

В табл. 2 в столбце БК приведены результаты тестирования байесовского классификатора. Ошибки первого и второго рода составили 14,42 и 6,19 % соответственно. Одновременное снижение ошибок первого и второго рода возможно за счет увеличения объема выборки. Кроме того, на эти значения ошибок, несомненно, повлияло частичное отсутствие информации по некоторым признакам у ряда пациентов.

Для сравнения было проведено тестирование пациенток с помощью системы FRAX. Результаты тестирования приведены в столбце FRAX табл. 2. Ошибки первого и второго рода составили 18,75 и 7,93 % соответственно. Более низкие значения ошибок первого и второго рода в случае использования байесовского классификатора можно отнести за счет включения в модель дополнительных факторов перелома, не связанных с потерей костной массы.

## Заключение

Предложенный подход к оценке риска остеопоротического перелома показал высокую прогностическую способность и может служить основой для создания информационной системы экспресс-анализа переломов.

Дальнейшее развитие предложенного подхода к прогнозированию риска ОП-перелома заключается в проведении дополнительных исследований с целью формирования более представительной выборки для обучения сети и повышения надежности прогнозов.

## Список литературы:

1. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов / Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003. С. 10-55.
2. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis // Osteoporos Int. 2014. Vol. 25 (8).
3. Cadarette S.M. et al. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry // Canadian Medical Association Journal. 2000. Vol. 162 (9). PP. 1289-1294.

4. Richy F. et al. Validation and comparative evaluation of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium // QJM. 2004. Vol. 97 (1). PP. 39-46.
5. Cadarette S.M. et al. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry // Journal of the American Medical Association. 2001. Vol. 286 (1). PP. 57-63.
6. Шилин Д.Е., Шилин А.Д., Адамян Л.В. Существует ли у населения России связь между риском переломов по шкале FRAX (ВОЗ 2008) и потреблением кальция? // Остеопороз и остеопатии. 2010. № 1. С. 53-54.
7. Лесняк О.М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза: прогнозирование 10-летнего абсолютного риска перелома (калькулятор FRAX) // Остеопороз и остеопатии. 2012. № 1.
8. Канис Дж.А., Оден А., Йохансон Г., Боргстром Ф., Стром О., Макклоски И.В. FRAX – новый инструмент для оценки риска перелома: применение в клинической практике и пороговые уровни для вмешательства // Остеопороз и остеопатии. 2012. № 2. С. 38-44.
9. Рассел С., Норвиг П. Искусственный интеллект: современный подход. – М.: Издательский дом «Вильямс», 2006. 1408 с.
10. Терехов С.А. Введение в байесовы сети / Научная сессия МИФИ-2003. V Всероссийская научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2003». Лекции по нейроинформатике. Ч. 1. – М.: МИФИ, 2003.

Геннадий Андреевич Дмитриев,  
д-р техн. наук, профессор,  
кафедра «Автоматизация технологических процессов»,  
Александр Николаевич Ветров,  
канд. техн. наук, доцент,  
кафедра «Информационные системы»,  
Аль-Факих Али Салех Али,  
аспирант,  
Тверской государственный технический университет,  
г. Тверь,  
e-mail: dmitrievtstu@mail.ru

А.А. Пушкин, Л.В. Лысенко, А.Г. Сухов, А.В. Вдовюк, И.В. Щербань

## Регуляция функционального состояния мозга человека методом частотно-фазовой синхронизации сенсорных стимулов с ритмом ЭЭГ в режиме реального времени

### Аннотация

В статье представлен метод, позволяющий в режиме реального времени производить цифровую фильтрацию ЭЭГ в заданных отведениях, оценку мгновенной амплитуды и фазы фонового ритма и формирование управляющих сигналов для предъявления сенсорных стимулов на заданных фазах доминирующего биоритма. Приведены примеры фазозависимых особенностей перестройки ЭЭГ человека, выявленные при помощи данного метода.

### Введение

Проблема мониторинга и регуляции функционального состояния человека является одной из наиболее актуальных и перспективных задач биомедицины. Разработанный нами метод частотно-фазовой синхронизации сенсорных стимулов с эндогенным доминирующим ритмом электроэнцефалограммы (ЭЭГ) конкретного человека в режиме реального времени наиболее оптимален для решения задачи исследования, поскольку при многократном повторном предъявлении этих стимулов избирательно на восходящих или же, наоборот, на нисходящих фазах волн потенциалов фонового ритма ЭЭГ наблюдается закономерное повышение или же, наоборот, понижение уровня активированности мозга испытуемых.

