

УДК 611.813.14.018: 599.323.4

**ЧАСТОТНО-ВРЕМЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ПИК-ВОЛНОВЫХ РАЗРЯДОВ В ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЕ  
КРЫС С РАЗЛИЧИЯМИ В АЛЛЕЛЬНОЙ СТРУКТУРЕ ГЕНА  
РЕЦЕПТОРА ДОФАМИНА ВТОРОГО ТИПА (DRD2)**

**А.М. Мусина, Л.Б. Калимуллина**

*Башкирский государственный университет, г. Уфа, [marmishka-06@mail.ru](mailto:marmishka-06@mail.ru)*

В работе приведены результаты исследования частотно-временной структуры пик-волновых разрядов (SWD) и сравнительного анализа количественных характеристик ЭЭГ двух групп гомозиготных крыс линии WAG/Rij с генетической абсансной эпилепсией, которые различались представительством аллелей в локусе TAG 1A гена DRD2.

**Ключевые слова:** абсансная эпилепсия, атипичные разряды пик-волна, модифицированное вейвлет-преобразование.

**THE TIME-AND-FREQUENCY CHARACTERISTICS SPIKE-  
WAVE DISCHARGES IN ELECTROENCEFALOGRAM RAT'S  
WHICH ARE DIFFER IN GENOTYPE LOCUS TAG 1 A OF GENE  
RECEPTOR OF DOPAMINE SECOND TYPE ((DRD2)**

**A.M. Musina, L.B. Kalimullina**

*Bashkir state university, Ufa, [marmishka-06@mail.ru](mailto:marmishka-06@mail.ru)*

In work are presented results of research of time-and-frequency structure of spike-wave discharges and the comparative analysis of quantitative characteristics EEG of two groups WAG/Ri rats with genetics absence epilepsy, which are homozygous in biallele locus TAG 1A DRD2.

**Keywords:** absence epilepsy, modified wavelet, atypical -wave discharges.

Основной характеристикой абсансной эпилепсии являются разряды пик-волна (spike-wave discharges, SWD). Это спонтанно возникающие генерализованные высокоамплитудные эпизоды электрической активности мозга, сопровождающиеся кратковременным отключением сознания. Согласно современным представлениям абсансная эпилепсия является кортикотала-

мическим типом эпилепсии. Кортикальный фокус в соматосенсорной коре является ведущим в распространении пик-волновой активности по кортикоталамическим нервным сетям в течение спонтанных абсансных судорог («hot spot theory») [4].

Важным звеном в патогенетических механизмах абсансной эпилепсии является дефицит дофаминергической системы, при этом

ведущее значение имеет изменение уровня функционирования дофаминовых рецепторов второго типа (DRD2) [1].

В ранее проведенных генетических исследованиях установлено, что у крыс WAG/Rij генотип локуса TAG 1A (DRD2) может представлять различное сочетание двух аллелей —  $A_1$  и  $A_2$ . В исследованной популяции крыс линии WAG/Rij наиболее часто встречали генотип  $A_1/A_2$  (75% животных), остальные генотипы были более редкими:  $A_2/A_2$  — 21%  $A_1/A_1$  — 4% животных. Целе-направленное скрещивание крыс позволило получить на кафедре морфологии и физиологии человека Башкирского государственного университета две субпопуляции гомозиготных крыс указанной линии [3].

Одним из направлений в анализе электрической активности мозга является использование вейвлет-преобразования [9]. Для анализа частотно-временной структуры разрядов пик-волна у пациентов с абсансной эпилепсией метод был специально модифицирован [2, 6, 7, 8].

Целью нашей работы было исследование с помощью модифицированного вейвлет-преобразования особенностей частотно-временной структуры разрядов пик-волна, зарегистрированных в ЭЭГ двух групп гомозиготных крыс линии WAG/Rij, которые различались представительством аллелей в локусе TAG 1A гена рецептора дофамина второго типа (DRD2).

