

## Параметры фазовой синхронизации в электроэнцефалографических паттернах как маркеры когнитивных нарушений

© О.Е. Дик,<sup>1</sup> А.Л. Глазов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,  
199034 Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,  
194021 Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: dickviola@gmail.com, glazov.holo@mail.ioffe.ru

Поступило в Редакцию 11 июня 2020 г.

В окончательной редакции 6 октября 2020 г.

Принято к публикации 26 октября 2020 г.

Исследованы различия в фазовой синхронизации между прерывистой фотостимуляцией и биоэлектрической активностью мозга в виде электроэнцефалографических паттернов у двух групп лиц с хронически повышенным артериальным давлением, имеющих и не имеющих нарушения когнитивных функций. Показано, что параметры фазовой синхронизации, вычисленные на основе синхросжатого вейвлет-преобразования электроэнцефалографических паттернов и фотостимула, могут быть использованы в качестве нейрофизиологических маркеров умеренных когнитивных нарушений.

**Ключевые слова:** фазовая синхронизация, вейвлет-преобразование, электроэнцефалографические паттерны, артериальная гипертензия.

DOI: 10.21883/JTF.2021.04.50633.200-20

### Введение

Анализ электроэнцефалографических (ЭЭГ) паттернов биоэлектрической активности мозга служит для диагностики функционального состояния нервной системы. Для оценки изменений этого состояния в клинической практике используется функциональная нагрузка в виде прерывистой фотостимуляции, поскольку иногда в фоновой ЭЭГ эти изменения обнаружить не удастся [1]. Такая нагрузка применяется для определения возможности головного мозга воспроизводить или отклонять предложенный ритм [2,3]. Генерация мозгом ответа на частоте фотостимула или ее гармониках называется усвоением [4]. В зависимости от ответа на фотостимул определяется степень отклонения функционального состояния нервной системы от нормы [5].

При хроническом повышении артериального давления почти у 25% людей может возникать ухудшение когнитивных функций в виде нарушения кратковременной памяти и быстрой адаптации к изменяющимся обстоятельствам [6]. Известно, что при таком ухудшении в спектре мощности фоновой ЭЭГ наблюдается увеличение доли низкочастотных диапазонов [7]. Однако подобное увеличение отмечается, например, в фоновой ЭЭГ у пациентов, не имеющих когнитивных нарушений с диагнозом вертебробазилярной недостаточности [3,8]. Таким образом, для своевременной диагностики функционального состояния нервной системы у больных с таким социально значимым заболеванием, как артериальная гипертензия, при анализе динамики ЭЭГ важно анализировать изменения, происходящие не только в фоновых, но и в реактивных паттернах ЭЭГ.

Изменения в реактивных паттернах ЭЭГ под влиянием прерывистой фотостимуляции можно оценить на основе анализа вейвлетных спектров до и во время фотостимуляции. Такой анализ позволяет однозначно определить коэффициенты реакции усвоения и удержания ритма, а также время его запоминания по точкам пересечения кривых, соответствующих интегральным распределениям вейвлетных спектров ЭЭГ и светового стимула [3,9]. В этом случае интегральное распределение описывает долю энергии вейвлетного спектра в узком диапазоне частот вокруг частоты фотостимуляции. Следовательно, этот метод не предоставляет информацию о динамических изменениях, происходящих в паттернах ЭЭГ в случае появления в них частот, кратных частоте фотостимуляции. Это может быть сделано путем оценки изменений мгновенных частот и фаз паттернов ЭЭГ.

Одним из методов извлечения мгновенной фазы и частоты нестационарного сигнала является так называемый метод аналитического сигнала, включающий преобразование Гильберта [10,11]. Такой подход требует предварительной узкополосной фильтрации, поскольку в противном случае интерпретация мгновенной фазы, полученной после преобразования Гильберта, не имеет физического смысла [12]. Этот метод широко используется для выявления синхронизации между различными ритмами сердечно-сосудистой и дыхательной систем [13–15]. При этом R–R-интервалы основного сердечного ритма, кровяное давление и временные ряды дыхания исследуются в определенных узких диапазонах 0.04–0.15 Hz или 0.15–0.4 Hz. Временная последовательность ЭЭГ включает в себя более широкий диапа-

зон, поэтому применение такого подхода для извлечения мгновенных частот и фаз будет некорректным.

Альтернативой методу аналитического сигнала является метод расчета мгновенных фаз и частот на основе вейвлет-преобразования сигнала [16]. Этот метод применяется при изучении синхронизации колебаний основного сердечного ритма и ритма дыхания [17,18]. Вейвлетный анализ паттернов ЭЭГ позволяет оценить динамическую сложность физиологических реакций в зависимости от степени патологии [19,20]. Для повышения эффективности извлечения мгновенной частоты и фазы из экспериментальных данных с высоким уровнем шума применяется метод синхросжатого вейвлет-преобразования [21].

Целью настоящей работы является оценка параметров фазовой синхронизации между прерывистой фотостимуляцией и реакцией мозга в виде его биоэлектрической активности при артериальной гипертензии на основе синхросжатого вейвлет-преобразования.

## 1. Методы

### 1.1. Экспериментальные данные

В настоящей работе проанализированы записи ЭЭГ 30 пациентов (женщин) с диагнозом артериальной гипертензии второй стадии (повышенное систолическое артериальное давление в диапазоне 160–180 mm Hg и диастолическое в диапазоне 100–110 mm Hg). Данные были предоставлены Санкт-Петербургской неврологической клиникой, исследование было одобрено местным комитетом по этике. По данным МРТ отмечались умеренные нарушения функционального состояния мозга, соответствующие начальной стадии сосудистой энцефалопатии (нарушения мозгового кровообращения, связанного с хроническим повышением артериального давления). Среди этих пациентов 13 человек (группа I, средний возраст  $63.3 \pm 7.7$  года) имели начальные проявления умеренных когнитивных расстройств. У 17 пациентов группы II (средний возраст  $61.5 \pm 3.1$  года) когнитивные расстройства отсутствовали. Умеренные когнитивные расстройства проявлялись в виде неустойчивости умственной работоспособности и снижения уровня психической активности, но без дезадаптации в повседневной жизни и ограничения самостоятельности. В анамнезе пациентов всех групп отсутствовали инсульты и инфаркты, признаки избыточного скопления цереброспинальной жидкости в желудочковой системе головного мозга (гидроцефалии), болезни Альцгеймера и Паркинсона также отсутствовали. Наряду с когнитивными расстройствами, практически у всех больных отмечалась ишемическая болезнь сердца. Контрольная группа здоровых добровольцев состояла из 10 человек (средний возраст  $31.5 \pm 7.7$  года), имеющих нормальное артериальное давление (80/120 mm Hg).

Данные содержали безартефактные паттерны ЭЭГ до, во время и после прерывистой фотостимуляции. Фотостимуляция представляла собой последовательность восьмисекундных серий световых импульсов с разной частотой с интервалом 30 s между сериями. Данные ЭЭГ представляли собой ответы мозга в затылочных локусах O1, O2, Oz, где реакции мозга на световой стимул имеют наибольшую амплитуду, в диапазоне 1–25 Hz.

### 1.2. Оценка фазовой синхронизации

Появление фазовой синхронизации между паттерном ЭЭГ и фотостимулом на заданной частоте оценивали методом синхросжатого вейвлет-преобразования [21].

