



Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. 2025. Т. 33, № 6
Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Applied Nonlinear Dynamics. 2025;33(6)

Научная статья
УДК 530.182

DOI: 10.18500/0869-6632-003188
EDN: CNWBIT

Нелинейные свойства тета-ритма головного мозга

А. Ю. Долинина^{1,2}, Е. М. Сулейманова³, М. В. Корнилов^{1,2}, М. В. Сысоева¹✉, И. В. Сысоев^{1,2}

¹Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Россия

²Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н. Г. Чернышевского, Россия

³Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

E-mail: dolinina13nastya@yandex.ru, e.m.suleymanova@gmail.com,
kornilovmv@gmail.com, ✉bobrichkek@mail.ru, ivssci@gmail.com

Поступила в редакцию 1.06.2025, принята к публикации 8.07.2025,
опубликована онлайн 9.07.2025, опубликована 28.11.2025

Аннотация. Цель настоящего исследования — выявить возможные нелинейные свойства сигналов локальных потенциалов мозга при тета-ритме. **Методы.** Нелинейность в сигнале проявляется в синхронном поведении основной частоты и её высших гармоник, для диагностики чего использовались скелетоны в разных частотных диапазонах, рассчитывался коэффициент фазовой синхронизации и проводился кросс-спектральный анализ. **Результаты.** По многочасовым записям у 14 животных были выделены основная частота и вторая гармоника в спектре во время тета-ритма. На основании построенных по этим записям скелетонов была диагностирована частотная синхронизация между основной частотой и второй гармоникой в отношении 2:1 на промежутках до 10 с в обоих симметричных отведениях. Также в ряде записей была диагностирована и фазовая синхронизация, но на более коротких промежутках — порядка 2–4 с. **Заключение.** Исследование доказало, что наблюдаемая при тета-ритме у здоровых лабораторных животных в спектре сигналов локальных потенциалов мозга компонента на частотах порядка удвоенной основной частоты ритма — действительно вторая гармоника основной частоты ритма. Таким образом, тета-ритм часто является существенно нелинейным сигналом.

Ключевые слова: частотно-временной анализ, скелетоны, частотная динамика, тета-ритм.

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-12-00176, <https://rscf.ru/project/25-12-00176/>.

Для цитирования: Долинина А. Ю., Сулейманова Е. М., Корнилов М. В., Сысоева М. В., Сысоев И. В. Нелинейные свойства тета-ритма головного мозга // Известия вузов. ПНД. 2025. Т. 33, № 6. С. 873–897. DOI: 10.18500/0869-6632-003188. EDN: CNWBIT

Статья опубликована на условиях Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0).

Nonlinear properties of the brain theta rhythm

A. Yu. Dolinina^{1,2}, E. M. Suleymanova³, M. V. Kornilov^{1,2}, M. V. Sysoeva¹✉, I. V. Sysoev^{1,2}

¹Peter the Great St.Petersburg Polytechnic University, Russia

²Saratov State University, Russia

³Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia

E-mail: dolinina13nastya@yandex.ru, e.m.suleymanova@gmail.com,

kornilovmv@gmail.com, ✉bobrichkek@mail.ru, ivssci@gmail.com

Received 1.06.2025, accepted 8.07.2025, available online 9.07.2025, published 28.11.2025

Abstract. The purpose of this study is to identify nonlinearity of local brain field potential signals during theta rhythm. **Methods.** The nonlinearity in the signal is manifested in the synchronous behavior of the fundamental frequency and its higher harmonics; to detect this, skeletons in different frequency ranges were used, the phase synchronization index was calculated and cross-spectral analysis was performed. **Results.** The fundamental frequency and the second harmonic in the spectrum during the theta rhythm were identified from multi-hour recordings in 14 animals. Based on the skeletons constructed from these recordings, frequency synchronization between the fundamental frequency and the second harmonic in the ratio of 2:1 was diagnosed at intervals of up to 10 s in both symmetrical channels. Phase synchronization was also diagnosed in a number of recordings, but at shorter intervals (about 2–4 s). **Conclusion.** The study proved that the spectral component observed at the theta-rhythm in healthy laboratory animals in the signals of local brain field potentials at the range containing twice fundamental frequency of the rhythm is indeed the second harmonic of the fundamental frequency. Thus, the theta rhythm is often a significantly nonlinear signal.

