials and EEG in the anaesthetized cat, dependence on stimulus frequency and train duration// *J. Physiology*.– 2006.– V. 574.– P. 443–455.
175. Fitzgerald P.B., Fountain S., Hoy K., et al. A comparative study of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor cortical excitability// *J. Neurosci. Methods*. –2007.– V.165.– P. 265– 269.
176. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Ларионова А.В., Пивоварова О.В., Информационно–вычислительные технологии в познании механизмов деятельности мозга: как нервная система реагирует на поличастотную стимуляцию// *Биомедицинская химия*.– 2004. –Т.50.– С.188.
177. Lloyd–Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study//*Circulation*.– 2004.– V.110.– P.1042–1046.
178. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Silbershatz H., Kannel W.B., Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study// *Circulation*.– 1998.– V.98.– P. 946–952.
179. Wattigney W.A., Mensah G.A., Croft J.B. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980–1998//*Am. J. Epidemiol.* –2002.– V. 155.– P. 819–826.
180. Narumiya T., Sakamaki T., Sato Y., et al. Relationship between left atrial appendage function and left atrial thrombus in patients with nonvalvular chronic atrial fibrillation and atrial flutter // *Circulation Journal*.– 2003.– V. 67.– P. 68–72.
181. Heeringa J., van der Kuip Deirdre A. M., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study// *Eur. Heart J.*– 2006.– V. 27.– P.949–953.
182. Kilander L., Andrén B., Nyman H., et al. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross–sectional study in elderly men//*Stroke*. –1998.– V.29.– P.1816–1820.
183. Mead G.E., Keir S. Association between cognitive impairment and atrial fibrillation: a systematic review// *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*– 2005.– V. 10.– P. 35–43.
184. Mielke M.M., Rosenberg P.B., Tschanz J., et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease// *Neurology*. – 2007.– V. 69. – P.1850–1858.

185. Park H., Hildreth A., Thomson R., et al. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study // *Age Ageing*. – 2007. – V.36. – P.157–163.
186. Santangeli P., Di Biase L., Bai Rong, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis // *Heart Rhythm*. – 2012. – V.9. – P.1761–1768.
187. Knecht S., Oelschläger C., Duning T., et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy // *Eur. Heart J.* – 2008. – V. 29. – P.2125–2132.
188. Udompanich S., Lip G. Y. H., Apostolakis S., et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review // *QJM*. – 2013. – V.106. – P.795–802.
189. Drake J.M.E., Shy K.E., Liss L. Quantitation of photic driving in dementia with normal EEG // *Clinical Electroencephalography*. – 1989. – V. 20. – P. 153–155.
190. Kwok C.S., Loke Y.K., Hale R., et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis // *Neurology*. – 2011. – V.76. – P.914–922.
191. Dick O.E., Mochovikova I.A. Multifractal and wavelet analysis of epileptic seizures // *Chaos Theory: Modeling, Simulation and Applications, Selected Papers from the 3rd Chaotic Modeling and Simulation International Conference*, C.H. Skiadas, I. Dimotikalis and C. Skiadas (Eds)– World Scientific Publishing. – 2001. – P.159–166.
192. Dick O.E., Svyatogor I.A. Potentialities of the wavelet and multifractal techniques to evaluate changes in the functional state of the human brain // *Neurocomputing*. – 2012. – V. 82. – P. 207–215.
193. Devinsky O. Clinical and electrographic features of simple partial seizures // *Neurology*. – 1988. – V. 38. – P.1347–1352.
194. Sitnikova E., Hramov A.E., Koronovskii A.A., Luijtelaar E.L. Sleep spindles and spike-wave discharges in EEG: their generic features, similarities and distinctions disclosed with Fourier transform and continuous wavelet analysis // *J. Neurosci. Methods*. – 2009. – V. 180. – P. 304
195. Ситникова Е.Ю., Короновский А.А., Храмов А.Е. Анализ эпилептической активности мозга при абсанс эпилепсии: прикладные аспекты нелинейной динамики // *Изв. вузов ПНД*. – 2011. – Т. 19. – С. 173–182.
196. Hramov A.E., Koronovsky A.A., Makarov V.A., Pavlov A.N., Sitnikova E. Wavelets in neuroscience. Springer Series in Synergetics– Berlin: Springer, 2015. – 314 p.
197. Dick O.E. Multifractal analysis of the psychorelaxation efficiency for the healthy and pathological human brain // *Proc. 4th Chaotic Modeling and Simulation International Conference*, 31 May – 3 June 2011– Agios Nikolas, Crete Greece. – P.81–88.