Непрерывное вейвлет-преобразование (CWT) временного ряда  $s(t)$  для вейвлетной функции  $\psi(t)$  записывается в виде [16]:

$$W_s(a, b) = \frac{1}{a} \int_{-\infty}^{+\infty} s(t) \bar{\psi} \left( \frac{t-b}{a} \right) dt, \quad (1)$$

где  $a$  и  $b$  — переменные масштаба и временного сдвига,  $\psi((t-b)/a)$  — вейвлетная функция, полученная из материнского вейвлета  $\psi(t)$  путем масштабирования и сдвига по времени, символ  $\bar{\psi}$  означает комплексное сопряжение. Это преобразование может быть использовано для определения мгновенной частоты сигнала [21]:

$$\omega_s(a, b) = \text{Im} \left( \frac{1}{W_s(a, t)} \frac{\partial W_s(a, b)}{\partial b} \right), \quad (2)$$

где круговая частота  $\omega_s(a, b)$  сигнала  $s(t)$  связана с масштабом  $a = a(b)$  и центральной частотой вейвлета  $\omega_0$  соотношением

$$\omega_s(a, b) = \omega_0/a(b). \quad (3)$$

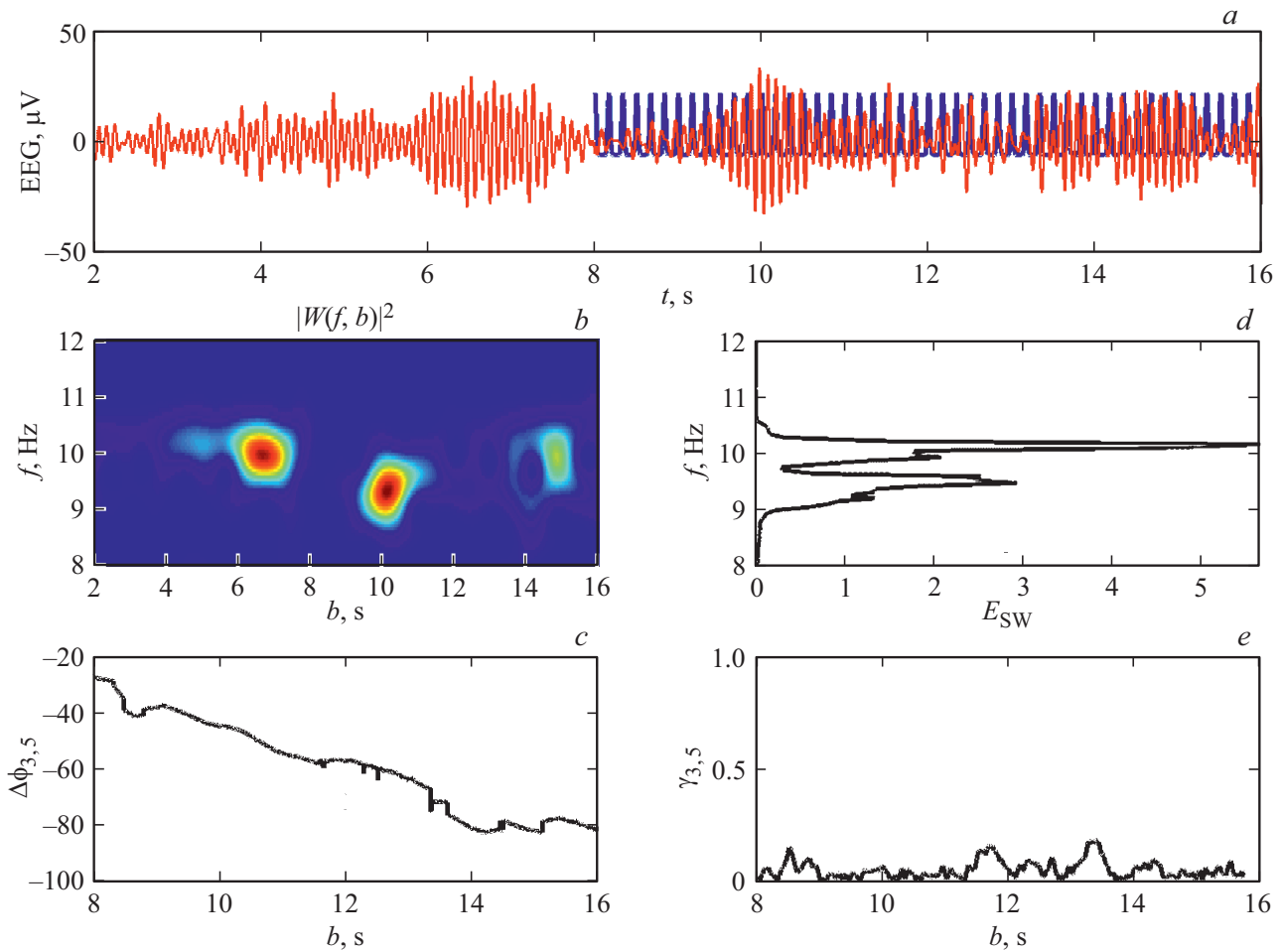
Интерпретация результирующего спектрального разложения часто затрудняется размытием некоторых частотных составляющих анализируемого сигнала [22]. Уменьшить эти эффекты можно с использованием метода синхросжатого вейвлет-преобразования [23].

Синхросжатое вейвлет-преобразование (SWT) сигнала  $s(t)$  вычисляется в центрах  $\omega_l$  последовательных интервалов

$$[\omega_l - \Delta\omega/2, \omega_l + \Delta\omega/2], \quad \omega_l = 2\pi(l/n)F_S, \\ \Delta\omega = F_S/n, \quad l = 1, \dots, n, \quad (4)$$

где  $F_S$  — частота дискретизации сигнала,  $n$  — число масштабов, используемых при построении вейвлетного спектра  $T_s(\omega_l, b)$ .

Метод извлечения гребня (временной последовательности максимумов вейвлет-коэффициентов) из SWT-сигнала сводится к решению задачи условной оптимизации поиска среди всех кривых  $\omega_r(b) = \arg \max |T_s(\omega_l, b)|$



**Рис. 1.** Реакция мозга здорового человека на фотостимуляцию с частотой 6 Hz. *a* — паттерн ЭЭГ (красная кривая в online версии) и фотостимул (голубая кривая в online версии), *b* — проекция вейвлетной поверхности  $(b, f, |W_s(f, b)|^2)$  на плоскость  $(b, f)$ , полученная на основе SWT паттерна ЭЭГ, *c* — зависимость мгновенной разности фаз от времени  $\Delta\phi_{3,5}(b)$ , *d* — усредненное по времени распределение вейвлетного спектра  $|W_s(f, b)|^2$  по частотам, *e* — зависимость индекса фазовой синхронизации  $\gamma_{3,5}$  от времени.

той, которая максимизирует модуль  $T_s(\omega_l, b)$  вдоль гребня [24].

На основании полученных гребней  $\omega_r(b)$  мгновенная частота  $f_s(b)$  и мгновенная фаза  $\phi_s(b)$  сигнала определяются по формулам реконструкции гребня [23]:

$$f_s(b) = \omega_r(b)/2\pi, \quad \phi_s(b) = \arg |T_s(\omega_r(b), b)|. \quad (5)$$

Если в анализируемом временном интервале обнаруживается несколько гребней, то процедуру извлечения гребней можно повторить.

В качестве вейвлетной функции в работе использован вейвлет Габора–Морле

$$\psi((t - b)/a) = (1/a) \exp[i\omega_0((t - b)/a)] \times \exp(-0.5((t - b)/a)^2) \quad (6)$$

при значении параметра  $\omega_0 = 2\pi f_0$ ,  $f_0 = 1$ , что обеспечивает простую связь между масштабом  $a$  вейвлет-преобразования и реальной частотой анализируемого

сигнала [25]

$$f = \left( (\omega_0 + \sqrt{2 + \omega_0^2}) / 4\pi a \right) \approx 1/a. \quad (7)$$