Keywords: time-frequency analysis, skeletons, frequency dynamics, theta rhythm.

Acknowledgements. This study was supported by Russian Science Foundation, grant No. 25-12-00176, <https://rscf.ru/en/project/25-12-00176/>.

For citation: Dolinina AY, Suleymanova EM, Kornilov MV, Sysoeva MV, Sysoev IV. Nonlinear properties of the brain theta rhythm. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 2025;33(6):873–897. DOI: 10.18500/0869-6632-003188

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0).

Введение

Мозг представляет собой сложную многокомпонентную и многофазную среду, принципы функционирования которой до сих пор недостаточно изучены. Электроэнцефалографическая активность (ЭЭГ), записанная как с поверхности коры головного мозга, так и из других его областей (в такой ситуации говорят о сигналах локальных потенциалов мозга, или внутричерепных ЭЭГ), широко используется для изучения основных аспектов физиологии и фармакологии головного мозга, развития мозга, его старения. Поскольку многие эксперименты, в первую очередь инвазивные, на людях проводить невозможно, используются другие млекопитающие: крысы, мыши, морские свинки, кролики, кошки, собаки, обезьяны. Большой интерес представляют ритмы мозга — колебания, выделяемые из общей частотной электрической активности по некоторым характеристикам [1]. Для изучения ритмов мозга у млекопитающих данные электроэнцефалографии — основной источник.

Определить однозначную функцию для конкретного ритма ЭЭГ невозможно. Эти ритмы выполняют множество функций и действуют как общие операторы или коды, отражающие функциональное состояние мозга. Помимо частоты и локализации ритма в той или иной подсистеме мозга, существуют и другие важные аспекты. Среди таких аспектов: увеличение интенсивности ритма, его временное подавление, синхронизация фаз между ритмами, а также задержка и продолжительность ЭЭГ-ритма.

Комплексные интегрированные функции мозга достигаются за счёт синхронной активности различных ритмов. Нейронные сети, которые генерируют ритмы: дельта, тета, альфа, бета и гамма,

стимулируются сенсорными и когнитивными воздействиями. Эти воздействия одновременно могут запускать несколько ритмов, распространяющихся до различных структур мозга с разной интенсивностью, синхронностью, продолжительностью и временем задержки [2].

Электроэнцефалографические данные указывают на общие черты между разными видами млекопитающих с точки зрения развития и распространения ритмов мозга, в том числе между человеком и крысами. В частности, бдительное состояние ассоциируется с высокочастотной активностью в ЭЭГ, тогда как периоды быстрого сна и состояния сонливости сопровождаются наличием медленных волн. Аналогично, вызванные потенциалы демонстрируют схожесть у крыс и людей [3].

Так же, как и для человека, для крыс выделяют такие диапазоны ЭЭГ, как дельта-ритм (0.5...3.5 Гц, 100...300 мкВ), тета-ритм (3.5...8 Гц — у людей, 5...10 Гц — у грызунов, 20...100 мкВ), альфа-ритм (8...14 Гц, 20...80 мкВ), бета-ритм (14...30 Гц, 5...30 мкВ), гамма-ритм (30...170 Гц, <10 мкВ) [4, 5]. В данной работе нас интересовал только тета-ритм ЭЭГ как представитель одного из двух основных биологических состояний — бодрствования.

Тета-ритм. Основным источником тета-волн¹ (термин, принятый в нейрофизиологии) является гиппокамп, который регулируется медиальной перегородкой, при этом в процессе генерации ритма активно участвует холинергическая система [6]. В дополнение к гиппокампу в лобной срединной коре крыс обнаружено по меньшей мере два центра, генерирующих тета-ритм [7, 8]. Фронтальный тета-ритм средней линии наблюдается у здоровых взрослых испытуемых. Этот тета-ритм синхронизирован с реализацией действий в ответ на значимые события окружающей среды и ассоциируется с процессами, завязанными на память. Фазовая синхронизация тета-ритма между различными областями головного мозга играет ключевую роль в организации функций мозга во время бодрствования и фазы быстрого поверхностного сна (REM-сон) [9–11].