По литературным данным, использование метода пороговой триггерной стимуляции показало, что предъявление вспы-

шек света на восходящих фазах альфа-волн приводит к эффекту блокады альфа-ритма. Предъявление же стимулов на нисходящих фазах альфа-волн, напротив, приводило к формированию незатухающей высокоамплитудной альфа-активности [1]. Однако данные исследования, доказывающие влияние фазы волн фоновой активности мозга на функциональное состояние мозга и зависящие от него процессы восприятия и анализа сенсорной информации в ЦНС, имеют, с нашей точки зрения, ключевой методический недостаток, состоящий в организации синхронизации стимула с фазой волны ЭЭГ сугубо по фактору устанавливаемой временной задержки подачи стимула и, в значительно меньшей степени, по достижению заданного экспериментатором амплитудного порога, что в итоге не может гарантировать подачу стимула строго в определенную фазу волны выбранной частотной полосы. В частности, при низкой амплитуде волны альфа-ритма порог стимуляции будет

достигаться только на вершине волны, а при высокой амплитуде альфа-волны порог стимуляции будет достигнут уже в начале высокоамплитудной волны. Поэтому несмотря на многочисленные исследования частотно-фазовых особенностей влияния фонового ритмогенеза на параметры вызванных потенциалов [2]-[4], задача выяснения особенностей модификации фонового ритма и функционального состояния мозга в зависимости от момента поступления экзогенной повторяемой сенсорной афферентации на разных фазах эндогенного ритма не получила до сих пор должного внимания.

В связи с этим целью рассматриваемого исследования являлась разработка нового метода, позволяющего осуществлять регуляцию функционального состояния мозга посредством: а) анализа в реальном времени амплитудно-частотных и фазовых характеристик волн ЭЭГ автоматического выделения определенных доминирующих паттернов эндогенной пейсмекерной активности и управления различными режимами стимуляции для достижения желаемой постстимульной активации или депрессии мозговых ритмов; б) анализа определенных синфазных или же противофазных частотно-фазовых отношений между передними и задними отделами мозга человека с предъявлением ему в эти определенные моменты различных сенсорных стимулов для оптимизации эффективных лечебных мероприятий патогенетической нелекарственной терапии больных с депрессиями и другими расстройствами [4].

Для реализации поставленной цели нами разработан блок обработки параметров ЭЭГ человека и управления стимулирующими воздействиями (БОиУ) на основе ранее использованного в НИИ нейрокибернетики ЮФУ аналогичного устройства для работы с животными [5], однако с использованием более современных ЭВМ, усилителей, комплектующих микросхем и программного обеспечения.

#### Описание устройства БОиУ

Разработанный БОиУ конструктивно оформлен в виде отдельного блока с автономным источником питания. Сигналы на входные каналы БОиУ подаются с выходных каскадов электроэнцефалографа (в наших экспериментах использовался «Биоскрипт БСТ-112», ГДР).

Для БОиУ были созданы два пакета программного обеспечения: «Brain watcher» и «Brain Watcher firmware». Программа «Brain watcher», разработанная в среде *Ebarcadero builder 2010*, является частью программно-аппаратного комплекса, предназначенного для частотно-фазового анализа фоновой активности коры больших полушарий головного мозга человека и управления сенсорными стимулирующими воздействиями на заданных фазах волн потенциалов выделенного ритма, доминирующего у испытуемого. Данная программа позволяет наблюдать и отображать в масштабе реального времени ритмы по шести каналам ЭЭГ, график выбранного канала с выделенным ритмом ЭЭГ, график проведенной на основе задач эксперимента стимуляции; сохранять полученную информацию в файл для последующего анализа и обработки. Также реализована возможность стимуляции в ручном режиме в слу-

чае необходимости. Программа «*Brain Watcher firmware*», разработанная в интегрированной среде разработки *AVR Studio*, позволяет производить цифровую фильтрацию ЭЭГ в одном или двух выбранных каналах, оценку мгновенной амплитуды и фазы на этих каналах, формирование управляющих сигналов для предъявления сенсорных стимулов на заданных фазах волн доминирующего у испытуемого биоритма в обоих выбранных каналах, передачу на ПЭВМ результатов эксперимента, требуемых для апостериорной статистической обработки и документирования.