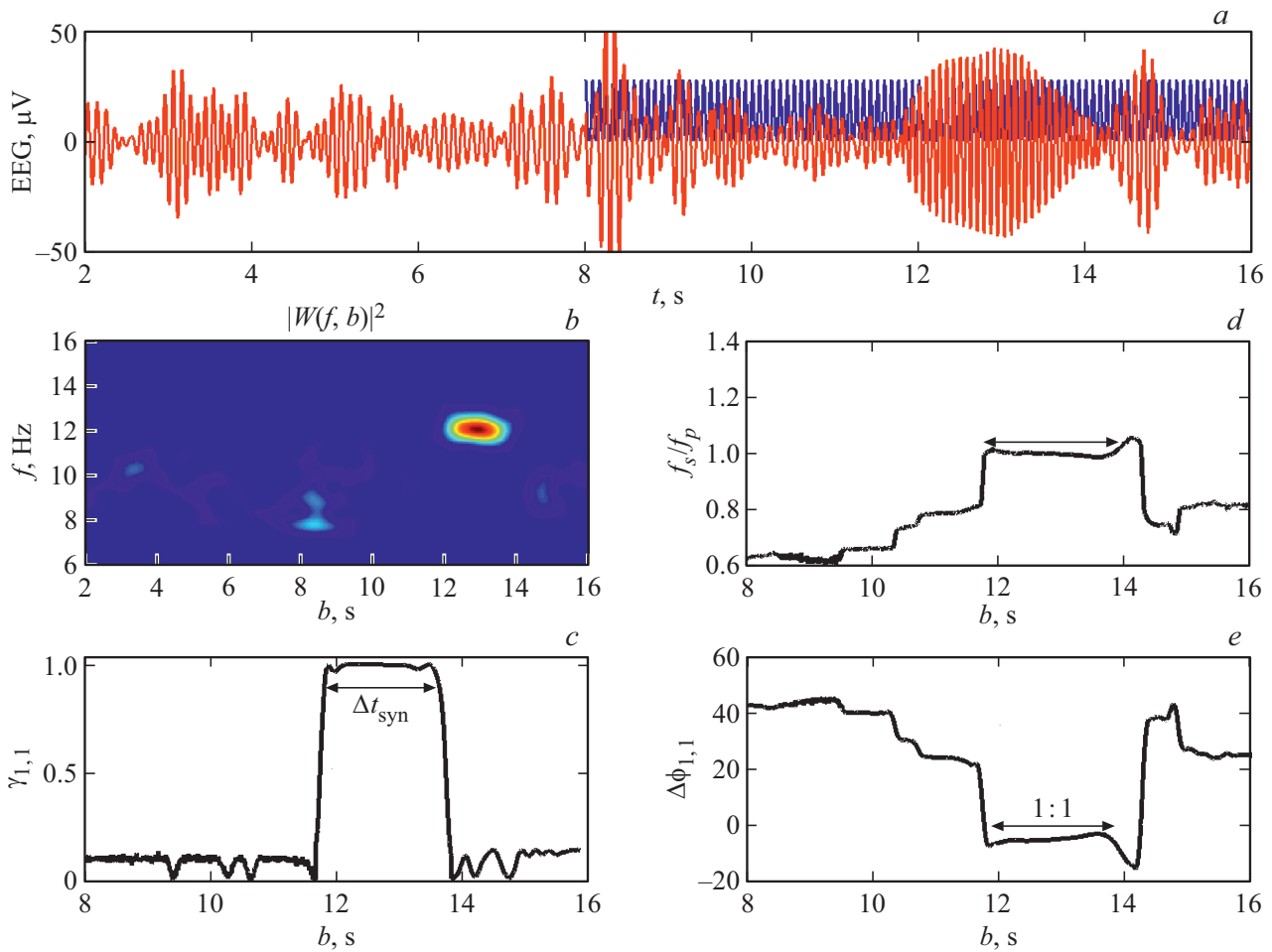
Интеграл

$$E_{SW}(f) = \int_{t_1}^{t_2} |T_s(f, b)|^2 db \quad (8)$$

определяет усредненное по времени распределение энергии синхросжатого вейвлетного спектра по частотам на заданном временном интервале  $[t_1, t_2]$ .

Световой стимул  $p(t)$  аппроксимировался последовательностью  $k$  гауссовых импульсов, следующих друг за другом с частотой  $f_p$ . Каждый импульс имел ширину  $r_0 = 10$  ms, а центры импульсов были расположены в точках  $t_j = t_A + j/f_p$ ,  $j = 0, \dots, k-1$ , где  $t_A$  — время начала первого импульса в последовательности

$$p(t) = \sum_{j=0}^{k-1} \frac{0.5}{r_0\sqrt{\pi}} \exp\left(-\frac{(t - t_j)^2}{4r_0^2}\right). \quad (9)$$



**Рис. 2.** Пример фазовой синхронизации между световым возбуждением на частоте 12 Hz и ответом здорового мозга. *a* — паттерн ЭЭГ (красная кривая в online версии) и фотостимул (голубая кривая в online версии), *b* — проекция вейвлетной поверхности  $(b, f, |W_s(f, b)|^2)$  на плоскость  $(b, f)$ , *c* — зависимость индекса фазовой синхронизации  $\gamma_{1,1}$  от времени, *d* — отношение мгновенных частот  $f_s(b)/f_p(b)$ , *e* — мгновенная разность фаз  $\Delta\phi_{1,1}(b)$ .

Применяя SWT к сигналам  $s(t)$  и  $p(t)$  и оценивая их мгновенные частоты и фазы, мы вычислили соотношение мгновенных частот  $f_s(b)/f_p(b)$  и безразмерную разность мгновенных фаз

$$\Delta\phi_{n,m}(b) = (n\phi_s(b) - m\phi_p(b))/2\pi, \quad (10)$$

где  $n$  и  $m$  — целые числа.

Наличие фазовой синхронизации  $n : m$  между паттерном ЭЭГ и фотостимулом данной частоты определялось условием [26]:

$$|\Delta\phi_{n,m}(b) - c_1| < \varepsilon_1, \quad (11)$$

где  $c_1$  — константа и  $\varepsilon_1 = 0.03$ . Это означает, что в случае синхронизации фаз  $n : m$  между двумя сигналами мгновенная разность фаз  $\Delta\phi_{n,m}(b)$  колеблется вокруг постоянного значения  $c_1$ .

Отношение мгновенных частот  $f_s(b)/f_p(b)$  в случае синхронизации колеблется вокруг постоянного значения  $c_2 = m/n$ , так что выполняется

$$|f_s(b)/f_p(b) - c_2| < \varepsilon_2, \quad (12)$$

где  $\varepsilon_2 = 0.03$ .

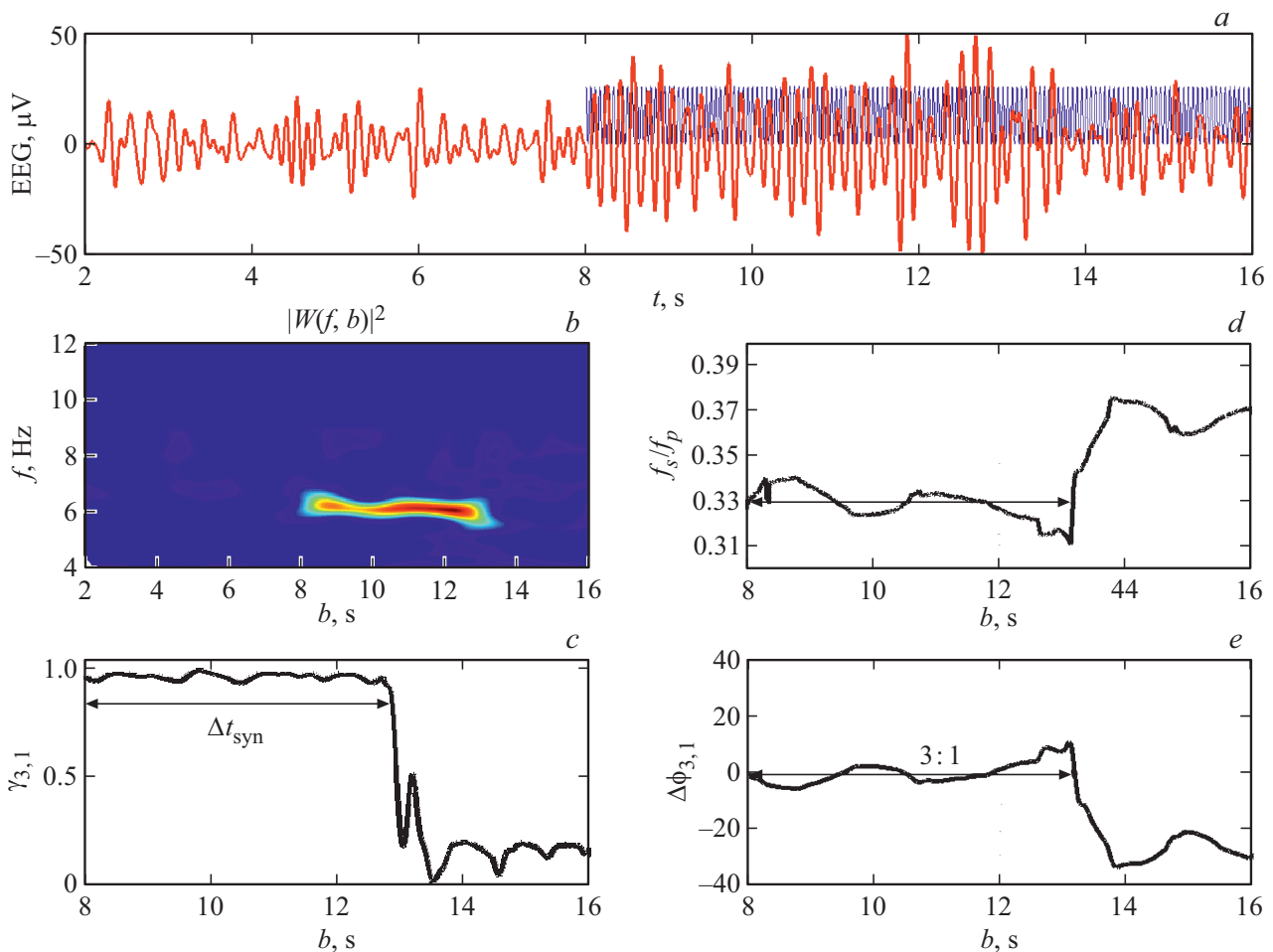
Длительность фазовой синхронизации  $n : m$  между световым возбуждением и реакцией мозга на заданную частоту определялась как интервал времени  $\Delta t_{\text{syn}}$ , в течение которого значение индекса фазовой синхронизации, вычисляемое в соответствии с [27],