Тета-ритм в гиппокампе крыс является одним из самых тщательно исследованных ритмов головного мозга. Он наблюдается у животных во время исследовательского поведения, включающего разнообразные движения [12]. Исследования показывают, что тета-ритм гиппокампа у грызунов тесно связан с их поведенческими реакциями. Состояния бездействия и автоматизированные движения соответствуют непостоянной активности гиппокампа. В то же время мелкие движения, например, корректировка позы или отдельные движения головы или конечности, сопровождаются ритмичной тета-активностью с пониженной амплитудой и уменьшенной средней частотой [8, 11]. Экспериментальные данные показывают, что тета-ритм может играть основную роль в когнитивных процессах и в кортико-гиппокампальных взаимодействиях [13].

В литературе известны различия в амплитуде и частоте тета-колебаний между дорсальными и вентральными областями гиппокампа [14], из-за чего было предположено, что взаимодействия между нейронами и локальным полем могут отражать поведение животного в зависимости от продольного положения. При этом форма тета-колебаний меняется с увеличением скорости бега, переходя от синусоидальной к пилообразной [15, 16]. Более того, было отмечено, что с увеличением скорости передвижения животного возникают колебания с частотой около 16 Гц [16, 17]. Более подробно данная особенность была изучена в работе [18], где было статистически подтверждено наличие высших гармоник тета-ритма, нелинейность количественно определена с точки зрения фазовой связи между различными частотными диапазонами, а также показано, как меняется характер нелинейности тета-ритма в различных областях гиппокампа.

Возникновение колебаний в удвоенном диапазоне частот тета-ритма также упоминалось как результат поведения крыс-моделей во время свободного передвижения и сна [19–21]. При этом в понятие свободного движения входило умывание, вставание на задние лапы, обнюхивание,

¹С точки зрения теории колебаний и волн вопрос о том, насколько разумно тета-ритм представлять в качестве волны, либо следует всё же говорить о колебаниях в сложном ансамбле осцилляторов, остаётся не до конца ясным.

медленное передвижение, повороты головы, но отсутствовал бег. Таким образом, эксперименты свидетельствуют, что возникновение предполагаемой второй гармоники тета-ритма возможно не только при увеличении скорости передвижения животного, но и при других движениях. В настоящее время данный вопрос ещё полностью не прояснён и не исследован в подробностях, в том числе существует крайне мало прямых доказательств того, что наблюдаемая на частотах порядка 16 Гц при возникновении тета-ритма активность есть действительно вторая гармоника основной частоты, а не просто ещё одна независимая колебательная мода.

Основная цель данной работы — определить, является ли выявляемая на удвоенной частоте в гиппокампе при тета-ритме колебательная активность второй гармоникой основной частоты. То есть доказать или опровергнуть гипотезу, в соответствии с которой обе частотные компоненты сигнала: на частоте порядка 8 Гц, соответствующей тета-ритму, и на удвоенной частоте — суть продукт одного нелинейного генератора, а не результат сложения различных по природе колебаний, случайно кратных по частоте.

Для решения этой задачи в данной работе был использован частотно-временной анализ динамики экспериментальных сигналов локальных потенциалов, полученных из гиппокампа головного мозга крыс во время бодрствования — одного из двух основных биологических состояний. Колебания на основной и удвоенной частотах рассматриваются как два процесса, между которыми диагностировалась синхронизация: частотная и фазовая [22–24]. Статистически достоверное детектирование такой синхронизации на больших промежутках времени рассматривалось в качестве доказательства верности сформулированной гипотезы о нелинейной природе тета-ритма.