198. Дик О.Е., Святогор И.А., Ишинова В.А., Ноздрачев А.Д. Фрактальные характеристики функционального состояния мозга у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами// Физиология человека.– 2012.– V. 38.– P. 30–36.
199. Schultz J. The Autogenic Training.– Stuttgart: Georg. Thieme. –1973. 231 p/
200. Луговая А.М. Способ коррекции психоэмоционального состояния по методу А.М. Луговой// Патент РФ N 2313282. – 2007.– 22 с.
201. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2-х т. — Т. 1 / ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман//М.: Медицина.– 2001. — 744 с.
202. Dick O.E. Wavelet analysis of the human brain lability to reproduce the external rhythm// J. Chaotic Modeling and Simulation.– 2013.– V.3.– P. 387–394.
203. Dick O.E., Svyatogor I.A. Wavelet and multifractal estimation of the intermittent photic stimulation response in the electroencephalogram of patients with dyscirculatory encephalopathy// Neurocomputing.– 2015.– V.165.– P.361–374.
204. Святогор И.А., Дик О.Е., Ноздрачев А.Д., Гусева Н.Л. Анализ изменений ЭЭГ-паттернов в ответ на ритмическую фотостимуляцию при различных нарушениях функционального состояния ЦНС// Физиология человека.– 2015.– Т.41.– С. 41–49.
205. Дик О.Е. Вейвлет и мультифрактальный анализ реакции мозга человека на ритмическую фотостимуляцию при сосудистой патологии// XVIII Всероссийская научно-техническая конференция с международным участием Нейроинформатика–2016, 25–29 апреля 2016 НИЯУ МИФИ: Сб. научных трудов. В 3-х частях. Ч. 3. М.: НИЯУ МИФИ.– 2016.– С. 12–20.
206. Gates D.H., Dingwell J.B. Peripheral neuropathy does not alter the fractal dynamics of stride intervals of gait//J.Appl. Physiology.– 2007.– V. 102.– P. 965–971.
207. Божокин С.В. Вейвлет-анализ динамики усвоения и забывания ритмов фотостимуляции для нестационарной электроэнцефалограммы// Ж. Тех. Физики.– 2010.– Т. 80.– С. 16–25.
208. Святогор И.А., Моховикова И.А., Бекшаев С.С., Ноздрачев А.Д. Оценка нейрофизиологических механизмов дезадаптационных расстройств по паттернам ЭЭГ// Ж. ВНД.– 2005.– Т.55 .– С.164–174.
209. Русинов В.С., Гриндель О.М., Болдырева Г.Н., Вакар Е.М. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ.– М.: Медицина, 1987.– 25 с
210. Kooi K. A., Tucker R. P., Marshall R. E. Fundamentals of Electroencephalography.– Hagerstown, USA: Harper and Row, 1978. – 249 p.
211. Святогор И.А., Моховикова И.А., Никитина С.Б., Особенности взаимодействия нейрофизиологических факторов в процессе биоуправления потенциалами мозга у больных с психосоматическими расстройствами// Экология человека.– 1994.– Т.1.– С.37–43.

212. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы.– М.: Медицина,– 1997.– 351с.
213. Dick O.E. Nonlinear dynamics of reactive EEG patterns under cerebrovascular and cardiovascular distortions// Proc. 10th Chaotic Modeling and Simulation International Conference, 30 May – 2 June 2017.– Barcelona, Spain.– P.177–187.
214. Ишинова В.А, Сердюков С.В., Гусева Н.Л., Святогор И.А Использование психофизиологической саморегуляции в комплексе реабилитационных мероприятий для больных ишемической болезнью сердца и соматоформными расстройствами// Медико–социальная экспертиза и реабилитации.– 2013.– Т3. – С. 14–18.
215. Аланичев А.Е., Гришаев С.Л., Черкашин Д.В., Святогор И.А. и др. Исследование функционального состояния центральной нервной системы по паттернам электроэнцефалограммы у больных с фибрилляцией предсердий// Вестник военно–медицинской академии.– 2015.– Т. 51.– С. 62–66.
216. Святогор И.А., Гусева Н.Л., Софронов Г.А., Аланичев А.Е. и др. Оценка функционального состояния центральной нервной системы у пациентов с фибрилляцией предсердий по фоновым и реактивным паттернам ЭЭГ// Медицинский академический журнал.–2015.– Т. 15.– С. 39–45.
217. Жирмунская Е.А Клиническая электроэнцефалография.– М.: МЭЙБИ, 1991.– 77 с.
218. Rangaprakash D., Pradhan N. Study of phase synchronization in multichannel seizure EEG using nonlinear recurrence measure// Bioledical Signal Processing and Control.– 2014.– V.11.– P. 114–112.
219. Marwan N., Wessel N., Meyerfeldt U., et al., Recurrence plot based measures of complexity and its application to heart rate variability data// Physical Review E.– 2002.– V. 66.– P. 26702–26710.
220. Marsden C.D. Origins of normal and pathological tremor// In: Movement disorders: tremor/ London: MacMillan Press, 1984.– P. 37–84.
221. Vallbo A.B., Wessberg J. Organization of motor output in slow finger movements in man // J. Physiol.– 1993.–V. 469.– P. 673–691.
222. Farmer S.F., Swash M., Ingram D.A., Stephens J.A. Changes in motor unit synchronization following central nervous lesions in man // J. Physiol.– 1993.– V. 463.– P. 83–105.
223. Grillner S. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks// Nature Rev. Neurosci.– 2003.–V. 4.– P. 573–586.
224. McAuley J.H., Rothwell J.C., Marsden C.D. Frequency peaks of tremor, muscle vibration and electromyographic activity at 10 Hz, 20 Hz and 40 Hz during human finger muscle contraction may reflect rhythmicities of central neural firing // Exp. Brain Res.– 1997.– V. 114.– P. 525–521.