Для определения доминирующей частоты ритма ЭЭГ у испытуемых в БОиУ используется метод посекундного вычисления спектров мощности с их усреднением. Далее стимулы (с межстимульным интервалом от 100 до 10000 мс) могут предъявляться в разных сериях регистрации в любую заданную фазу (от 0 до 180°) потенциалов доминирующего ритма ЭЭГ. Необходимая фаза потенциала доминирующего ритма детектируется посредством сравнения отсчетов отфильтрованного сигнала с мгновенными значениями амплитуд опорного синусоидального.

Изучение влияния сенсорной стимуляции, синхронизированной в режиме реального времени с определенными фазами альфа-волн, характерными для конкретного испытуемого, на механизмы долговременной пластической перестройки альфаритма человека осуществлялось при одновременном использовании двух усилителей биопотенциалов мозга. С целью выделения необходимого частотного диапазона и указания фазы для подачи зрительного стимула в режиме реального времени использовался 8-канальный электроэнцефалограф «Биоскрипт БСТ-112» (ГДР). Аналоговые сигналы с выходных каскадов электроэнцефалографа «Биоскрипт БСТ-112» подавались на входные каналы БОиУ. Активный электрод, используемый для определения фаз альфа-волн и организации сенсорной стимуляции, располагался над правой затылочной областью (О2). Зрительные стимулы, представлявшие собой диффузные вспышки света длительностью 50 мкс с энергией вспышки 35 Дж, предъявляли на восходящей или нисходящей фазах колебаний (в зависимости от этапа исследования), соответствующих индивидуально доминирующей частоте альфа-ритма. Эту частоту определяли по результатам спектрального анализа 30-секундных ЭЭГ-эпох, зарегистрированных при помощи БСТ-112. В дальнейшем зрительный стимул предъявлялся на восходящие или нисходящие фронты фаз фоновых альфа-волн ЭЭГ человека с пороговым значением амплитуды альфа-волн для запуска стимулов не менее 100 мкВ. В итоге каждому испытуемому предъявляли 100 стимулов с межстимульным интервалом не менее 2000 мс.

Параллельно с вышеописанной процедурой сопряжения внешнего воздействия с фазой эндогенной альфа-волны для изучения пространственно-временной организации биопотенциалов при фазозависимом характере стимуляции производили регистрацию ЭЭГ монополярно, с использованием 41-канального усилителя «Нейрон-Спектр 5» («Нейрософт», Россия) от хлорсеребряных (Ag/AgCl) электродов по системе «10-20»

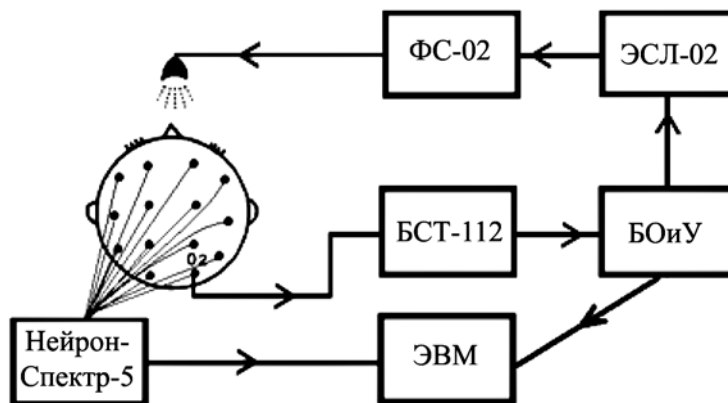


Рис. 1. Блок-схема экспериментальной установки: БСТ-112 – аналоговый электроэнцефалограф «Биоскрипт БСТ-112»; БОиУ – блок обработки и управления; ЭСЛ-02 – электростимулятор; ФС-02 – фотостимулятор

(P4, P3, O2, O1). Объединенные индифферентные электроды помещали на мочках ушей. Энцефалографические сигналы фильтровались в частотном диапазоне 1...70 Гц и оцифровывались с частотой 500 Гц по каждому каналу.

Общая схема вышеописанной методики исследований представлена на рис. 1.

Все исследования проводились в дневное время суток в слабо освещенной экранированной камере со звукоизоляцией. Усреднение электрограмм по моменту предъявления стимула производили в среде *MATLAB R2007B* с использованием *toolbox EEGLAB 12*.