$$\begin{aligned} \gamma_{n,m} &= \left| \left\langle \exp(2\pi i \Delta\phi_{n,m}(b)) \right\rangle_{[b+\Delta b]} \right| \\ &= \left| \sum_{j=1}^k \exp\left(2\pi i \Delta\phi_{n,m}\left(b + \frac{j\Delta b}{k}\right)\right) \right|, \end{aligned} \quad (13)$$

было близко к единице.

Таким образом, фазовая синхронизация между паттерном ЭЭГ и фотостимулом заданной частоты оценивалась в настоящей работе по таким параметрам, как отношение мгновенных частот и длительность фазовой синхронизации.

Различия между средними значениями вычисленных параметров для каждой группы пациентов и средними



**Рис. 3.** Пример фазовой синхронизации порядка 3:1 между световым возбуждением с частотой 18 Hz и ответом мозга человека из группы I. *a* — паттерн ЭЭГ (красная кривая в online версии) и фотостимул (голубая кривая в online версии), *b* — проекция вейвлетной поверхности ( $b, f, |W_s(f, b)|^2$ ) на плоскость ( $b, f$ ), *c* — зависимость индекса фазовой синхронизации  $\gamma_{3,1}$  от времени, *d* — отношение мгновенных частот  $f_s(b)/f_p(b)$ , *e* — мгновенная разность фаз  $\Delta\phi_{3,1}(b)$ .

параметрами контрольной группы, а также между этими средними значениями для группы I и группы II пациентов определяли по методу однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Если статистика, полученная по F-критерию Фишера, превышала критическое значение, то нулевая гипотеза о равенстве средних двух групп отвергалась.

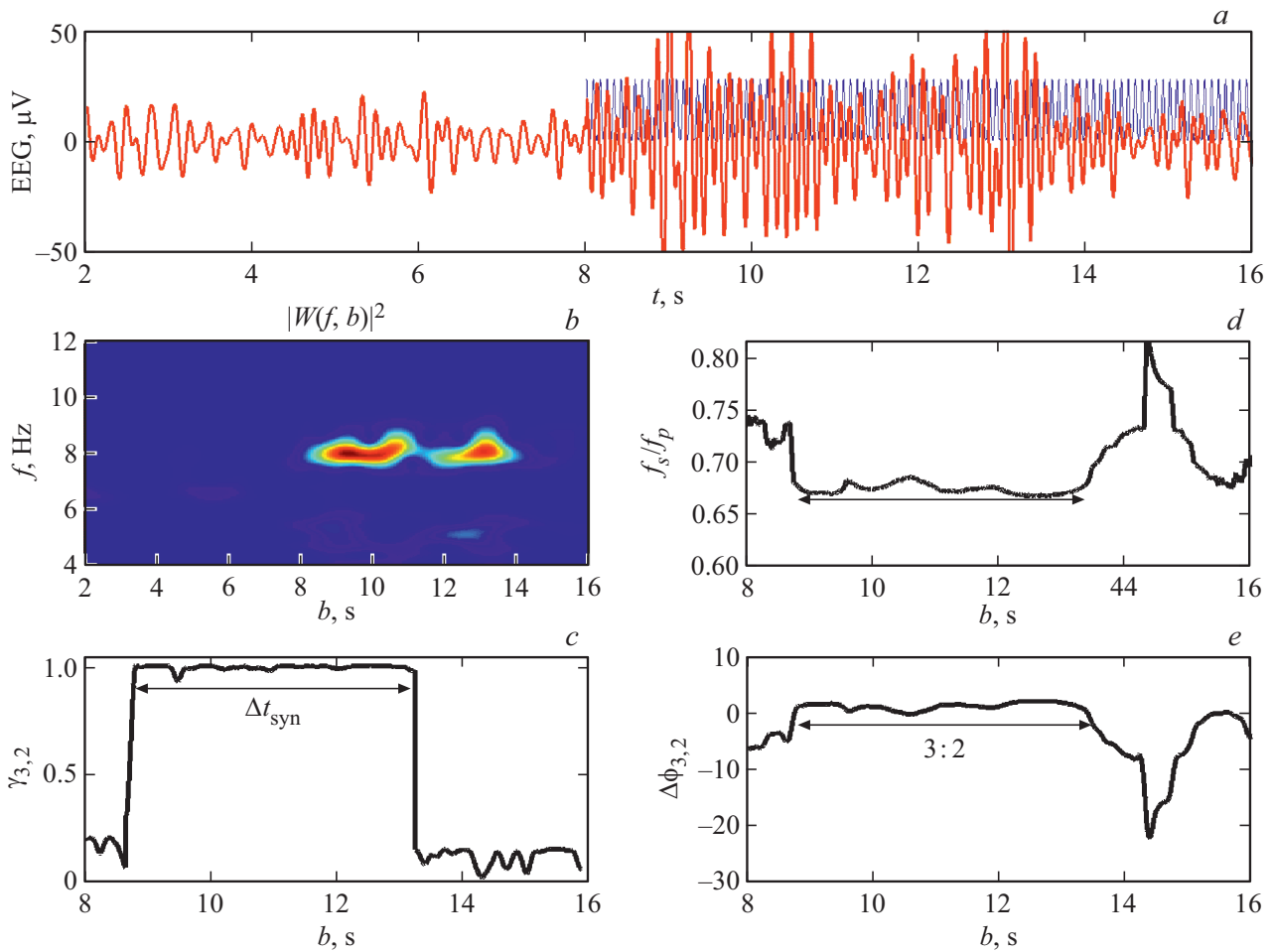
## 2. Результаты

В связи с тем, что значения параметров, вычисленных для всех трех затылочных локусов, значимо не различались на статистическом уровне, в настоящей работе приводятся результаты, полученные только для центрального затылочного локуса Oz.

Реакция мозга здорового человека из контрольной группы на фотостимуляцию с частотой 6 Hz показана на рис. 1. Действие фотостимула длилось с восьмой по шестнадцатую секунду (рис. 1, *a*). Проекция вейвлетного

спектра ( $b, f, |W_s(f, b)|^2$ ) на плоскость ( $b, f$ ), полученная в результате CWT ЭЭГ до и во время фотостимуляции, показана на рис. 1, *b*. Усредненное по времени распределение вейвлетного спектра  $|W_s(f, b)|^2$  по частотам имеет максимумы на частотах 9.5 и 10 Hz, не совпадающих с частотой фотостимуляции (рис. 1, *d*). Зависимость мгновенной разности фаз от времени  $\Delta\phi_{3,5}(b)$  не имеет участков горизонтального плато (рис. 1, *c*). Индекс фазовой синхронизации  $\gamma_{3,5}$  колеблется вокруг значения, близкого к нулю (рис. 1, *e*). Все это свидетельствует об отсутствии фазовой синхронизации и реакции усвоения светового ритма заданной частоты 6 Hz в анализируемом паттерне ЭЭГ с максимумом мгновенной частоты 10 Hz.