Для работы были использованы 12 животных с генотипом  $A_1/A_1$  по локусу TAG 1A гена DRD2 (условное обозначение данной группы  $A_1A_1$ ) и 12 животных с генотипом  $A_2/A_2$  по тому же локусу (обозначение —  $A_2A_2$ ).

Операции вживления электродов на крысах проводили в стерильных условиях. В качестве наркоза использовали хлоралгидрат в дозе 400 мг/кг. После наркотизации и местной анестезии мягких тканей головы проводили скальпирование и вживление нихромовых электродов эпидурально: во фронтальную кору — поле 6 (AP-+3; LM-3); в теменную кору — поле 2 (AP-0; LM-5); в затылочную кору — поле 17 (AP-6; LM-3) [9]. Индифферентный электрод располагался в кости над мозжечком. После восстановительного периода (7-8 дней) производили регистрацию фоновой ЭЭГ. Запись осуществляли в программе EEGView (А. М. Спиридонов). Использовали электроэнцефалограф Bioskript 2000 (Германия), постоянная времени — 0,3 с, фильтр высокой частоты — 70 Гц, параллельно сигнал поступал в компьютер для дальнейшей обработки.

Анализ частотно-временной структуры разрядов был проведен с помощью вейвлет-анализа. Суть преобразования состоит в разложении по базису одномерного сигнала, сконструированного из обладающих определенными свойствами функций, посредством масштабных изменений и переносов.

Непрерывное вейвлет-преобразование  $W$  функции  $f$  задается формулой  $Wf(a, b) = 1/\sqrt{| \int f(x) \psi \{ (x-b)/a \} dx$ , где  $a, b$  — коэффициенты масштабирования и сдвига соответственно [2]. Коэффициент  $b$  отвечает за сдвиг по времени, а коэффициент  $a$  — за частотную характеристику. Для частотно-временного анализа часто используют вейвлет Морле, поскольку он имеет наилучшую одновременно частотную и временную локализацию. Вейвлет Морле определяется следующим выражени-

ем:  $\psi(x) = C1 \exp(-x^2/2) \cos(C2 x)$ , где  $C1$ ,  $C2$  — константы. Спектрограммы Морле дают представление об изменении амплитуды в течение разряда, однако точная количественная оценка изменений частоты с помощью обычного вейвлет-преобразования Морле является сложной.

Vosnyakova D, Obukhov Yu., (2005), Габова и др. (2008) модифицировали вейвлет Морле таким образом, чтобы разложение исходного сигнала по модифицированному базису позволяло выделить динамику частоты разряда:  $\psi(x) = xe^{-x^2/2} \cos(5x)$ . Преобразование сигнала по такому модифицированному базису будет иметь нули в точках, в которых трехмерный «хребет», полученный с помощью обычного преобразования Морле, имеет максимум [2, 6, 7, 8].

Кроме исследования частотно-временной структуры разрядов, был рассчитан пик-волновой индекс. Пик-волновой индекс (SWDInd) — это процент времени, занятый

разрядами. Для расчета индекса находили сумму длительности всех пик-волновых разрядов на протяжении всего файла, за 100% принимали продолжительность файла.

*Особенности частотно-временной структуры пик-волновых разрядов крыс группы A1A1.* Средняя продолжительность разрядов, зарегистрированных в ЭЭГ крыс группы A1A1, составила  $5,6 \pm 0,34$  с., среднее количество пик-волновых разрядов в проанализированных файлах крыс анализируемой группы равно  $8,6 \pm 0,66$ . Еще один важный количественный показатель пик-волновых разрядов, отражающий, какую долю занимают пик-волновые разряды в общей длительности записи, — это пик-волновой индекс. Этот показатель составляет  $9,5 \pm 0,82\%$ .