225. Van Galen G.P., Van Doorn R.R., Schomaker L.R. Effects of motor programming on the power spectral density function of finger and wrist movements // *J. Exper. Psychol.*– 1990.– V. 16.– P.755–765.
226. Orizio C., Perini R., Diemont B. et al. Spectral analysis of muscular sound during isometric contraction of biceps brachii // *J. Appl. Physiol.*– 1990.– V. 68.– P. 508–512.
227. Nini A., Feingold A., Slovlin H., Bergman H. Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase\_locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism // *J. Neurophys.* –1995. –V. 74.– P. 1800–1813.
228. Brown P., Corcos D.M., Rothwell J.C. Does parkinsonian action tremor contribute to muscle weakness in Parkinson’s disease? // *Brain.*– 1997.– V. 120.– P. 401–408.
229. McAuley J.H., Rothwell J.C., Corcos D.M., Quinn N.P. Levodopa reversible loss of Piper rhythm in Parkinson’s disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*– 2001. –V. 70.– P. 471–483.
230. Романов С.П., Алексанян З.А., Манойлов В.В. Характеристики тремора в норме и при диагностике и терапии паркинсонизма // *Рос. физиол. журн.*– 2002.– Т. 88.– С. 1356–.1360.
231. Elble R.J. Essential tremor frequency decreases with time // *Neurolog*– 2000.– V. 55.– P.1547–1551.
232. Raethjen J., Pawlas F., Lindemann M. et al. Determinants of physiologic tremor in a large normal population // *J. Clin. Neurophysiol.*– 2000.–V. 111.– P. 1825–1837.
233. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств.– М: МИА, 2002.– 608 с.
234. Голубев В.Л., Магомедова Р.К. Спектральный анализ variability частотно–амплитудных характеристик дрожания при эссенциальном треморе и дрожательной форме болезни Паркинсона // *Журнал Неврологии и психиатрии.*– 2006.– Т. 1.– С.43–.48.
235. Gresty M., Buckwell D. Spectral analysis of tremor: understanding the results// *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*– 1990.– V. 53.– P. 976–981.
236. Hellwig B., Mund P., Schelter B., et al. A longitudinal study of tremor frequencies in Parkinson’s disease and essential tremor // *Clinical Neurophysiology.*– 2009.– V. 120.– P. 431–435.
237. Elble R.J. Characteristics of physiologic tremor in young and elderly adults// *J. Clin Neurophysiol.*– 2003. –V. 114.– P. 624–635.
238. Growdon W., Ghika J., Henderson J. Effects of proximal and distal muscles’ groups’ contraction and mental stress on the amplitude and frequency of physiological finger tremor // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*– 2000.– V. 40.– P. 295–303.
239. Дик О.Е., Романов С.П., Ноздрачев А.Д. Энергетические и фрактальные характеристики тремора в диагностике моторной дисфункции человека// *Физиология человека*– 2010.– Т. 36.– С. 203–210.