На рис. 2 приведен пример наличия фазовой синхронизации между световым возбуждением на частоте 12 Hz и реакцией здорового мозга. Проекция вейвлетного спектра ( $b, f, |W_s(f, b)|^2$ ) паттерна ЭЭГ на плоскость ( $b, f$ ) показывает отсутствие в спектре частоты 12 Hz до фотостимуляции и появление ее во время фотостимуляции (рис. 2, *b*). Отношение мгно-



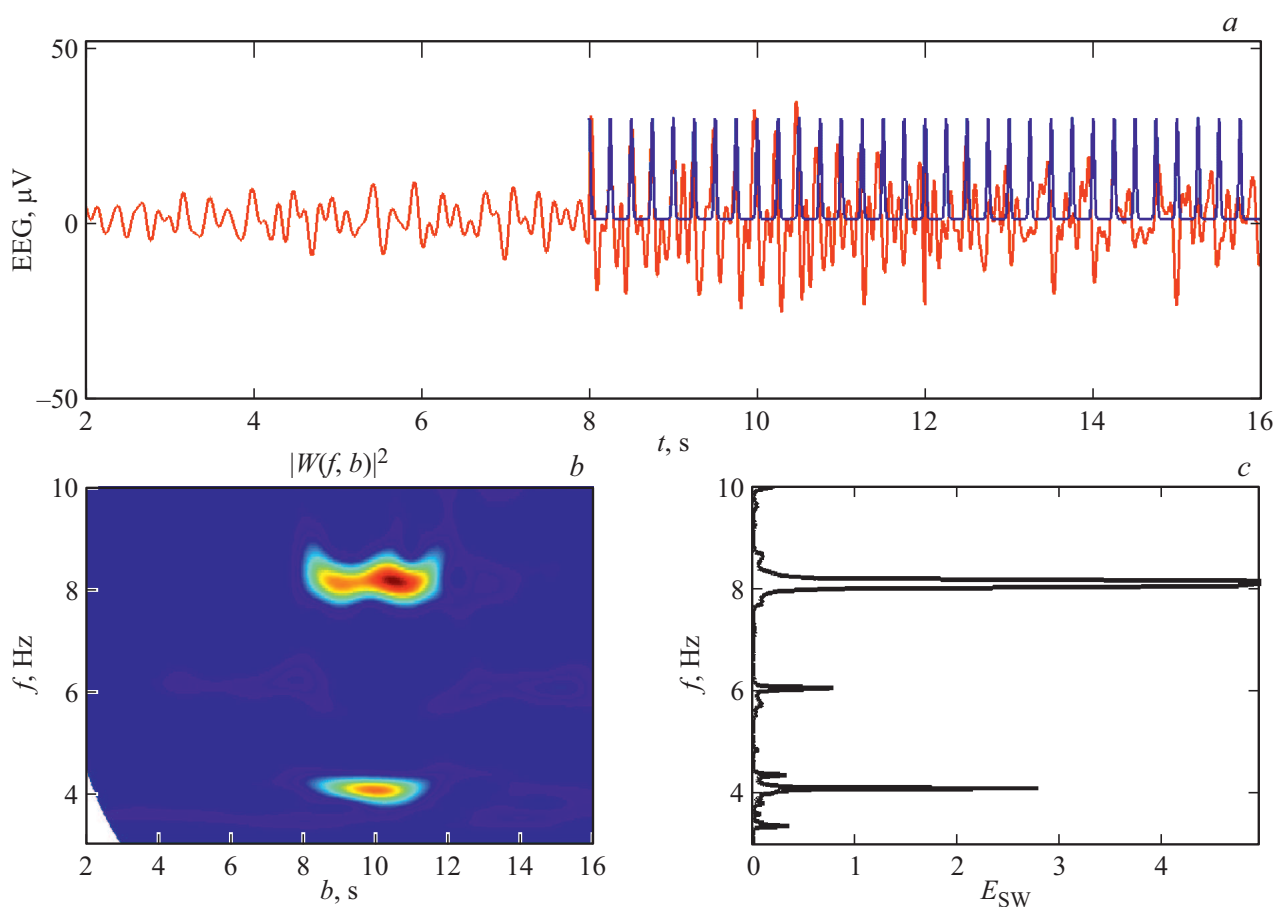
**Рис. 4.** Пример фазовой синхронизации порядка 3:2 между световым возбуждением с частотой 12 Hz и ответом мозга человека из группы I. *a* — паттерн ЭЭГ (красная кривая в online версии) и фотостимул (голубая кривая в online версии), *b* — проекция вейвлетной поверхности  $(b, f, |W_s(f, b)|^2)$  на плоскость  $(b, f)$ , *c* — зависимость индекса фазовой синхронизации  $\gamma_{3,2}$  от времени, *d* — отношение мгновенных частот  $f_s(b)/f_p(b)$ , *e* — мгновенная разность фаз  $\Delta\phi_{3,2}(b)$ .

венных частот  $f_s(b)/f_p(b)$  ответа мозга и светового возбуждения колеблется вокруг постоянного значения, близкого к единице (рис. 2, *d*), а мгновенная разность фаз  $\Delta\phi_{1,1}(b)$  — вокруг постоянного значения, близкого к нулю в интервале времени от 11.8 до 13.9 s (рис. 2, *e*). Это свидетельствует о том, что спустя 3.8 s после начала фотостимуляции между световым возбуждением и реакцией здорового мозга наступает фазовая синхронизация порядка 1:1. Индекс фазовой синхронизации  $\gamma_{1,1}$  имеет значения, близкие к единице внутри того же самого интервала, и принимает значения, близкие к нулю, вне этого интервала (рис. 2, *c*). Таким образом, длительность  $\Delta t_{syn}$  фазовой синхронизации в этом примере составляет 2.2 s.

Пример наличия фазовой синхронизации порядка 3:1 между световым возбуждением с частотой 18 Hz и ответом мозга человека с артериальной гипертензией из группы I показан на рис. 3. Вейвлетный спектр  $|W_s(f, b)|^2$  ЭЭГ выявляет частоту ответа 6 Hz в интервале времени от 8 до 13 s (рис. 3, *b*). В этом интервале

времени отношение мгновенных частот  $f_s(b)/f_p(b)$  колеблется вокруг постоянного значения, близкого к 0.33 (рис. 3, *d*), а мгновенная разность фаз  $\Delta\phi_{3,1}(t)$  — вокруг постоянного значения, близкого к нулю (рис. 3, *e*). Внутри этого интервала индекс фазовой синхронизации  $\gamma_{3,1}$  имеет значения, близкие к единице (рис. 3, *c*). Длительность  $\Delta t_{syn}$  фазовой синхронизации в рассмотренном паттерне ЭЭГ равна 5 s.

Рис. 4 демонстрирует фазовую синхронизацию порядка 3:2 между фотостимулом с частотой 12 Hz и ответом мозга человека с артериальной гипертензией из группы I. В вейвлетном спектре  $|W_s(f, b)|^2$  этого паттерна ЭЭГ во время фотостимуляции появляется частота 8 Hz в интервале времени от 8.7 до 13.4 s (рис. 4, *b*). В этом интервале значение индекса фазовой синхронизации  $\gamma_{3,2}$  близко к единице (рис. 4, *c*), отношение мгновенных частот  $f_s(b)/f_p(b)$  колеблется вокруг постоянного значения, близкого к 0.67 (рис. 4, *d*), а мгновенная разность фаз  $\Delta\phi_{3,2}(b)$  — вокруг постоянного значения, близкого к нулю (рис. 4, *e*). Длительность  $\Delta t_{syn}$



**Рис. 5.** Пример наличия двух порядков  $n : m$  фазовой синхронизации между фотостимулом с частотой 4 Hz и реакцией мозга человека из группы II. *a* — паттерн ЭЭГ (красная кривая в online версии) и фотостимул (голубая кривая в online версии), *b* — проекция вейвлетной поверхности  $(b, f, |W_s(f, b)|^2)$  на плоскость  $(b, f)$ , *c* — усредненное по времени распределение вейвлетного спектра  $|W_s(f, b)|^2$  по частотам.

фазовой синхронизации между световым возбуждением и ответом в данном паттерне ЭЭГ составляет 4.7 s.

Рис. 5 и 6 демонстрируют наличие двух порядков  $n : m$  фазовой синхронизации между фотостимулом с частотой 4 Hz и реакцией мозга человека с артериальной гипертензией из группы II. Вейвлетный спектр  $|W_s(f, b)|^2$  паттерна ЭЭГ имеет две полосы частот, возникающих в интервале фотостимуляции (рис. 5, *b*). До фотостимуляции эти частоты отсутствуют. SWT выделяет два гребня, соответствующих максимумам усредненного по времени вейвлетного спектра  $|T_s(f, b)|^2$  на частотах 4 и 8 Hz (рис. 5, *c*).

