

**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**  
**Федеральное государственное бюджетное образовательное**  
**учреждение высшего образования**  
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ**  
**ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ**  
**Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии

**Межполушарная симметрия и асимметрия пик-волновых разрядов**  
**абсансного типа, вызванных системным введением пентилентетразола**

---

наименование темы выпускной квалификационной работы

**АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ**

Студента 4 курса 4081 группы  
направления 12.03.04 «Биотехнические системы и технологии»  
профиль подготовки «Методы и устройства обработки биосигналов»  
институт физики  
Ершова Анастасия Сергеевна

---

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель:  
профессор, д.ф.-м.н.,  
профессор

  
14.06.2024  
Подпись, дата

И.В. Сысоев

Зав. кафедрой динамического  
моделирования и  
биомедицинской инженерии,  
д.ф.-м.н., профессор

  
14.06.2024  
Подпись, дата

А.С. Караваев

Саратов 2024

**Введение.** Пик-волновые разряды — основное энцефалографическое проявление абсансной эпилепсии, эта форма — самая распространённая у детей и подростков и по информации ILAE (Всемирной лиги по борьбе с эпилепсией) составляет порядка 50% от всех случаев эпилепсии до 14 лет. Поскольку в генерации эпилептической активности задействованы глубокие структуры мозга (таламус), а череп существенно искажает сигналы, основное изучение традиционно проводят на животных: генетических и фармакологических моделях. Использование фармакологических моделей имеет то преимущество, что можно непосредственно сравнивать уровень связанности в мозге у одних и тех же животных до и после инициации эпилептиформной активности. Принято считать, что у крыс с индуцированными ПТЗ абсансами разряды в коре правого и левого полушарий головного мозга одинаковы. Поэтому, чтобы охватить как можно больше структур мозга, в той или иной степени вовлеченных в пик-волновую активность, все электроды ставят в одно полушарие. Тем не менее, вопрос о том, являются ли такие разряды действительно всегда первично генерализованными в обоих полушариях, систематически не исследовался, поэтому данное исследование является актуальным.

Цель данной работы – по временным рядам локальных потенциалов коры двух полушарий коры головного мозга проверить симметричность абсансов, вызванных системным введением ПТЗ.

**Основное содержание работы.** Эксперименты проводили на самцах крыс линии Wistar, возрастом 6-7 мес., полученных из питомника «Столбовая» (Московская область). Исследования проводились в соответствии с нормами Европейского Сообщества, разработанными для экспериментов на животных и одобренными этической комиссией по экспериментам над животными.

Электрическую активность неокортекса регистрировали с помощью электродов (стальных винтов), имплантированных в симметричные области

фронтальной и/или затылочной коры обоих полушарий по координатам: AP2; ML2; DV1 и AP-5, ML4, DV1, соответственно (Paxinos & Watson, 2005). В качестве индифферентного электрода использовали стальной винт, расположенный над мозжечком. Электроды вживляли под наркозом (хлорал гидрат, 380 мг/кг) за две недели до начала экспериментов. Регистрацию электрической активности коры в диапазоне 1-100 Гц (частота дискретизации 1кГц) проводили в условиях хронического эксперимента на бодрствующим свободно подвижным животным. Использовали усилитель и АЦП (E14-440, L-Card, Россия), а также программное обеспечение PowerGraph (ООО «Интероптика-С», Россия).

Для индукции пик-волновых разрядов использовали внутрибрюшинное введение конвульсанта пентилентетразола (ПТЗ) в дозе 40 мг/кг. По окончании эксперимента проводили гистологический анализ для определения локализации регистрирующих электродов.

Объектом данного исследования являются записи электроэнцефалограммы правой и левой коры головного мозга 9 животных, средняя длительность записей составляет 1-2 часа.

Работа состоит из трёх основных глав. Первая посвящена анализу данных, в частности правильной обработке и считыванию записей электроэнцефалограммы, что было необходимо для написания алгоритма автоматического детектирования эпилептических приступов. Так был проведён первичный анализ данных, включающий в себя корректное считывание записей и их визуальное представление. Типичный разряд представлен на рисунке 1. Из спектрограмм (рис. 1 б, г) видно, что колебания во время разряда очень нелинейные: можно четко различить пять гармоник основной частоты.

Для нахождения разрядов был разработан алгоритм автоматической разметки. Чтобы проверить его работу были рассчитаны специфичность в Таблице 1 и чувствительность в Таблице 2. Их значения оказались на достаточно высоком уровне, чтобы утверждать о правильности нахождения эпилептических

разрядов.