1. Материалы и методы

1.1. Животные и операция. В работе были использованы записи ЭЭГ, полученные от взрослых самцов беспородных крыс, полученных из питомника «Столбовая» (Московская область, Россия). Животных содержали в контролируемых условиях со свободным доступом к воде и лабораторному корму. Все эксперименты на животных проводились в соответствии с Директивой Совета Европейского Сообщества (86/609/ЕЭС) по проведению экспериментов на животных и были одобрены местным комитетом по биоэтике. Электроды для записи ЭЭГ были имплантированы за две недели до начала эксперимента. Для этого крыс вводили в наркоз и помещали в стереотаксическую рамку. Позолоченные винты, используемые в качестве эпидуральных электродов, устанавливали билатерально в симметричных точках над лобной корой головного мозга. Глубинные электроды из эмалированной нихромовой проволоки были имплантированы билатерально в симметричные точки гиппокампа. Позолоченный винт, имплантированный в кость над мозжечком, использовался в качестве заземляющего электрода. Все соединительные штифты были собраны в соединительную муфту.

1.2. Регистрация ЭЭГ. Записи были получены у свободно передвигающихся крыс, размещённых в индивидуальных плексигласовых коробках со свободным доступом к пище и воде. Для мониторинга активности у свободно двигающихся крыс использовали беспроводную систему записи ЭЭГ NeuroLogger (TSE Systems, Бад Хомбург, Германия). NeuroLogger прикрепляли к разъёму на голове крысы под кратковременным наркозом. Данные ЭЭГ, записанные системой NeuroLogger с частотой дискретизации 258 Гц, передавались на компьютер с помощью программы CommSW, поставлявшейся вместе с прибором. Данные записывались в формате Spike2. Необработанные данные анализировали в автономном режиме с помощью программы Spike5 (Cambridge Electronic Design, Кембридж, Великобритания). Локальные потенциалы от животных были получены с левого и правого полушарий, с лобной коры и гиппокампа — всего четыре сигнала.

1.3. Экспериментальные данные. Эксперимент проводился для исследования влияния агониста эндоканнабиноидных рецепторов WIN55,212 на эпилептический статус у крыс [25]. Для этого через 2 недели после проведения операции были записаны фоновые сигналы ЭЭГ. Именно фоновые записи будут использованы в данной работе. Из всех крыс, участвующих в эксперименте, были отобраны только 14 с хорошим уровнем сигнала во всех каналах и без присутствия критических артефактов, способных повлиять на будущие результаты вычислений. Каждая крыса регистрировалась в течение двух суток непрерывно. В данной работе рассматривались только два канала из гиппокампа — главного источника тета-ритма в головном мозге.

1.4. Спектральный анализ временных рядов. Первая часть работы состояла в том, что необходимо было выделить из общих двухсуточных записей каждого животного временные интервалы, на которых в сигналах гиппокампа была выражена тета-активность. Для разметки временного ряда ЭЭГ был использован один из самых простых и эффективных методов — спектральный анализ. Результат спектрального анализа можно выразить в виде спектрограммы, которая представляет собою зависимость спектральной плотности мощности от времени. Таким образом можно количественно оценить соотношение активности (ритмов) различных диапазонов частот. Для получения спектров частот сигнала использовался наиболее распространённый способ — оконное преобразование Фурье. По умолчанию использовалось окно Ханна, длина окна составила 1 секунду. Временное окно смещалось вдоль всего исследуемого сигнала с шагом по времени, равным шагу выборки $\Delta t = 1/258$ сек, и 99% перекрытием. Временные ряды локальных потенциалов мозга из обоих полушарий гиппокампа и их спектрограммы представлены на рис. 1.

Для анализа у каждой крысы анализировались только первые сутки регистрации. Такое ограничение связано с тем предположением, что в первые часы записи крысы проявляли большую активность: исследовали новое место проживания, что способствовало частому передвижению по клетке. Следовательно, именно в этом промежутке времени ожидалось увидеть большее