240. Дик О.Е., Ноздрачев А.Д. Нелинейная динамика произвольных колебаний руки человека при двигательной патологии// Физиология человека.– 2015.– Т. 41.– С. 53–59
241. Дик О.Е., Глазов А.Л. Мультифрактальный анализ тремора руки человека при двигательной патологии// XVII Всероссийская научно–техническая конференция Нейроинформатика– 2015, Москва 19–23 января 2015, НИЯУ МИФИ: Сб. научных трудов. В 3–х частях. Ч. 3. М.: НИЯУ МИФИ. – 2015. –С. 200–210.
242. Dick O.E. Comparison of nonlinear dynamics of parkinsonian and essential tremor// J. Chaotic Modeling and Simulation.– 2015.– V. 4. –P.243 – 252.
243. Дик О.Е., Ноздрачев А.Д. Особенности паркинсонического и эссенциального тремора руки человека// Физиология человека.– 2016.– Т. 42.– С. 271 – 278.
244. Dick O.E. From healthy to pathology through a fall in dynamical complexity of involuntary oscillations of the human// Neurocomputing.– 2017.– V.243.– С. 142–154.
245. Бедров Я.А., Дик О.Е., Романов С.П., Ноздрачев А.Д. Метод выявления количественных отличий в параметрах колебаний произвольного усилия у здоровых испытуемых и пациентов с синдромом паркинсонизма// Бюллетень экспер. биологии и медицины.– 2008.– Т. 146. –С. 477–480.
246. Дик О.Е., Романов С.П., Ноздрачев А.Д. Анализ различий физиологического и патологического тремора пальцев руки человека// Бюллетень экспер. биологии и медицины.– 2010.– Т. 149.– С. 364–367.
247. Prochazka A., Trend P.S. Instability in human forearm movements studied with feed–back–controlled muscle vibration// J.Physiol.– 1998.– V. 402.– P. 421–442.
248. Bedrov Y.A., Dick O.E., Romanov S.P. Role of signal–dependent noise during maintenance of isometric force// Biosystems.– 2007.– V. 89. – P. 50 – 57.
249. Dick O.E. Multifractal and energy parameters can underlie an express diagnostics of the human motor dysfunction// J. Chaotic Modeling and Simulation.– 2014.– V. 4.– P. 323 – 334.
250. Anninos P.A., Adamopoul A.V., Koti A., et. al. Nonlinear analysis of brain activity in magnetic influenced Parkinson patients// Brain Topogr.– 2000.– V. 1.– P. 135 – 144.
251. Muller V., Lutzenberger W., Preissl H., et. al. Complexity of visual stimuli and non–linear EEG dynamics in humans// Brain Res. Cogn. Brain Res. – 2003.– V.16 – P.104 – 110.
252. Harrison M.A.F., Osorio I., Frei M.G., et al. Correlation dimension and integral do not predict epileptic seizures// Chaos.– 2005.– V.15.– P. 033106–1–033106–15.
253. Brittain J.S., Cagnan H., Mehta A.R., et. al. Distinguishing the central drive to tremor in Parkinson’s disease and essential tremor// J. Neurosci.–2015.– V. 35.– P. 795 – 806.
254. Сидоренко А.В., Войтикова М.В. Неустойчивые периодические орбиты в кардиограмме человека// Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2002.– Т. 5.–С.13–19.

255. Quyen M. L.V., Martinerie J., Adam C., Varela F.J. Unstable periodic orbits in human epileptic activity// *Phys. Rev. E.*– 1997.– V. 56.– .3401– 3411.
256. Boucher T.J., McMahon S.B. Neurotrophic factors and neuropathic pain// *Curr Opin Pharmacol.*– 2001.– V. 1.– P. 66–72.
257. Wall P.D., Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats// *Pain.*– 1983.– V. 17.– P.321–339.
258. Devor M., Seltzer Z. Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain/ Wall P.D., Melzack R., eds. *Textbook of pain. 4*// London: Churchill Livingstone.– 1999.– P. 129–164.
259. Burchiel K.J. Spontaneous impulse generation in normal and denervated dorsal root ganglia: sensitivity to alpha-adrenergic stimulation and hypoxia// *Exp.Neurol.*– 1984.– V. 85.– P.257–272.
260. Michaelis M., Liu X.–G., Janig W. Axotomized and intact muscle afferents but no skin afferents develop ongoing discharges of dorsal root ganglion origin after peripheral nerve lesion // *J. Neurosci.*– 2000.– V.20.– P.2742–2748.
261. Amir R., Michaelis M., Devor M. Burst discharge in primary sensory neurons: triggered by subthreshold oscillations, maintained by depolarizing afterpotentials// *J. Neuroscience.*– 2002.– V.22.– P. 1187–1198.
262. Liu C.N., Michaelis M., Amir R., Devor M. Spinal nerve injury enhances subthreshold membrane potential oscillations in DRG neurons: relation to neuropathic pain// *J. Neurophysiology.*– 2000a.– V. 84.– P.205–215.
263. Liu C.N., Wall P.D., Ben–Dor E., Michaelis M., Amir R., Devor M. Tactile allodynia in the absence of C–fiber activation: altered firing properties of DRG neurons following spinal nerve injury // *Pain.* – 2000b.– V.85.– P.503–521.
264. Lyu Y.S., Park S.K., Chung K., Chung J.M. Low dose of tetrodotoxin reduces neuropathic pain behaviors in an animal model // *Brain Res.*– 2000.– V. 871.– P.98–103.
265. Zhang J.M., Li H., Brull S.J. Perfusion of the mechanically compressed lumbar ganglion with lidocaine reduces mechanical hyperalgesia and allodynia in the rat// *J. Neurophysiology.*– 2000.– V.84.– P.798–805.
266. Diss J.K., Fraser S., Diamoz M.B. Voltage–gated Na channels: multiplicity of expression, plasticity, functional implications and pathophysiological aspects// *Eur. Biophys. J.*– 2004.– V. 33.– P. 180–193.
267. Devor M. Ectopic discharge in A–beta afferents as a source of neuropathic pain// *Exp.Brain Res.*– 2009.– V. 196.–P. 115–128.
268. Lisman J. Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable // *Trends in Neuroscience.* – 1997.–V.20.– P. 38–43.