Помимо этого, все сигналы были просмотрены вручную, без использования алгоритма. Так, при внимательном просмотре на графиках можно было заметить, что зачастую разряд в лобной коре одном полушарии, был более или менее выражен, чем в другом, или же выражен только в одном полушарии. Также асимметрия в проявлении эпилептического разряда была найдена при построении гистограммы длительности, где рассчитывалось количество разрядов и их длина в правом и левом полушарии, а затем отображалась на одном графике.

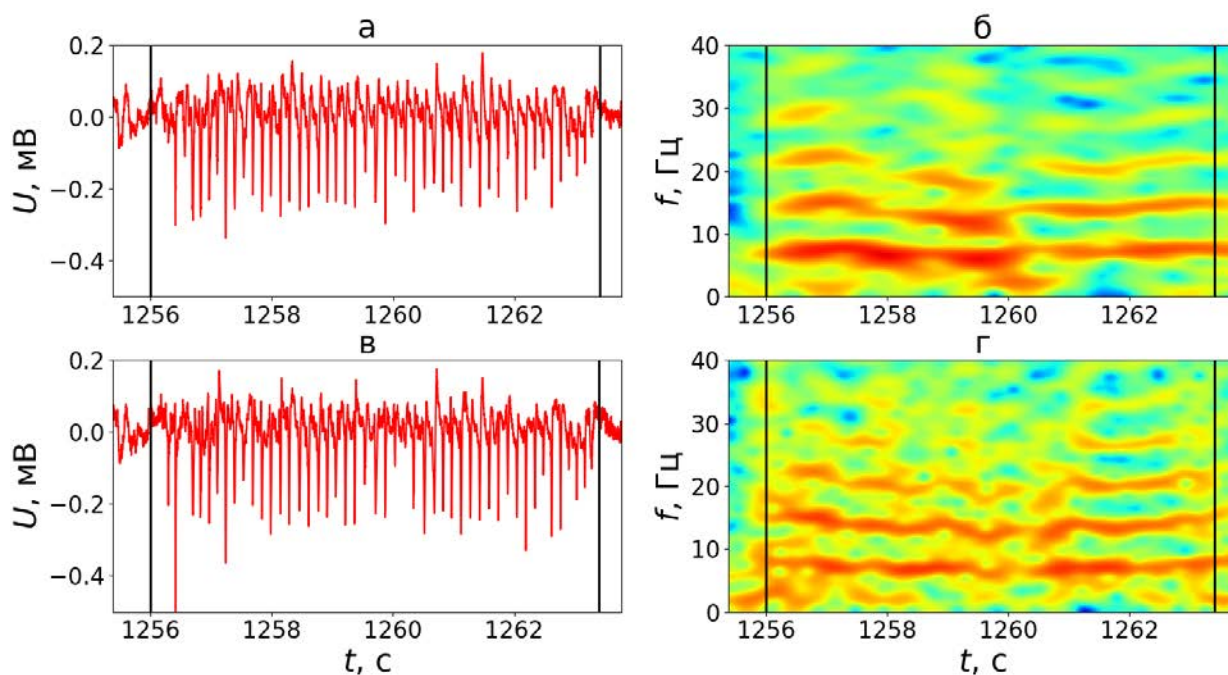


Рисунок 1 - Временные ряды (а, в) и спектрограммы (б, г) пик-волнового разряда, записанного в лобной коре правого (а, б) и левого (в, г) полушарий крысы № 8. Оси X – время в с (t, с), оси Y – напряжение (U, мВ) на временных рядах или частота в герцах (f, Гц) на спектрограммах. На всех графиках черные вертикальные линии означают начало и конец разряда

Таблица 1 - Значения специфичности для каждой крысы правого и левого полушария коры головного мозга

Номер крысы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	среднее
Левая кора	85,0	95,5	92,3	84,5	84,4	98,3	88,8	71,6	86,6	87,4
Правая кора	85,1	100	93,3	82,8	74,5	92,3	87,8	71,0	84,5	85,7

Таблица 2 - Значения чувствительности для каждой крысы правого и левого полушария коры головного мозга

Номер крысы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	среднее
Левая кора	91,6	43,1	97,8	98	92	64,4	95	96	99	86,3
Правая кора	87,8	40	95,8	98	90	9,06	93	98	89	77,9

Вторая глава посвящена анализу связей, в ней рассматривается три метода, первый из которых является коэффициентом фазовой синхронизации. Полученные значения этой меры, рассчитанной по формуле (1), позволяют продемонстрировать качественные условия высоких значений.