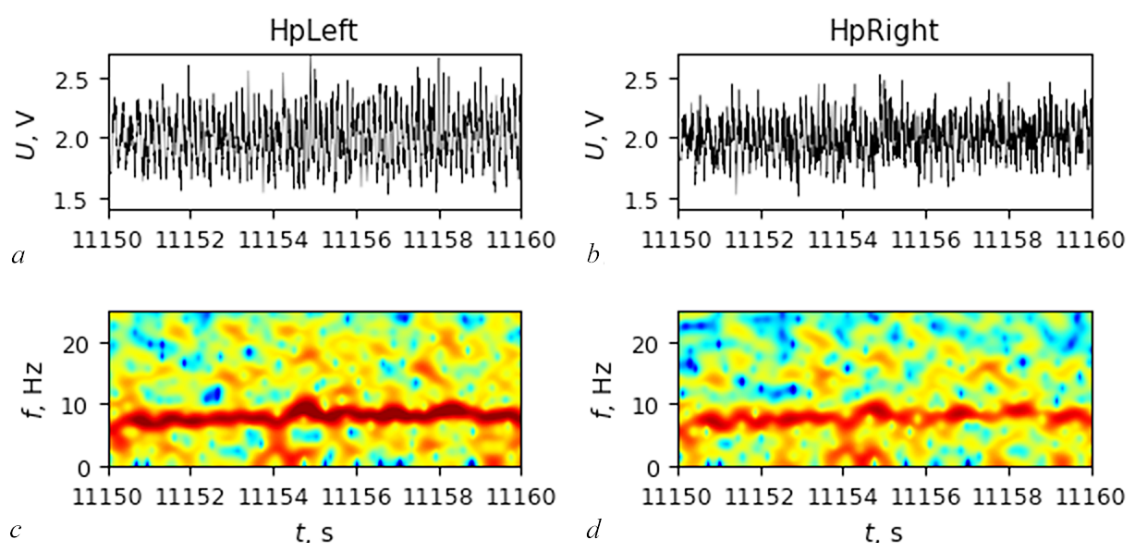


Рис. 1. Временные ряды (a, b) и спектрограммы (c, d) сигнала локальных потенциалов мозга (гиппокампа): слева (a, c) — из левого полушария, справа (b, d) — из правого. По горизонтальной оси указано время в секундах от начала разряда, по вертикальной для временных рядов (a, b) — напряжение в В (после аппаратного усилителя), для спектрограмм — частота в Гц. Мощность на спектрограммах обозначена цветом (цвет онлайн)

Fig. 1. Time series (a, b) and spectrograms (c, d) of signals of brain local field potentials from hippocampus: left (a, c) — from the left hemisphere, right (b, d) — from the right one. X-axis: time in seconds from the beginning of the discharge, Y-axis for the time series (a, b) — voltage (after amplifier), Y-axis for the spectrograms (c, d) — frequency in Hz. Spectral power is shown using color (color online)

количество интервалов, где бы мог проявляться тета-ритм. Под конец регистрации животные вели себя более пассивно и чаще спали. При этом анализировались не все 24 часа, а некоторые выбранные на основе анализа поведения отрезки времени, длительность которых могла составлять от 30 минут до 1 часа. В среднем для каждой крысы было проанализировано 5 таких отрезков.

Из данного набора для всех крыс было выделено различное количество интервалов, где проявлялась тета-активность. Разметка производилась исходя из особенностей структуры, формы сигнала и частотных свойств, присущих исследуемому состоянию. Длительность интервалов составила 10 секунд.

1.5. Построение и анализ скелетонов. Для выделения частоты, соответствующей максимуму в спектре в определённом диапазоне, на основании рассчитанных спектрограмм было проведено построение скелетонов — структур, представляющих собой зависимость основной частоты некоторого частотного диапазона от его продолжительности. Скелетоны позволяют охарактеризовать динамику изменения частоты исследуемого диапазона, а также визуально оценить частотную структуру в нём.

Полученные скелетоны имели большое число быстрых кратковременных переключений между частотами, обусловленных как внутренними процессами, так и артефактами измерения. Поэтому производилась фильтрация (сглаживание) скелетонов во временной области со временем отсечки 0.1 с (10 Гц). Для этого весь временной ряд скелетонов был разбит на последовательные пары значений (длительность, частота). Затем в таких парах частота приводилась к предшествующей, если длительность доминирования этой частоты оказывалась меньше 0.1 секунды. Переключения чаще 10 Гц при исследовании тета-ритма малоинформативны, поскольку основная частота ритма обычно составляет около 8 Гц, то есть на отрезке 0.1 с содержится менее 1 периода колебаний, и сама идея наличия тета-ритма на столь малом участке обесмысливается.