Применяя модифицированное вейвлет преобразование и вейвлет преобразование Морле, мы построили более тысячи преобразований входного сигнала. Нарис. 1 представ-

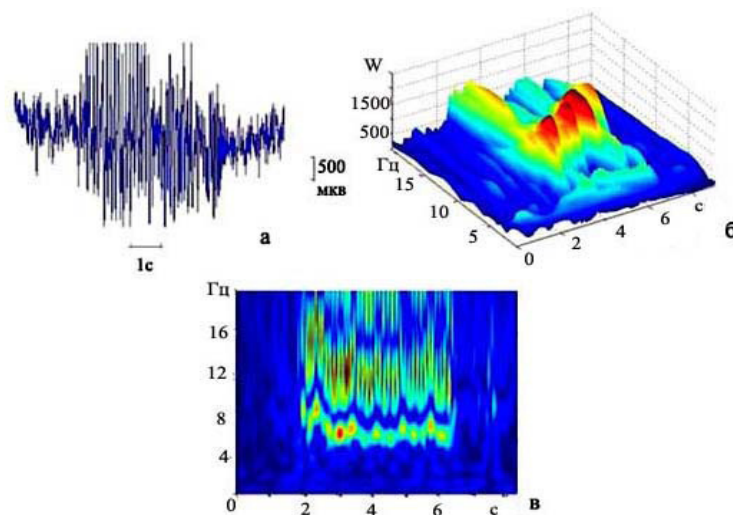


Рис. 1. Частотно-временная структура пик-волнового разряда крыс группы A1A1; а) запись разряда пик-волна, калибровка 1с., 500 мкВ; б) трехмерный график преобразования Морле данного разряда. По осям на трехмерном графике – время (с.), частота (Гц), коэффициент вейвлета (W); в) анализ с помощью модифицированного вейвлета: по горизонтали — время, по вертикали – частота

лены результаты вейвлет-преобразования одного из разрядов крыс группы A1A1, зарегистрированного в теменной области коры. Данный пик-волновой разряд имеет продолжительность 4,5 секунды (рис. 1а). Частота комплексов «пик-волна» в начальный момент времени составляет 14,8 Гц (рис. 1в), в течение первой секунды частота разряда снижается до отметки 8 Гц, а затем на фоне общего небольшого снижения отмечены периодические флуктуации частоты в диапазоне десятых долей герца. Такие флуктуации в течение разряда встречаются несколько раз, и их период составляет около трех секунд (рис. 1в). Средняя начальная частота комплексов «пик-волна» у крыс группы A1A1 равна  $14,1 \pm 0,10$  Гц. Анализируя вейвлет-преобразование Морле (рис. 1б), мы отметили, что коэффициент вейвлета

—  $W$  — (пропорционален амплитуде) колеблется в диапазоне от 1000 до 2000 мкВ.

*Особенности частотно-временной структуры пик-волновых разрядов крыс группы A2A2.* Средняя продолжительность разрядов у крыс данной группы равна  $3,72 \pm 0,14$  с., часто продолжительность разрядов не превышала 2-3 с. Количество пик-волновых разрядов крыс группы A2A2 составила  $4,21 \pm 0,41$ . На основе этих параметров нами был посчитан третий количественный показатель пик-волновых разрядов — пик-волновой индекс, и у крыс данной группы он составляет  $2,71 \pm 0,25\%$ .

Для анализа частотно-временной структуры разрядов были использованы модифицированное вейвлет преобразование и вейвлет-преобразование Морле. На рис. 2 представлен короткий разряд, характерный