Расчёт данного метода был реализован на языке программирования python. Таким образом высокие значения, близкие к 1, этого показателя можно интерпретировать как высокую вероятность нахождения связанного эпилептического разряда в данный момент времени. При этом четкие различия между симметричными и несимметричными разрядами данный метод не выявил.

$$I_{xy} = |\langle e^{i(\varphi_x(n) - \varphi_y(n))} \rangle_{n=1, \dots, N}| \quad (1)$$

где  $\varphi_x$  и  $\varphi_y$  - значение фаз.

Второй метод, рассматриваемый во второй главе, это функция взаимной информации, которая нужна была для анализа оценки нелинейного сходства двух временных рядов.

Для расчёта функции взаимной информации существует несколько методов, в этой работе был применён подход, основанный на учёте ближайших соседей. Для нахождения расчётной формулы нужно было перейти к энтропии Шенона, или «Козаченко Леоненко», формула (3).

$$d_{i,j} = \max(|x_i - x_j|, |y_i - y_j|) \quad (3)$$

где  $x_n, y_n$  – координаты на плоскости (X, Y).

Так же нужно было найти расстояние между ближайшими точками к  $i$ -ой точке и обозначим его  $e_i/2$ . Соседями по X будем называть только те точки, для которых выполняется условие  $|x_i - x_j| < e_i/2$ , и при этом  $i \neq j$ . То же самое посчитаем и для плоскости Y, найдя количество соседей, которые удовлетворяют условию  $|y_i - y_j| < e_i/2$ , и при этом  $i \neq j$ . Теперь можно вывести расчётную формулу (4) для нахождения функции взаимной информации [23,24].

$$MI = \psi(N) + \psi(1) - \left\langle \psi(n_x(i) + 1) + \psi(n_y(i) + 1) \right\rangle_{i=1, \dots, N} \quad (4)$$

где N – длина ряда,  $n_x(i)$  и  $n_y(i)$  – число соседей  $i$ -й точки на плоскости (X, Y),  $\Psi(n)$  – функция дигаммы.

В связи с тем, что данный метод имеет большую вычислительную сложность, был использован алгоритм сортировки, основанный на реализации двумерного нормального шума, параметрами которого являются векторы

средних (вектор двух значений  $M_x, M_y$ ) и матрица ковариаций (матрица 2 на 2, на главной диагонали которой расположены дисперсии  $D_x, D_y$ ). Шум, распределённый по двумерному нормальному закону, был получен с помощью языка программирования python, функции `multivariate_normal` из пакета `numpy.random`. Реализация расчёта функции взаимной информации, на основе формулы (4), была выполнена на языке программирования Python.

Последним методом анализа рядов во второй главе было применение статистических тестов Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова для того, чтобы подтвердить различия между симметрично размещившимися разрядами и ассиметрично, в этом случае брались значения второго полушария в тоже самое время, которое было у размещившегося полушария.

Отличие от теста Колмогорова-Смирнова от теста Манна-Уитни является то, что он чувствителен к различиям распределений по форме, в то время как второй тест более чувствителен к различиям средних значений и медианы.

Для расчёта значения теста Колмогорова-Смирнова использовалась библиотека `scipy.stats` языка программирования python, модуль `kstest`. Для расчёта значения теста Манна-Уитни использовалась библиотека `scipy.stats`, модуль `mannwhitneyu`.

Для анализа данных значения  $p$  двух тестов были сведены в Таблице 3, в которой сравнивались длина разрядов в левом и право полушариях. Для различных очень малых  $p < 10^{-5}$  в таблицу записывалось значение  $10^{-5}$ , поскольку различия между меньшими значениями на наших размерах выборки не имеют статистического смысла. Оба теста показали очень похожие результаты, четко различая две группы животных. Четыре крысы: № 2, 4, 6 и 8 имели симметричные разряды, и для них значения  $p > 0.05$ . Для пяти других животных: № 1, 3, 5, 7, 9 значения  $p$  были малы, то есть распределения достоверно различные. Это означает, что у этих животных некоторые разряды имеют разную длину или же они развились только в одном полушарии коры головного мозга.

Статистические тесты Колмогорова-Смирнова и Манну-Уитни были применены и для полученных ранее значений коэффициента фазовой синхронизации, результаты представлены в Таблице 4. Для наглядности, были посчитаны средние значения исследуемой величины по всем разрядам.