269. Izhikevich E.M., Desai N.S., Walcott E.C., Hoppensteadt F.C. Bursts as a unit of neural information: selective communication via resonance// *Trends in Neuroscience*.– 2003.– V. 26.– P.161–167.
270. Kepes A., Lisman J. How to read a burst duration code// *Neurocomputing*– 2004.– V. 58. P.1–6.
271. Sheman S.M. Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay// *Trends in Neuroscience*. –2001.–V. 24.–P. 122–126.
272. Ermentrout G.B. Neural Oscillators and Dynamical Systems Models: *Encyclopedia of Neuroscience*.– 2009.– V. – P.179–187.
273. Getting P.A. Comparative analysis of invertebrate central pattern generators/ Cohen AH, Rossignol S, Grillner S (eds) *Neural control of rhythmic movements* // New York: Wiley.– 1988.– P. 86–97
274. Stojilkovic S.S., Zemkova H., van Goor F. Biophysical basis of pituitary cell type-specific Ca<sup>2+</sup> signaling–secretion coupling// *Trends Endocrinol. Metab.*– 2005.– V. 16.– P.152–159.
275. Quiton R.L., Masri R., Thompson S.M., et al. Abnormal activity of primary somatosensory cortex in central pain syndrome // *J. Neurophysiology*.– 2010.– V. 104.– P. 1717–1725.
276. Xie W., Strong J.A., Kim D., et al. Bursting activity in myelinated sensory neurons plays a key role in pain behavior induced by localized inflammation of the rat sensory ganglion// *J. Neuroscience*.– 2012.– V. 206.– P. 212–223.
277. Nordin M., Nystrom B., Wallin U., et al., Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns// *Pain*.– 1984.– V. 20.– P. 231– 245.
278. Kuslich S., Ulstro C., Midall C. The tissue origin of low back pain and sciatica// *Orthop. Clin. North Am.*– 1991.– V. 22.– P. 181–187.
279. Kajander K.C., Wakisaka S., Bennett G.J. Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglia at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat// *Neurosci.Lett.*– 1992.– V. 138.– P. 225–228.
280. Sheen K., Chung J.M. Signs of neuropathic pain depend on signals from injured nerve fibers in a rat model// *Brain Res.*– 1993.– V. 610.– P. 62–6.
281. Na H.S., Ko K.H., Back S.K., et al. Role of signals from dorsal root ganglion in neuropathic pain in a rat model// *Neurosci.Lett.*– 1995.– V. 288.– P. 147–150.
282. Blenk K., Habler H., Janig W. Neomycin and gadolinium applied to an LP spinal nerve lesion prevent mechanical allodynia – like behaviour in rat// *Pain*.– 1997.– V. 7.– P. 155–165.
283. Amir R., Michaelis M., Devor M. Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: role in normal electrogenesis and in neuropathic pain// *J.Neurosci.*– 1999.– V.19.– P.8589–8596.