При последующем анализе электрограмм для каждого из отведений проводили спектральный анализ в диапазоне частот 0,5...35 Гц с шагом по частоте 4 Гц (спектральное окно 4 Гц) на основе алгоритма быстрого преобразования Фурье с целью вычисления показателей индекса мощности ритмов ЭЭГ для трех функциональных проб: «фон» (состояние покоя с закрытыми глазами до стимуляции), «стимуляция» (на фоне стимуляции, синхронизированной с той или иной фазой альфа-волн) и «последствие» (состояние покоя после завершения стимуляции). В каждом из состояний анализировались 60-секундные эпохи, не содержащие артефактов физической и физиологической природы.

Значения индексов мощности частотных диапазонов ( $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha$ -,  $\beta$ -), соответствующие ЭЭГ в сериях проб «стимуляция» и «последствие» сравнивались с аналогичными в состоянии «фон» по всем отведениям при помощи дисперсионного анализа *ANOVA/MANOVA* с повторными измерениями (для проверки гипотез о различии между средними нескольких нормально распределенных случайных величин), с последующим применением апостериорных сравнений средних значений (критерий Тьюки) для анализа эффектов взаимодействий. Сравнения значений индексов мощности между пробами осуществляли по 2-факторной схеме, т. е. в качестве группирующих признаков выступала фаза предъявления стимула (восходящая или нисходящая) в альфа-диапазоне. Все расчеты производились с использованием пакета прикладных программ *Statistica 8.0*. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ).

## Результаты исследования

В исследовании приняли участие 15 практически здоровых обследуемых – добровольцев обоего пола из числа студентов, аспирантов и сотрудников Южного федерального университета (ЮФУ) в возрасте от 18 до 30 лет. Предварительно со всеми испытуемыми проводили инструктаж, в ходе которого они знакомились с целями и задачами проводимого исследования, методическими особенностями регистрации ЭЭГ. Исследования проводились в соответствии со ст. 5, 6 и 7 «Всеобщей

декларации о биоэтике и правах человека» (1997 г.). Все добровольцы давали письменное согласие на участие в исследовании.

Следует отметить, что в категорию практически здоровых людей входят лица с разным темпераментом, разным вегетативным статусом: ваго- и симпатотоники, «совы» и «жаворонки» – и другими особенностями. Эти врожденные индивидуально-типологические особенности наглядно определялись в наших опытах по различию реакции срыва фонового ритма ЭЭГ у разных испытуемых, при сохранении формы реакции при повторных обследованиях одного и того же человека (рис. 2).

Поэтому для контроля эффектов частотно-фазовой стимуляции мы использовали не групповое сравнение, а индивидуальное по каждому испытуемому, т. е. фоновую ЭЭГ конкретного человека сравнительно с ее изменениями после длительной повторной стимуляции на определенной фазе потенциалов ЭЭГ. По таким же параметрам планируется внедрять наш метод и в практику лечебного учреждения, поскольку симптоматика жалоб пациентов еще более разнообразна, чем типологические особенности практически здоровых людей и требует специального подхода к каждому больному.

В связи с этим основным критерием включения обследуемых добровольцев в исследование являлось сохранение врожденной индивидуально-типологической реакции срыва ритма ЭЭГ человека при его повторном тестировании, что стало важным фактором в установлении достоверности, а не случайности длительного изменения ЭЭГ этого человека при регуляции его функционального состояния методом длительной повторной частотно-фазовой стимуляции.

Исследования проходили в два этапа, следующих друг за другом. На первом этапе проводили сравнительный анализ фоновой ЭЭГ без стимула, с ЭЭГ при зрительной стимуляции, синхронизированной с восходящей фазой альфа-волны в режиме реального времени, которая приводила к статистически достоверному снижению показателей индекса мощности альфа-ритма ЭЭГ в период стимуляции (в сравнении с покоем) во всех отведениях ЭЭГ всех 15 обследуемых. Непосредственно во время стимуляции снижение мощности альфа-ритма в указанных отведениях составляло 9 % (в затылочных отведениях) (табл. 1).

Более того, эффект сохранялся и после завершения стимуляции по крайней мере в течение не менее 1 мин (табл. 1). Синхронизация сенсорных стимулов именно с альфа-волной обусловлена тем, что осцилляции в альфа-частотном диапазоне являются индикатором активации или деактивации определенных зон мозга [2], [3], [6].