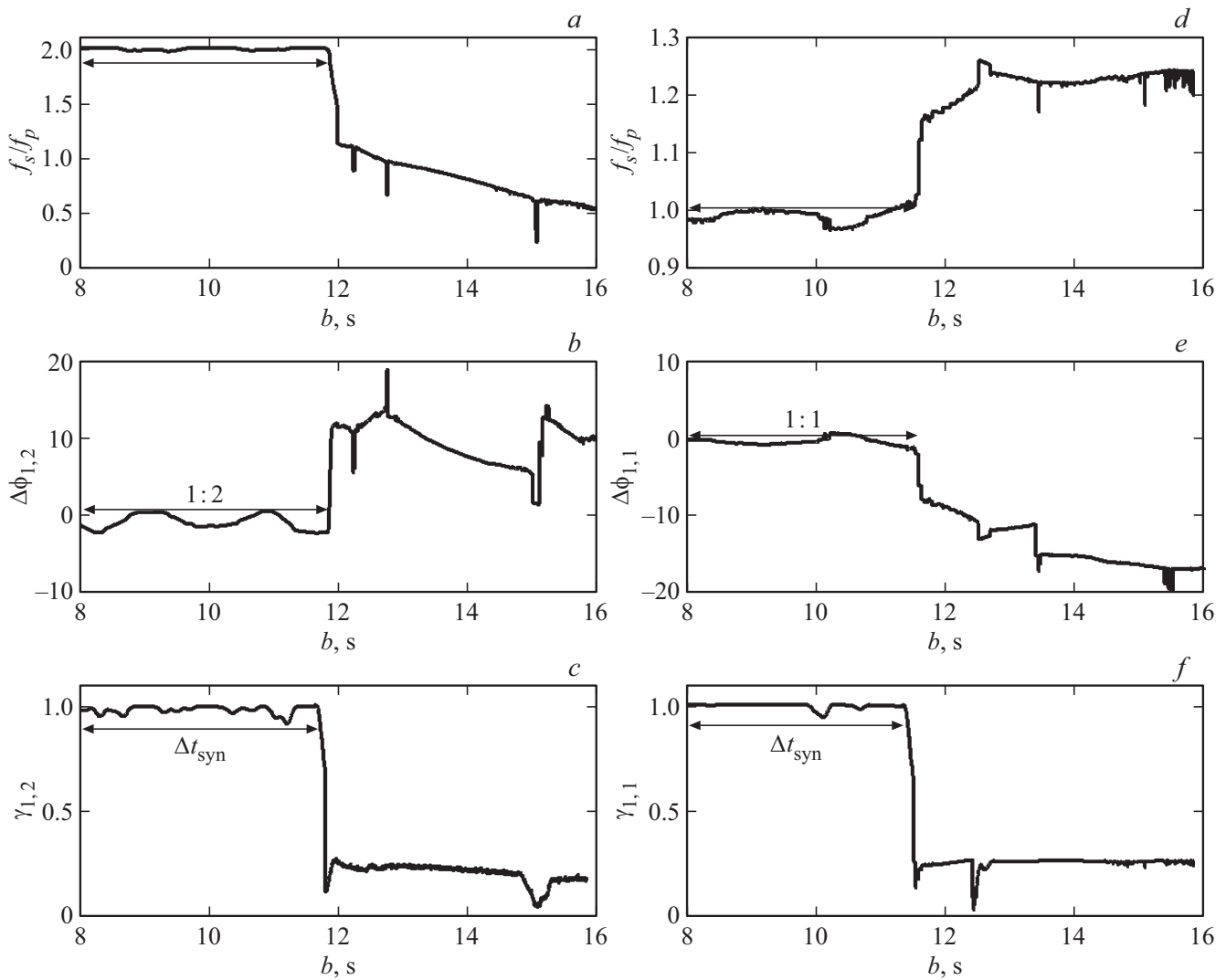
Фазовая синхронизация порядков 1:1 и 1:2 возникает в интервале времени от 8 до 11.8 s (рис. 6). В этом интервале времени отношение мгновенных частот  $f_s(b)/f_p(b)$  колеблется вокруг постоянных значений, близких к 2 (рис. 6, *a*) и к единице (рис. 6, *d*), а мгновенные разности фаз  $\Delta\phi_{1,2}(b)$  и  $\Delta\phi_{1,1}(b)$  — вокруг постоянного значения, близкого к нулю (рис. 6, *b, e*). Значения индексов фазовой синхронизации  $\gamma_{1,2}$  и  $\gamma_{1,1}$  близки к единице (рис. 6, *c, f*). Таким образом, длительность  $\Delta t_{\text{syn}}$  фазовой синхронизации между световым возбуж-

дением и ответом в данном паттерне ЭЭГ меньше, чем в паттернах, представленных на рис. 3 и 4.

В табл. 1 и 2 представлены данные о порядках  $n : m$  фазовой синхронизации между фотостимулом и реакцией мозга пациентов с артериальной гипертензией из групп I и II соответственно. Для 61% (8 из 13) пациентов из группы I характерна фазовая синхронизация порядка 1:1 для фотостимула с частотами 4, 6 и 10 Hz, а также фазовая синхронизация порядка 2:1 для частот 10 и 12 Hz, порядка 3:2 для частоты 12 Hz и порядков 4:1 и 3:1 для 16 и 18 Hz соответственно.

Для 59% (10 из 17) человек из группы II в паттернах ЭЭГ найдена фазовая синхронизация порядка 1:1 между ответом мозга и световым возбуждением с частотами 4, 6, 10 и 12 Hz и фазовая синхронизация порядка 1:2 для фотостимула с частотами 4 и 6 Hz. В некоторых паттернах ЭЭГ пациентов этой группы наблюдалась фазовая синхронизация порядков 4:5 и 4:7 между частотой возбуждения 4 Hz и ответом мозга и фазовая синхронизация порядка 1:3 между фотостимулом с частотой 6 Hz и ЭЭГ.





**Рис. 6.** Фазовая синхронизация порядков 1:2 и 1:1 между световым возбуждением с частотой 4 Hz и ответом мозга человека из группы II. *a, d* — отношение мгновенных частот  $f_s(b)/f_p(b)$ , *b, e* — мгновенные разности фаз  $\Delta\phi_{1,2}(b)$  и  $\Delta\phi_{1,1}(b)$ , *c, f* — индексы фазовой синхронизации  $\gamma_{1,2}$  и  $\gamma_{1,1}$ .

В паттернах ЭЭГ 100% (10 из 10) лиц из контрольной группы отмечалась фазовая синхронизация порядка 1:1 только между световым возбуждением с частотой 12 Hz и биоэлектрической активностью мозга (табл. 3). Для других частот возбуждения фазовая синхронизация отсутствовала. Отсутствие фазовой синхронизации между ответом мозга и фотостимулом большинства предложенных частот совпадает с ранее полученными данными о том, что реактивные паттерны ЭЭГ здорового человека характеризуются незначительной реакцией усвоения ритма фотостимуляции частот альфа-диапазона [3,8].

Таким образом, в отличие от биоэлектрической активности здорового мозга, в паттернах ЭЭГ обеих групп пациентов с артериальной гипертензией наблюдалась реакция усвоения частот тета- и альфа-диапазонов, связанная с фазовой синхронизацией порядка 1:1, при которой вызванный ответ имел ту же частоту, что и

стимул. Наблюдаемая в паттернах ЭЭГ пациентов из группы I фазовая синхронизация порядков 2:1, 3:2, 3:1, 4:1 означает возникновение частоты ответа, кратно меньшей по сравнению с частотой возбуждения, например, появление в паттерне ЭЭГ частоты 6 Hz в ответ на фотостимул с частотой 18 Hz или частоты 5 Hz в ответ на стимул 10 Hz. Отношение мгновенных частот  $f_s(b)/f_p(b)$  имеет в этих случаях значение, меньшее единицы (табл. 3).