- 284.Xie W.R., Deng H., Li H., et al. Robust increase of cutaneous sensitivity, cytokine production and sympathetic sprouting in rats with localized inflammatory irritation of the spinal ganglia//*Neuroscience*.– 2006.– V. 142.– P.809–822.
- 285.Bedi S.S., Yang Q., Crook R.J., et al. Chronic spontaneous activity generated in the somata of primary nociceptors is associated with pain-related behavior after spinal cord injury//*J. Neuroscience*.– 2010.–V. 30.– P. 14870–14882.
- 286.Berger J.V., Knaepen L., Janssen S.P., et al. Cellular and molecular insights into neuropathy – induced pain hypersensitivity for mechanism-based treatment approaches//*Brain Res.Rev.*– 2011.– V. 67.– P. 282–310l.
- 287.Urbani A., Belluzzi O. Riluzole inhibits the persistent sodium current in mammalian CNS neurons// *Eur.J.Neurosci.*– 2000.–V. 12. P. 3567–3574.
- 288.Wu N., Enomoto A., Tanaka S., et al Persistent sodium currents in mesencephalic V neurons participate in burst generation and control of membrane excitability// *J. Neurophysiology.*– 2005.– V. 93.– P. 2710–2722.
- 289.Devor M., Wall P.D., Catalan N. Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction// *Pain.* –1992.– V.48.– P.261–268.
- 290.Dong H., Fan Y.H., Wang Y.Y., et al. Lidocaine suppresses subthreshold oscillations by inhibiting persistent Na current in injured dorsal root ganglion neurons// *Physiol.Rev.*– 2008.– V.57.– P. 639–645.
- 291.Izhikevich E.M. *Dynamical systems in neuroscience: the geometry of excitability and bursting.*– Cambridge: The MIT Press, 2007.– 522 p.
- 292.Berridge M.J. Elementary and global aspects of calcium signaling // *J.Physiology.*– 1997.– V.499. P. 291–306.
- 293.Carifoli E. Intracellular calcium homeostasis // *Annual Review Biochim.*– 1987.– V. 56.– P. 395–433.
- 294.Pozzan T., Rizzuto R., Volpe P., Meldolesi J. Molecular and cellular physiology of intracellular calcium stores// *Physiol. Review.* – 1994.– V.74.– P. 595–636.
- 295.Canavier C.C. , Clark J.W., Byrne J.H. Simulation of the bursting activity of neuron R15 in *Aplysia*: role of ionic currents, calcium balance, and modulatory transmitters// *J. Neurophysiology.*– 1991.–V. 66.– P.2107–2124.
- 296.Bedrov Y.A., Dick O.E., Nozdrachev A.D. How is bursting mode maintained under the action of exo– and endogenous factors?// *Biological Cyber.*– 2001.– V.85.– P. 231–239.
- 297.Chay T.R. and Rinzel J. Bursting, beating and chaos in an excitable membrane model // *Biophys. J.*– 1985.– V. 47.– P.357–366.

- 298.Bradd J., Dubin J., Due B., Miselis R.R., Montor S., Rogers W.T., Spyer K.M. and Schwaber J.S. Mapping of carotid sinus inputs and vagal cardiac outputs in the rat// Soc.Neurosci.Abstr.– 1989.– V. 15.– P.593–594.
- 299.Guckenheimer J., Gueron S., Harris–Warrick R.M. Mapping the dynamics of a bursting neuron// Phil Trans R Soc London B.– 1993.– V. 341.– P.345–359.
- 300.Dick O.E., Braun C., Flockerzi D., Bedrov Y.A., Akoev G.N. and Kniffki K.D. On the structure of the bursting region for a neuronal model// J.Bifurcation and Chaos.– 1998.– V. 8.– P.377–380.
- 301.Huguenard J.R. and McCormick D.A. Simulation of the currents involved in rhythmic oscillations in thalamic relay neurons// J.Neurophysiology.– 1992.– V.68.– P.1373–1383.
- 302.Destexhe A., Contreras D., Sejnowski T.J., Steriade M. A model of spindle rhythmicity in the isolated thalamic reticular nucleus// J. Neurophysiology.– 1994.– V. 72: 803–818.
- 303.Cummins T.R., Dib–Hajj S.D., Waxman S.G. Electrophysiological properties of mutant Nav1.7 sodium channels in a painful inherited neuropathy// J.Neurosci.– 2004.– V.24.– P. 8232–8236.
- 304.Herzog R.I., Cummins T.R., Ghassemi F., et al Distinct repriming and closed–state inactivation kinetics of Nav1.6 and Nav1.7 sodium channels in mouse spinal sensory neurons// J.Physiol.– 2003.– V.551.– P. 741–750.
- 305.Lossin C., Rhodes T.H., Desai R.R., Vanoye C.G., Wang D., Carniciu S., Devinsky O. Epilepsy–associated dysfunction in the voltage–gated neuronal sodium channel SCN1A// J.Neurosci.– 2003.– V.23.– P. 11289–11295.
- 306.Mantegazza M., Yu F.H., Powell A.J., Clare J.J., Catterall W.A., Scheuer T. Molecular determinants for modulation of persistent sodium current by G–protein betagamma subunits//J. Neurosci .– 2005.– V.25.– P. 3341–3349.
- 307.Renganathan M., Cummins T.R., Hormuzdiar W.N., Waxman S.G. Alpha–SNS produces the slow TTR–resistant sodium current in large cutaneous afferent DRG neurons//J. Neurophysiology.– 2000.– V. 84.– P. 710–718.
- 308.Kerr N.C., Gao Z., Holmes F.E., Hobson S.A., Hancox J.C., Wynn D., James A.F. The sodium channel Nav1.5a is the predominant isoform expressed in adult mouse dorsal root ganglia and exhibits distinct inactivation properties from the full–length Nav1.5 channel// Mol.Cell Neurosci.– 2007.– V. 35.– P. 283–291.
- 309.Bevan S., Storey N. Modulation of sodium channels in primary afferent neurons //Novartis Found Symp.– 2002.– V. 241.– P. 144–153.
- 310.Xie W., Strong J.A., Ye L., et al. Knockdown of sodium channel Nav1.6 blocks mechanical pain and abnormal bursting activity of afferent neurons in inflamed sensory ganglia// Pain.– 2013.– V. 154.– P. 1170–1180.