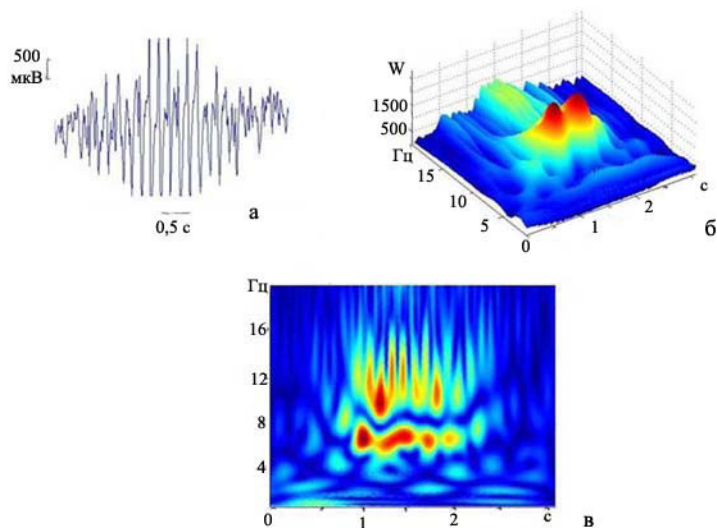


Рис. 2. Частотно-временная структура коротких разрядов, характерных для группы A2A2: а) запись разряда пик-волна, калибровка 0,5с., 500 мкВ; б) трехмерный график преобразования Морле данного разряда. По осям на трехмерном графике – время (с.), частота (Гц), коэффициент вейвлета ( $W$ ); в) анализ с помощью модифицированного вейвлета: по горизонтали — время, по вертикали — частота.

для анализируемой группы. Разряд длится около двух секунд. Он начинается с высокой частоты — 14-16 Гц (рис. 2в). В течение всего короткого разряда происходило стремительное снижение его частоты. Скорость уменьшения частоты у коротких разрядов обычно была 1 Гц/с или более. Иногда на этом фоне наблюдали небольшое временное повышение частоты (рис. 2б — на отметке 1,5 с можно наблюдать незначительный подъем частоты). Средняя начальная частота комплексов «пик-волна» у крыс группы А2А2 составила  $12,8 \pm 0,13$  Гц. Коэффициент вейвлета ( $W$ ) у крыс данной группы колеблется в диапазоне 1000-1500 (рис. 2в).

Проанализировав полученные вейвлет-преобразования, мы обнаружили, что у крыс группы А<sub>2</sub>А<sub>2</sub> имеются разряды, которые не подходят по описанию тем разрядам, которые были охарактеризованы выше. Для них свойственна менее выраженная симметричность по сравнению с вышеописанными разрядами, они — асимметричны. В большинстве случаев не наблюдали четкого опережения разряда во фронтальной коре. Максимальная частота комплексов «пик-волна» могла приходиться как на середину, так и на его конец. Эти разряды были обозначены как «атипичные». На рис. 3 представлен вейвлет-анализ одного

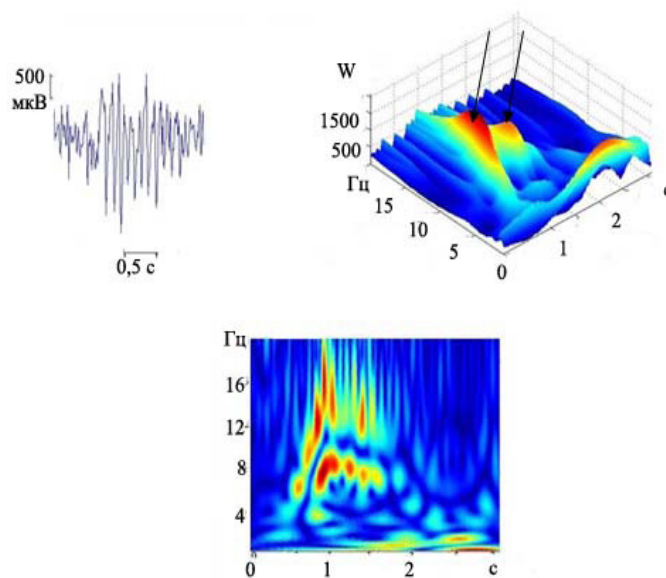


Рис. 3. Частотно-временная динамика атипичного разряда, зарегистрированного в ЭЭГ группы А2А2: а) запись разряда пик-волна, калибровка 0,5с., 500 мкВ; б) трехмерный график преобразования Морле данного разряда. По осям на трехмерном графике — время (с.), частота (Гц), коэффициент вейвлета ( $W$ ); в) анализ с помощью модифицированного вейвлета: по горизонтали — время, по вертикали — частота

из «атипичных» разрядов, зарегистрированных нами у крыс группы А<sub>2</sub>А<sub>2</sub>. Максимальная частота комплексов «пик-волна»

приходится на середину разряда (рис. 3в), коэффициент вейвлета ( $W$ ) в начальный момент разряда составляет 1500, затем про-



исходит значительное колебание его значения, которое выражается образованием двух «хребтов» на вейвлет преобразовании Морле (рис. 3б, показано стрелочками). Для крыс группы  $A_2A_2$  мы отметили чередование широкогенерализованных по коре разрядов с разрядами с «атипичной» структурой.