В отличие от этого характерная для пациентов из группы II фазовая синхронизация порядка 1:2 означает появление в паттерне ЭЭГ частоты, кратно большей, по сравнению с частотой возбуждения, например, возникновение ответа с частотой 8 Hz на фотостимул с частотой 4 Hz или ответа с частотой 12 Hz на световое возбуждение с частотой 6 Hz. Отношение мгновенных



частот  $f_s(b)/f_p(b)$  имеет в этих случаях значение большее единицы (табл. 3).

Попарное сравнение длительностей фазовой синхронизации порядка 1:1 между группами I и II и между группой II и контрольной группой, выполненное на основании однофакторного дисперсионного анализа, представлено на рис. 7. Средние величины  $\Delta t_{\text{syn}}$  определены по восьми значениям для каждой анализируемой группы. В связи с отсутствием данных о наличии фазовой синхронизации одного и того же порядка сразу для трех анализируемых групп, тест множественных сравнений не проводился. Рис. 7 демонстрирует достоверные различия между средними значениями длительностей фазовой синхронизации порядка 1:1 для частот возбуждения 4, 6 и 10 Hz в паттернах ЭЭГ групп I и II пациентов с артериальной гипертензией, а также для частоты возбуждения 12 Hz в паттернах ЭЭГ контрольной группы и группы II. Большие различия в центральных линиях, показывающих значения медиан выборочных значений, соответствуют большим значениям статистики Фишера и соответственно малым значениям  $p$  ( $p < 0.002$ ). Это свидетельствует о том, что групповые средние длительностей фазовой синхронизации порядка 1:1 различаются на уровне значимости  $\alpha < 0.05$ . При этом для всех рассмотренных частот длительность фазовой синхронизации порядка 1:1 в паттернах ЭЭГ пациентов из группы I практически в 2 раза превышает длительность синхронизации для пациентов из группы II (например, при  $f_p = 4 \text{ Hz}$   $\Delta t_{\text{syn}} = 6.3 \pm 0.9 \text{ s}$  и  $\Delta t_{\text{syn}} = 3.8 \pm 0.4 \text{ s}$

**Таблица 1.** Порядки  $n:m$  фазовой синхронизации между фотостимулом и реакцией мозга пациентов с артериальной гипертензией из группы I

Пациент	Синхронизация $n:m$					
	4 Hz	6 Hz	10 Hz	12 Hz	16 Hz	18 Hz
1	1:1	1:1	1:1, 2:1	2:1, 3:2	4:1	3:1
2	—	1:1	1:1	2:1, 3:1	4:1	—
3	1:1	1:1	1:1, 2:1	2:1, 3:2	4:1	3:1
4	1:1	1:1	2:1	2:1	—	3:1
5	1:1	—	2:1	2:1, 3:2	4:1	—
6	1:1	1:1	1:1	3:2	—	3:1
7	—	1:1	2:1	2:1	4:1	3:1
8	1:1	1:1	2:1	2:1, 3:2	—	3:1
9	1:1	1:1	1:1, 2:1	—	4:1	—
10	—	1:1	1:1, 2:1	2:1, 3:2	4:1	3:1
11	1:1	—	1:1, 2:1	2:1, 3:2	4:1	—
12	1:1	1:1	—	2:1, 3:1	4:1	3:1
13	1:1	—	1:1	2:1, 3:2	4:1	—

**Таблица 2.** Порядки  $n:m$  фазовой синхронизации между фотостимулом и реакцией мозга пациентов с артериальной гипертензией из группы II

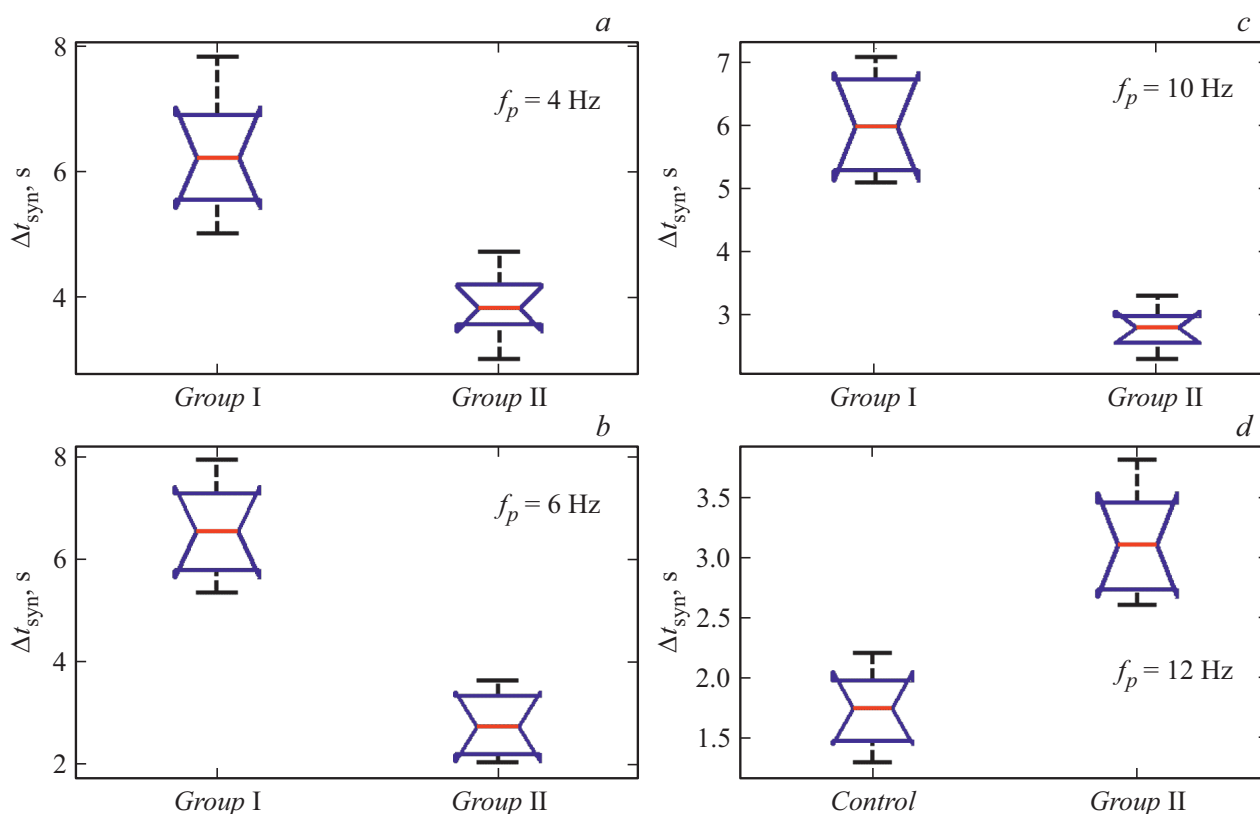
Пациент	Синхронизация $n:m$			
	4 Hz	6 Hz	10 Hz	12 Hz
1	1:1, 4:5, 4:7, 1:2	1:1, 1:2	1:1	1:1
2	1:1, 1:2	1:1	1:1	1:1
3	1:1	1:1	1:1	—
4	1:1	1:1, 1:2	1:1	1:1
5	1:1, 1:2	1:1, 1:2	1:1	—
6	1:1, 1:2	1:1, 1:2	1:1	1:1
7	1:1, 1:2	1:1	1:1	1:1
8	1:1, 1:2	1:1, 1:2, 1:3	1:1	1:1
9	1:1	1:1, 1:2	1:1	—
10	1:1	1:1	1:1	1:1
11	1:1, 1:2	1:1, 1:2	1:1	—
12	1:1, 1:2	1:1, 1:2	1:1	1:1
13	1:1, 1:2	1:1, 1:2	1:1	1:1
14	—	1:1, 1:2, 1:3	1:1	—
15	1:1, 1:2	1:1, 1:2, 1:3	—	—
16	1:1, 1:2	1:1, 1:2, 1:3	—	1:1
17	1:1, 1:2	1:1	1:1	—

для группы I и II соответственно). Наименьшие значения длительности фазовой синхронизации получены в ответах здоровых тестируемых ( $\Delta t_{\text{syn}} = 1.7 \pm 0.3 \text{ s}$ ,  $f_p = 12 \text{ Hz}$ ).