311. Kostyuk E.P, Kostyuk P.G, Voitenko N.V. Structural and functional characteristics of nociceptive pathways and their alterations // *Neurophysiol.*– 2001.– V. 33. –P. 303–313.
312. Goldin E. Evolution of voltage-gated Na channels//*J.Exper.Biol.* – 2000.– V.205.–P. 575–584.
313. Lai J., Porreca F., Hunter J.C., et al Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia// *Ann. Rev. Pharmacol.Toxicol.*– 2004.– V. 44.– P. 371–397.
314. Smith H.S., Sang C.N. The evolving nature of neuropathic pain: Individualizing treatment // *Eur. J. Pain.*– 2002.– V. 6.– P. 13–18.
315. Waxman S.G. The molecular pathophysiology of pain: abnormal expression of sodium channel genes and its contributions to hyperexcitability of primary sensory neurons // *Pain Aug. Suppl.*– 1999.–V. 6.– P. 133–140.
316. Waxman S.G., Cummins T.R., Dib-Hajj S.D., et al Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain //*J.Rehabil.Res.Dev.*– 2000.– V. 37.– P. 517–528.
317. Ogata N. and Ohishi Y. The molecular diversity of structure and function of the voltage-gated Na channels// *Jpn.J.Pharmacol.*– 2002 .– V.88.– P. 365–377.
318. Dick O.E., Krylov B.V. Bifurcation analysis of nociceptive neurons// *J. Chaotic Modeling and Simulation.*– 2013.– V. 1.– P. 147–154.
319. Dick O.E. Bifurcation analysis of regulation of bursting discharge in DRG neurons// *J. Chaotic Modeling and Simulation.*– 2017.– V. 2.– P. 181–191.
320. Дик О.Е., Крылов Б.В., Ноздрачев А.Д. Возможный механизм подавления пачечной активности в ноцицептивных нейронах.// *Доклады Академии наук.*– 2017.– Т. 473.– С. 1–4.
321. Дик О.Е. Бифуркационный анализ регуляции активности ноцицептивных нейронов// *Ж. Технич. Физики.*– 2017.– Т. 87.– С.1742–1747.
322. Дик О.Е. О возможности модуляции ноцицептивных сигналов// XIX Международная научно-техническая конференция Нейроинформатика–2017, 02–06 октября 2017 НИЯУ МИФИ: Сб. научных трудов. В 3-х частях. Ч. 2. М.: НИЯУ МИФИ, 2017.– С. 158–169.
323. Baer S.M., Erneux T., Rinzel J. The slow passage through a Hopf bifurcation: delay, memory effects and resonance// *SIAM J.Appl. Math.*– 1989.–V. 49.– P. 55–71.
324. Holden L., Erneux T. Slow passage through a Hopf bifurcation: from oscillatory to steady state solutions// *SIAM J.Appl. Math.*– 1993.–V. 53.– P. 1045–1058.
325. Neishtadt A.I., Simo C., Treschev D.V. On stability loss delay for a periodic trajectory// *Prog. Nonlin.*– 1996.– V. 19.– P. 253–278.
326. Коломиец М., Шильников А. Методы качественной теории для модели Хиндмарш–Роуз// *Нелинейная динамика.*– 2010.– Т. 6.– С. 23–52.
327. Izhikevich E.M. Neural excitability, spiking and bursting// *J.Bifur. and Chaos.*– 2000.– V.10.– P.1171–1266.