Второй этап был посвящен исследованию зависимости характеристик биоэлектрической активности коры больших по-

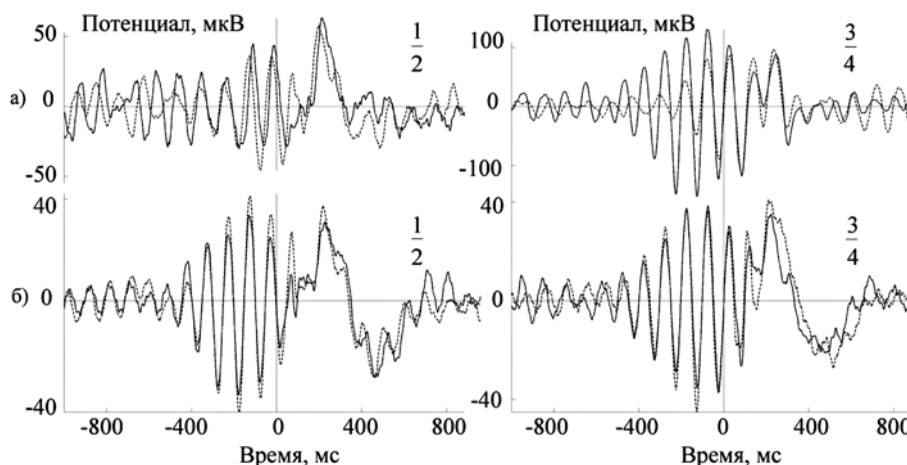


Рис. 2. Сопоставление двух усредненных электрограмм, зарегистрированных с интервалом в 1 месяц у добровольца А (а); сопоставление двух усредненных электрограмм, зарегистрированных с интервалом в 1 месяц у добровольца Б (б).

Пунктиром обозначен усредненный ритм при стимуляции на заданной фазе волны, зарегистрированный через 1 месяц от первой частотно-фазовой стимуляции (сплошная линия): 0 – отметка стимула; 1/2 – стимуляция выполнялась на нисходящей фазе; 3/4 – стимуляция выполнялась на восходящей фазе

лушарий мозга от момента синхронизации многократно повторяемого зрительного раздражителя с нисходящей фазой альфа-волны в режиме реального времени. Зрительные стимулы, подаваемые на нисходящей фазе альфа-волн, приводили к возрастанию мощности частот альфа-ритма в электрограммах мозга, зарегистрированных во время стимуляции по сравнению с фоновыми показателями мощности. В частности, статистически достоверным это увеличение было во всех отведениях (табл. 2) и составляло 12...15%. Данный эффект сохранялся и после завершения сенсорной стимуляции на протяжении 1 мин (табл. 2).

Таблица 1

**Статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение значений ( $M \pm m$ ) индексов мощности альфа-ритма функциональных проб «стимуляция» и «последствие» по сравнению со значением индекса мощности альфа-ритма «фона» до стимуляции при синхронизации с восходящей фазой волн альфа-ритма**

Отведение	Усредненные значения ( $M \pm m$ ) индексов мощности альфа-ритма		
	Фон	Стимуляция, синхронизированная с восходящей фазой	Последствие
O1 – A1	65,282 ± 2,397	49,811 ± 3,797	46,188 ± 4,548
O2 – A2	68,029 ± 2,252	50,647 ± 3,555	47,341 ± 4,513
P3 – A1	51,305 ± 3,022	38,841 ± 3,229	34,835 ± 3,432
P4 – A2	53,317 ± 3,160	38,829 ± 2,788	35,229 ± 2,809

Примечание –  $M$  – среднее арифметическое;  $m$  – ошибка среднего.

Таблица 2

**Статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение значений ( $M \pm m$ ) индексов мощности альфа-ритма функциональных проб «стимуляция» и «последствие» по сравнению со значением индекса мощности альфа-ритма «фона» до стимуляции при синхронизации с нисходящей фазой волн альфа-ритма**

Отведение	Усредненные значения ( $M \pm m$ ) индексов мощности альфа-ритма		
	Фон	Стимуляция, синхронизированная с нисходящей фазой	Последствие
O1 – A1	49,805 ± 3,048	64,011 ± 2,353	62,216 ± 2,576
O2 – A2	49,794 ± 4,295	66,033 ± 2,269	65,072 ± 2,632
P3 – A1	35,566 ± 2,506	49,338 ± 3,040	48,972 ± 3,379
P4 – A2	33,927 ± 2,655	51,477 ± 3,115	52,094 ± 3,474

Примечание –  $M$  – среднее арифметическое;  $m$  – ошибка среднего.