Таким образом, в отличие от реакции мозга здоровых людей из контрольной группы, у которых реакция усвоения светового ритма наблюдается только для определенных частот альфа-диапазона, в паттернах ЭЭГ пациентов с артериальной гипертензией реакция усвоения светового ритма сопровождается появлением фазовой синхронизации в ответах мозга практически во всех частотных диапазонах. В реактивных паттернах ЭЭГ пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, вызванными хроническим повышением артериального давления (группа I), повышается длительность фазовой синхронизации порядка 1:1 при световой стимуляции в тета- и альфа-диапазонах. Кроме того, при стимуляции на частотах альфа- и бета-диапазонов реакции мозга пациентов с умеренными когнитивными нарушениями смещаются в более низкочастотный диапазон по сравнению с частотой возбуждения. Фазовая синхронизация порядка  $m:n$ , где  $m > n$ , приводящая к уменьшению частоты ответа мозга по сравнению с

**Таблица 3.** Усредненные по тестируемым в каждой группе значения отношения мгновенных частот  $f_s(b)/f_p(b)$  во время фазовой синхронизации порядка  $n : m$

Фотостимул $f_p$ (Hz)	Контрольная группа ( $N = 10/10$ )		Группа I ( $N = 8/13$ )		Группа II ( $N = 12/17$ )	
	$f_s(b)/f_p(b)$	$n : m$	$f_s(b)/f_p(b)$	$n : m$	$f_s(b)/f_p(b)$	$n : m$
4	–	–	$1 \pm 0.01$	1 : 1	$1 \pm 0.01$	1 : 1
					$2 \pm 0.03$	1 : 2
6	–	–	$1 \pm 0.01$	1 : 1	$1 \pm 0.01$	1 : 1
					$2 \pm 0.02$	1 : 2
10	–	–	$1 \pm 0.01$	1 : 1	$1 \pm 0.01$	1 : 1
			$0.5 \pm 0.01$	2 : 1		
12	$1 \pm 0.01$	1 : 1	$0.5 \pm 0.01$	2 : 1	$1 \pm 0.01$	1 : 1
			$0.66 \pm 0.01$	3 : 2		
16	–	–	$0.25 \pm 0.01$	4 : 1	–	–
18	–	–	$0.33 \pm 0.01$	3 : 1	–	–



**Рис. 7.** Сравнение длительностей фазовой синхронизации порядка 1:1 между группами I и II для частот возбуждения 4, 6, 10 Hz (a-c) и между группой II и контрольной группой для частоты фотостимула 12 Hz (d).

частотой светового раздражителя, а также увеличение времени фазовой синхронизации, могут быть маркерами умеренных когнитивных нарушений при артериальной гипертензии.

### Выводы

Анализ фазовой синхронизации между паттернами ЭЭГ и фотостимулом, выполненный с помощью син-

хросжатоого вейвлет-преобразования, позволил выявить достоверные различия в параметрах фазовой синхронизации в двух группах лиц с хронически повышенным артериальным давлением, имеющих и не имеющих умеренные нарушения когнитивных функций.

Показано, что умеренные когнитивные нарушения у лиц с хроническим повышением артериального давления коррелируют с большей длительностью фазовой синхронизации между прерывистой фотостимуляцией и биоэлектрической активностью головного мозга, а также со сдвигом этой активности в более низкочастотный диапазон по сравнению с частотой возбуждения. Это позволяет считать, что параметры фазовой синхронизации в электроэнцефалографических паттернах могут служить дополнением к клиническим оценкам степени умеренных когнитивных нарушений сосудистого генеза и быть нейрофизиологическими маркерами этих нарушений.

### Благодарности

Авторы благодарят старшего научного сотрудника Института физиологии им. И.П. Павлова Святогор И.А. за предоставленные экспериментальные записи ЭЭГ.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### Список литературы

- [1] J.M.E. Drake., K.E. Shy, L. Liss. Clin. Electroencephal, **20**, 153 (1989).
- [2] A.I. Fedotchev, A.T. Bondar, S.G. Matrusov, V.S. Semenov, A.G. Soin. Usp. Physiol. Nauk, **37** (4), 82 (2006).
- [3] O.E. Dick, I.A. Svyatogor. Neurocomputing, **165**, 361 (2015). <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucom.2015.03.025>
- [4] A.I. Fedotchev, A.T. Bondar, I.G. Akoev. Human Physiology, **26**, 64 (2000).
- [5] M. Coull, T.A. Pedley. Electroenceph. Clin. Neurophys., **44**, 353 (1978).
- [6] D. Gasecki, M. Kwarciany, W. Nyka, K. Narkiewicz. Curr Hypertens Rep., **15** (6), 547 (2013). DOI: 10.1007/s11906-013-0398-4
- [7] D.V. Moretti, C. Miniussi, G.B. Frison. Clin. Neurophys., **118**, 1866 (2007).
- [8] И.А. Святогор, О.Е. Дик, А.Д. Ноздрачев, Н.Л. Гусева. Физиология человека, **41** (3), 41 (2015). DOI: 10.7868/S0131164615030170 [O.E. Dick, I.A. Svyatogor, A.D. Nozdachev, N.L. Guseva. Human Physiology, **41**, 261 (2015). DOI: 10.1134/S0362119715030172]
- [9] С.В. Божокин. ЖТФ, **80**, 16 (2010). [S.V. Bozhokin, Tech. Phys. 55, 1248 (2010). [doi.org/10.1134/S1063784210090033](http://doi.org/10.1134/S1063784210090033)]
- [10] S. Boccaletti, J. Kurths, G. Osipov, D.L. Valladares, C.S. Zhou. Physics Reports, **366** (1–2), 1 (2002). DOI: 10.1016/S0370-1573(02)00137-0
- [11] A.S. Pikovsky, M.G. Rosenblum, J. Kurths. *Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences* (Cambridge Univ. Press, Cambridge, 2001)
- [12] L. Cohen. *Time-frequency analysis* (Prentice Hall Signal Processing Series, Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1995)
- [13] B. Kralemann, M. Fruhwirth, A. Pikovsky, M. Rosenblum, T. Kenner, J. Schaefer, M. Moser. Nature Communications, **4**, 2418 (2013). DOI: 10.1038/ncomms3418
- [14] M.G. Rosenblum, L. Cimponeriu, A. Bezerianos, A. Patzak, R. Mrowka. Phys. Rev. E, **65**, 041909-1 (2002). DOI: 10.1103/PhysRevE.65.041909
- [15] Q. Zhang, A.R. Patwardhan, C.F. Knapp, J.M. Evans. Eur. J. Appl. Physiol., **115** (2), 417 (2015). DOI: 10.1007/s00421-014-3017-4
- [16] I. Daubechies. *Ten lectures on Wavelets* (Mathematics, SIAM Publication, Philadelphia, Pennsylvania, 1992)
- [17] A.B. Bespyatov, M.B. Bodrov, V.I. Gridnev, V.I. Ponomarenko, M.D. Prokhorov. Nonlin. Phen. Compl. Syst., **6** (4), 885 (2003).
- [18] E. Hramov, A.A. Koronovskii, V.I. Ponomarenko, M.D. Prokhorov. Phys. Rev. E, **73**, 026208-1 (2006). DOI: 10.1103/PhysRevE.73.026208
- [19] O.E. Dick, I.A. Svyatogor. Neurocomputing, **82**, 207 (2012). DOI: 10.1016/j.neucom.2011.11.013
- [20] O.E. Dick. Neurocomputing, **243**, 142 (2017). <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucom.2017.03.008>
- [21] I. Daubechies, J. Lu, H.T. Wu. Appl. Comput. Harmon. Anal., **30**, 243 (2011). DOI: 10.1016/j.acha.2010.08.002
- [22] J.B. Tary, R.H. Herrera, M. van der Baan. Phil. Trans. R. Soc. A, **376**, 2126 (2018). <https://dx.doi.org/10.6084/m9>
- [23] D. Iatsenko, P.V.E. McClintock, A. Stefanovska. Digital Signal Proc., **42**, 1 (2015). <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsp.2015.03.004>
- [24] G. Thakur, E. Brevdo, N.S. Fucar, H.-T. Wu. Signal Proc., **93**, 1079 (2013).
- [25] R.P. Torrence, Bull. Am. Meteorol. Soc., **79**, 61 (1998).
- [26] R.Q. Quiroga, A. Kraskov, T. Kreuz, P. Grassberger. Phys. Rev. E, **65**, 041903 (2002). DOI: 10.1103/PhysRevE.65.041903
- [27] F. Mormann, K. Lehnertz, P. David, C.E. Elger. Phys. D, **144**, 358 (2000).