328. Amir R., Liu C.-N., Kocsis J.D., Devor M. Oscillatory mechanism in primary sensory neurones // *Brain*. –2002b.–V.125.– P.421–435.
329. Kovalsky Y., Amir R., Devor M. Subthreshold oscillations facilitate neuropathic spike discharge by overcoming membrane accommodation// *Exp.Neurol.*– 2008.–V. 210.– P. 194–206.
330. Yang R.H., Wang W.T., Chen J.Y., Xie R.G., Hu S.J. Gabapentin selectively reduces persistent sodium current in injured type-A dorsal root ganglion neurons// *Pain*.–2009.– V.143.–P. 48–55.
331. Лопатина Е.В., Поляков Ю.И. Синтетический анальгетик Аноцептин: результаты доклинических и клинических исследований// *Эфферентная Терапия*.–2011.–Т. 17.–С. 79–81.
332. Krylov B.V., Rogachevskii I.V., Shelykh T.N., Plakhova V.B. New non-opioid analgesics: understanding molecular mechanisms on the basis of patch-clamp and quantum-chemical studies // *Sharjah : Bentham sci. publ.*– 2017. – 203 p. — (Frontiers in pain sci. – V. 1).
333. Reboresda A., Sanchez E., Romero M., Lamas J.A. Intrinsic spontaneous activity and subthreshold oscillations in neurones of the rat dorsal column nuclei in culture// *J.Physiol.*– 2003.–V. 551.– P. 191–205.
334. Galer B.S., Twilling L.L., Harle J., Cluff R.S., Friedman E., Rowbotham M.C. Lack of efficacy of riluzole in the treatment of peripheral neuropathic pain conditions// *Neurology*.– 2000.– V. 55. P.971–975.
335. Plakhova V.B., Rogachevsky I.V., Lopatine E.V. et al. A novel mechanism of modulation of slow sodium channels: from ligand-receptor interaction to design of an analgesic medicine// *Act.Nerv. Super Rediviva*.– 2014.– V. 56.–P. 55–64.
336. Hu S.J., Xing J.L. An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat// *Pain*.– 1998.–V. 77.– P. 15–23.
337. Song X.J., Hu S.J., Greenquist K.W., et al. Mechanical and thermal hyperalgesia and ectopic neuronal discharge after chronic compression of dorsal root ganglion// *J. Neurophysiology*.– 1999.– V. 82.– P. 3347–3358.
338. Liu C.-N., Devor M., Waxman S.G., Kocsis J.D. Subthreshold oscillations induced by spinal nerve injury in dissociated muscle and cutaneous afferents of mouse DRG// *J.Neurophysiology*. – 2002.–V.87.– P.2009–2017.
339. Devor M. Potassium channels moderate ectopic excitability of nerve-end neuromas in rats // *Neurosci.Lett.*– 1983.– V.40.– P.181–186.
340. Kocsis J.D., Bowe C.M., Waxman S.G. Different effects of 4-aminopyridine on sensory and motor fibers: pathogenesis of paresthesias// *Neurology*.– 1986.–V.36.– P.117–120.
341. Chabal C., Jacobson L., Burchiel K. Pain responses to perineuronal injection of normal saline, gallamine, and lidocaine in humans// *Pain*. –1989.–V.36.– P.321–325.



342. Lees G. The effects of anticonvulsants on 4-aminopyridine-induced bursting: *in vitro* studies on rat peripheral nerve and dorsal roots // *Br.J.Pharmacol.*– 1996.– V.117.–P.573–579.
343. Amir R., Liu C.N., Kocsis J.D., et al. Oscillatory mechanism in primary sensory neurons// *Brain.*– 2002.– V. 125.– P. 421– 435.
344. Amir R., Kocsis J.D., Devor M. Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons// *J.Neurosci.*– 2005.– V.25.–2576–2585.
345. Ishikawa K., Tanaka M., Black J., Waxman S. Changes in expression of voltage-gated potassium channels in dorsal root ganglion neurons following axotomy// *Muscle Nerve.*– 1999.– V.22.– P.502–507.
346. Everill B., Kocsis J.D. Reduction in potassium currents in identified cutaneous afferent dorsal root ganglion neurons after axotomy// *J. Neurophysiology.*– 1999.– V.82.–P.700–708.
347. Desroches M., Guckenheimer J., Krauskopf B., Kuehn C., Osinga H.M. Mixed-mode oscillations with multiple time scales// *Siam Review.*–2012.–V.54.– 211–288.
348. Burke J., Desroches M., Barry A.M., Kaper T.J., Kramer M.A. A showcase of torus canards in neuronal bursters// *The Journal of Mathematical Neuroscience.*– 2012.– V.2.–P. 1–30.
349. Desroches M. Burke J., Kaper T.J., Kramer M.A. Canards of mixed type in a neural burster // *Phys.Rev.E.*– 2012.– V. 85.– P. 0219201–0219206.
350. Kramer M.A., Traub R.D., Kopell N.J. New dynamics in cerebellar Purkinje cells: torus canards// *Phys.Rev.Lett.* –2008.– V.101.– P. 0681031–0681034.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЭЭГ- электроэнцефалограмма

FFT - Fast Fourier Transform - быстрое преобразование Фурье

STFT – Short time Fourier Transform - оконное преобразование Фурье

WTMM - wavelet transform modulus maxima - метод поиска максимумов модулей вейвлет-коэффициентов

*MDFA*-multifractal detrended fluctuation analysis - метод анализа флуктуаций относительно тренда

*EDRT*- recurrence time density entropy - энтропия плотности рекуррентных времен

ЦНС- центральная нервная система