Таким образом, подача стимула на восходящей фазе альфа-волны приводит к статистически достоверному снижению мощности альфа-ритма, а стимуляция на нисходящей фазе фоновой альфа-волны вызывает увеличение индексов мощности альфа-ритма по сравнению с фоном до стимуляции, что согласуется с данными литературы [1]-[3], [6]-[10].

## Заключение

Результаты настоящего исследования показали наличие фазозависимого влияния сенсорной длительной повторяемой стимуляции, синхронизированной с восходящей или нисходящей фазами индивидуально доминирующих альфа-колебаний, на выраженность в ЭЭГ спектров мощности альфа-диапазона. Выявленные в данной работе нейрофизиологические механизмы фазозависимого влияния диффузной вспышки света на эндогенную ритмическую активность в альфа-частотном диапазоне свидетельствуют о возможности, при использовании

БОиУ, немедикаментозной целенаправленной достаточно продолжительной коррекции амплитудно-частотных параметров ЭЭГ головного мозга человека, приводящей к определенным сдвигам функционального состояния мозга в область соответствующей повышенной или пониженной его активации, что является важным с биомедицинской точки зрения.

**Работа выполнена при поддержке базовой части государственного задания Министерства образования и науки РФ (проект № 2034).**

## Список литературы:

- Бехтерева Н.П., Зонтов В.В. К вопросу об электрофизиологической характеристике нервных процессов // Физиол. журн. СССР. 1961. Т. 47. № 12. С. 1463-1472.
- Сухов А.Г., Бездудная Т.Г., Медведев Д.С. Особенности посттетанической модификации синаптической передачи в таламо-кортикальном входе соматосенсорной коры крыс // Журн. высш. нервн. деят. 2003. Т. 53. № 5. С. 613-623.
- Сухов А.Г., Сердюк Т.С., Лысенко Л.В., Кириченко Е.Ю., Логвинов А.К. Холинергические и потенциал-зависимые механизмы локального ритмогенеза в нейронных колонках соматической коры крысы. – Ростов-на-Дону: ЮФУ, 2011. 346 с.
- Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия / Перевод с англ. Под ред. В.А. Пономарева. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. 512 с.
- Щербань И.В., Вдовюк А.В., Вдовюк К.В. Блок обработки информации и управления стимулирующими воздействиями для специального лабораторного комплекса // Приборы. 2011. № 6. С. 15.
- Пушкин А.А. Особенности краткосрочного влияния фазозависимой зрительной стимуляции на фоновый альфа-ритм человека // Валеология. 2012. № 4. С. 32-35.
- Mathewson K.E., Gratton G., Fabiani M., Beck D.M., Ro T. To see or not to see: Prestimulus alpha phase predicts visual awareness // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. PP. 2725-2732.
- Busch N.A., Dubois J., VanRullen R. The phase of ongoing EEG oscillations predicts visual perception // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. PP. 7869-7876.
- Dugue L., Marque P., VanRullen R. The phase of ongoing oscillations mediates the causal relation between brain excitation and visual perception // J. Neurosci. 2011. Vol. 31. № 33. PP. 11889-11893.
- Hanslmayr S., Volberg G., Wimber M., Dalal S.S., Greenlee M.W. Prestimulus oscillatory phase at 7 Hz gates cortical information flow and visual perception // Curr. Biol. 2013. Vol. 23. PP. 2273-2278.

Артём Андреевич Пушкин,  
научный сотрудник,  
Лариса Валерьевна Лысенко,  
канд. биол. наук, научный сотрудник,  
Александр Георгиевич Сухов,  
д-р биол. наук, профессор,  
Артём Владленович Вдовюк,  
мл. научный сотрудник,  
лаборатория экспериментальной нейробиологии,  
Академия биологии и биотехнологии  
им. Д.И. Ивановского,  
Южный федеральный университет,  
Игорь Васильевич Щербань,  
д-р техн. наук, профессор,  
кафедра информационных  
и измерительных технологий,  
Южный федеральный университет,  
г. Ростов-на-Дону,  
e-mail: artyompushkin@yandex.ru