В настоящей работе были исследованы особенности структуры одного из видов высокосинхронизированной патологической активности коры головного мозга — разрядов «пик-волна» неконвульсивной абсансной эпилепсии. Для крыс группы A1A1 были получены следующие результаты: в самом начале разряда «пик-волна» частота была наиболее высокой в лобных отделах коры, и этот начальный период разряда всегда был очень коротким. Эти данные согласуются с ранее проведенными исследованиями на крысах линии WAG/Rij [2, 6, 7]. Картина изменений частоты коротких разрядов (менее 4 с.), свойственных группе  $A_2A_2$ , несколько отличается от описанной у крыс группы A1A1. У таких разрядов снижение частоты происходит стремительно. На ЭЭГ группы A2A2 одновременно присутствовали как «типичные», так и «атипичные» разряды. Такие «атипичные разряды» были описаны у пациентов с неконвульсивной эпилепсией, была выявлена их структурная неоднородность [2].

#### Выводы

1. Крысы группы A1A1 имеют достоверно большую продолжительность SWD в ЭЭГ соматосенсорной коры по сравнению с крысами группы  $A_2A_2$ ;  $p < 0,001$ . Количество SWD в ЭЭГ крыс группы A1A1

значимо больше по сравнению с группой A2A2 ( $p < 0,001$ ).

2. Пик-волновой индекс (время, занятое разрядами) у крыс группы A2A2 достоверно ниже по сравнению с тождественным показателем у группы A1A1;  $p < 0,001$ .

3. По частотно-временной структуре крысы группы A1A1 и A2A2 неоднородны: для группы A1A1 характерны типичные разряды, для группы A2A2 — одновременное присутствие типичных и атипичных разрядов на ЭЭГ.

#### Список литературы

1. Бирюкова Л. М., Мидзяновская И. С., Ленсу С., Туомисто Л., Ван Луийтеллаар Ж., Базян А. С. // Нейрохимия. — 2006; 23: 3:234-239.
2. Габова А. В., Гнездицкий В. В., Боснякова Д. Ю., Жарикова А. В., Самотаева И. С., Обухов Ю. В., Кузнецова Г. Д. Технологии живых систем, 2008; 5: 72-81.
3. Калимуллина Л. Б., Ахмадеев А. В., Бикбаев А. Ф., Баязитова Л. И. // Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков. — Уфа // Медицинская генетика. — 2005. — № 4. — С. 150.
4. Меерен Х. К. М., Е. Л. Дж. М. Ван Луителлаар, Ф. Х. Лопес да Сильва, Р. К. Бердиев, Н. Е. Чепурнова, С. А. Чепурнов, А. М. Л. Кунен. // Успехи физиологических наук. — 2004. — Т. 35, № 1. — С. 3-19  
Мидзяновская И. С., Кузнецова Г. Д., Туомисто Л. и др. // Нейрохимия. — 2004. — Т. 21, № 4. — С. 264-270.
5. Acar T., Aykut-Bingol C., Bingol H., Bro R., Yener B. // Bioinformatics 2007; 23: 110-118.
6. Bosnyakova D., Gabova A., Zharikova A., Gnezditski V., Kuznetsova G.,

- van Luijtelaar G. // Clin. Neurophysiol. 2007; 118: 1736-1743.
7. Malat S.G. Wavelet tour for signal processing. — San Diego: Academic Press. 1999.
8. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. — Sydney: Academic, 1998.
-