Таблица 3 - Результаты р-значения на сходство распределений длин разрядов в левом и правом полушариях с помощью статистических тестов Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни для каждой крысы

Номер крысы	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Тест Колмогорова–Смирнова	$10^{-5}$	0.66	$10^{-5}$	0.96	$10^{-5}$	0.21	$10^{-5}$	0.69	$10^{-5}$
Тест Манна–Уитни	$10^{-5}$	0.48	$10^{-5}$	0.59	$10^{-5}$	0.31	$10^{-5}$	0.29	$10^{-5}$

Таблица 4 – Среднее значение коэффициента фазовой синхронизации и доверительная вероятность р при тестировании на значимость в паре разряд симметричный/несимметричный для крыс

№	Среднее значение коэффициента фазовой синхронизации		Доверительная вероятность р	
	Симметричный разряд	Несимметричный разряд	Манну-Уитни	Колмогорова-Смирнова
1	0,752	0,827	0,686	0,771
3	0,917	0,890	0,222	0,357
5	0,862	0,841	0,719	0,961
7	0,884	0,881	0,898	0,780
8	0,851	0,866	0,922	0,820
9	0,820	0,790	0,325	0,559



В Таблице 5 мы привели средние значения тестов для функции взаимной информации. Стоит отметить, что статистические тесты были рассчитаны только для тех крыс, у которых было достаточное количество как симметричных разрядов, так и не симметричных. В целом два теста показали схожие результаты о том, что нет существенной разницы между значениями коэффициента фазовой синхронизации между симметрично проявившимися разрядами и ассиметрично проявившимися.

Таблица 5 – Среднее значение функции взаимной информации и доверительная вероятность  $p$  при тестировании на значимость в паре разряд симметричный/несимметричный

Номер животного	Среднее значение функции взаимной информации		Доверительная вероятность $p$	
№	Симметричный разряд	Несимметричный разряд	Манну-Уитни	Колмогорова-Смирнова
1	1,167	1,2086	0,343	0,771
3	1,268	1,218	0,548	0,873
5	1,206	1,136	0,127	0,138
7	1,101	1,094	0,375	0,128
8	1,118	1,151	0,280	0,275

Применения тестов к этим данным также не позволило установить существенной разницы между симметричными и ассиметричными разрядами на основе значений функции взаимной информации. Ранее отмечалось, что значение этой меры для фоновой динамики как правило значимо меньше, чем для разряда. Поскольку в случае несимметричных разрядов в одном из полушарий эпилептиформная динамика визуально не фиксировалась, было принято решение рассчитать значения функции взаимной информации для отрезков фона тех же животных. Результаты представлены в Таблице 6.

Значения для крысы под номером 1 неестественно высокие, что обусловлено наличием интериктальной эпилептической активности. В целом, полученные значения свидетельствуют о том, что для большинства животных фоновая динамика имеет значения функции взаимной информации значительно меньшие, чем во время разряда.

Таблица 6 – Среднее значение функции взаимной информации и доверительная вероятность  $p$  при тестировании на значимость в паре разряд/фон

Номер животного	Среднее значение функции взаимной информации		Доверительная вероятность $p$	
	разряд	фон	Манну-Уитни	Колмогорова-Смирнова
1	1,167	1,425	0,1050	0,2830
3	1,268	0,782	0,0002	$1,1 \cdot 10^{-5}$
5	1,206	0,714	$< 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
7	1,101	0,687	$< 10^{-5}$	$< 10^{-5}$
8	1,118	0,883	0,0002	$9,8 \cdot 10^{-5}$

Третья глава посвящена результатам исследования. Было показано, что распределение длительности пик-волновых разрядов в разных полушариях отличается у пяти из девяти проанализированных животных и одинаково у остальных четырех. У животных с разным распределением наблюдаются как симметричные билатеральные, так и асимметричные (в одном полушарии короче, чем в другом) разряды и разряды, локализованные только в одном полушарии. Поскольку все животные принадлежат к одной и той же линии Wistar, сходны по массе тела, одного пола и возраста, оперировались одинаково, это означает, что существует индивидуальная предрасположенность к генерации

двусторонних или односторонних разрядов. При этом сосуществование как симметричных, так и односторонних разрядов у одних и тех же животных может указывать на наличие как минимум двух различных механизмов запуска эпилептиформной активности абсансного типа, в то время как у четырех животных с симметричными разрядами один из этих механизмов не реализуется.

**Заключение.** В ходе выполнения работы был применен ряд методов, подтверждающий наличие проявления симметричных и асимметричных разрядов между правой и левой корой головного мозга крыс фармакологической модели абсансной эпилепсии. Однако с точки зрения связи между полушариями они все являются симметричными, причины этого в данной работе не рассматривались, однако можно предположить, что это связано с таламокортикальной системой на уровне отдельного полушария, которая блокирует проявление разряда в другом. В то время как взаимодействие между полушариями не менялось, о чем указывают функция взаимной информации и коэффициент фазовой синхронизации. Проверить это не предоставляется возможным связи с наличием записей только в лобной коре двух полушарий.

Таким образом, взаимодействие между полушариями не является системообразующим для образования разряда, однако системообразующим является межполушарная динамика.

14.06.2024

Ершова А.С.