Для изучения частотной структуры тета-ритма были рассмотрены два неперекрывающихся частотных диапазона: 6...12 Гц (основной) и 12...24 Гц (удвоенный). В первый укладывается тета-диапазон частот, второй является удвоенным значением первого. Скелетоны были рассчитаны для этих двух частотных интервалов независимо для сигналов каждого из двух полушарий отдельно. Поскольку нас интересовала синхронизация между диапазонами в отношении 2:1 и для визуализации, построенные в основном и удвоенном диапазоне скелетоны совмещались, при этом значения частот, соответствующих второй гармонике, делились пополам (будем называть такие частоты «приведёнными») для соблюдения отношения 2:1. Данный алгоритм построения скелетонов уже реализовывался в работе [26] для анализа особенностей течения длительных приступов абсансной эпилепсии у крыс-моделей, а также для выявления перезапусков пиковых разрядов приступов.

В результате анализа во многих рассмотренных отрезках были найдены интервалы разной длительности, на которых частотно-временная динамика, в том числе эволюция основной частоты во времени, в удвоенном диапазоне повторяла динамику в основном с погрешностью не более 1 Гц. Такое расхождение соответствует разрешению по частоте Δf , которое равно $1/L_w$, где L_w — длина окна. То есть различие лежит на уровне погрешности метода, обусловленной конечностью частотного разрешения из-за ограничения длины окна.

Для численного исследования таких совпадений введём следующие обозначения. Обозначим через f_1 и f_2 основные частоты в основном и удвоенном диапазонах. Если неравенство

$$|2 \cdot f_1 - f_2| < \Delta f \quad (1)$$

выполняется на некотором временном интервале, тогда можно говорить о том, что f_2 является второй гармоникой f_1 , а не просто компонентой независимого происхождения, то есть диагностируется частотная синхронизация.

При таком анализе частым явлением становятся кратковременные скачки частоты в основном или удвоенном диапазоне, которые формально означают нарушение (или наоборот, появление) синхронизации, но фактически неотличимы от артефакта. Поэтому были наложены два дополнительных условия:

- 1) если на предыдущем временном интервале режим частотной синхронизации установился — выполняется соотношение (1), а на коротком участке длины менее периода тета-ритма (то есть менее 0.16 с) — нет, этот сбой синхронизации игнорируется;
- 2) если длительность участка синхронизации составляет менее секунды (6–8 периодов), такой участок не учитывается.

Данные условия базируются в том числе на физиологических основаниях генерации тета-колебаний. Тета-ритм возникает, когда крыса начинает двигаться, и прекращается с её остановкой. Это значит, что в бодрствующем состоянии длительность промежутков тета-активности определяется исключительно поведением животного и может достигать сотен секунд. Таким образом, для исследования было проще сконцентрироваться на колебаниях, длительность которых была бы значительной и визуально детектируемой, отбросив эпизодически возникающие краткосрочные совпадения (вполне вероятно, случайные) между частотами и краткосрочные нарушения длительной устойчивой тета-активности, обусловленные в том числе погрешностями методов сбора и анализа сигналов.

Аналогичные корректировки при построении и анализе скелетонов уже реализовывались и тестировались в работе [27], где исследовалась нелинейная природа сигналов абсансных приступов. В частности, с помощью данного метода было показано наличие частотной синхронизации [22–24, 28] между частотным диапазоном приступа абсансной эпилепсии и его второй гармоникой.

1.6. Анализ фазовой синхронизации. Спектральная плотность мощности, отображаемая на спектрограммах и используемая для построения скелетонов, не содержит информации о фазах. Между тем корреляция фаз гармоник является важным и ещё более надёжным, чем корреляция частот, признаком нелинейности процесса. В данном случае нас интересует не только изучение поведения фазы сигнала в двух исследуемых диапазонах, но и наличие или отсутствие фазовой синхронизации между указанными основным и удвоенным диапазонами частот в сигналах гиппокампа. Под фазовой синхронизацией понимается процесс подстройки фазы колебательных систем в некотором целочисленном соотношении в результате их взаимодействия или внешнего воздействия [29]. В нашем случае соблюдалось соотношение 2:1. В нормальном случае этот процесс есть результат взаимодействия двух или более генераторов, но в данном контексте диагностика фазовой синхронизации между компонентами одного и того же сигнала проводится с целью показать, что эти компоненты — суть гармоники и что они порождены одним и тем же генератором. То есть мы пользуемся методами, развитыми для диагностики синхронизации между взаимодействующими системами, но с целью исследования одного сигнала. Одна из основных проблем фазового анализа состоит в том, что ввести корректно фазу для всего сигнала — довольно трудная задача. Мы использовали распространённый подход, основанный на построении аналитического сигнала с помощью преобразования Гильберта отдельно в каждом частотном диапазоне. На тех промежутках, где спектрограммы и скелетоны выявляли наличие основной частоты в каждом из двух диапазонов, построенная таким образом фаза оказалась хорошо определена, и число проскоков фазы было невелико: менее 1 на 20 периодов.

1.6.1. Коэффициент фазовой синхронизации. Для исследования фазовых взаимодействий использовался коэффициент фазовой синхронизации, введённый в работе [30]:

$$K = \left| \left\langle e^{j(m_x \phi_x - m_y \phi_y)} \right\rangle \right|,$$

где K — значение коэффициента фазовой синхронизации; j — мнимая единица; угловые скобки означают процедуру усреднения; ϕ_x и ϕ_y — фазы сигналов, в данном случае полученных из аналитического сигнала в каждом из диапазонов, m_x и m_y — коэффициенты кратности, в нашем случае $m_x = 2$ и $m_y = 1$, поскольку исследовалась синхронизация 2:1. Коэффициент фазовой синхронизации представляет собою численный показатель, который позволяет количественно оценить синхронность фаз двух сигналов без возможности выявить причину такой синхронности. Значение коэффициента K изменяется от значения 0 (полная асинхронность) до значения 1 (полная синхронность). Подход стал классическим, его преимуществам по сравнению с другими методами посвящена работа [31].

В формуле (2) в идеальном случае подразумевается усреднение по всему аттрактору, то есть на бесконечном времени и с бесконечно малым шагом. На практике задача оценивания K решается по измеренным временным рядам $\{x_n\}_{n=1}^N$ и $\{y_n\}_{n=1}^N$, где $x_n = x(t_n)$ и $y_n = y(t_n)$, то есть по значениям величин x и y , измеренным в n -й момент времени, N — длина ряда. При этом, как правило, временной ряд эквидистантный (именно такие ряды выдаёт большинство современных измерительных приборов), то есть $t_n = n\Delta t$. В качестве оценки величины K обычно используется приближение, рассчитанное за время наблюдения:

$$\hat{K} = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N e^{j(\phi_x(t_n) - \phi_y(t_n))} \right|. \quad (2)$$

При большой длине ряда и эргодичности процессов можно ожидать, что оценка \hat{K} будет достаточно (например, на уровне относительных погрешностей измерения) близка к истинному значению величины K . В данной работе используются стационарные (насколько это вообще возможно в биологической системе), относительно длинные (от 60 периодов колебаний) временные ряды, переходные процессы не рассматриваются, что позволяет рассчитывать на достоверность полученных оценок.

Полученные результаты для некоторого количества тестовых интервалов показали, что значения K оказались крайне низкими. В большинстве интервалов значение K несущественно отличались от 0, что означало отсутствие какой-либо фазовой синхронизации, несмотря на то, что предполагаемая частотная синхронизация отчётливо себя проявляла. Это может быть связано с тем, что сигналы в двух диапазонах могут быть сначала синхронизированы с одним сдвигом по фазе, а затем происходит сбой/перестройка и синхронизация происходит уже с другим сдвигом. Поэтому было решено отказаться от расчёта K по всему выбранному интервалу разом, а считать в скользящем окне для каждого интервала. За длину окна выбрано значение 1 с. Временное окно смещалось вдоль всего интервала с шагом по времени 0.01 с. Значения окна и шага были подобраны эмпирически.

Рассчитанные таким образом значения коэффициентов были использованы не только для визуализации динамики данного показателя в течение некоторого времени, но и для численной оценки фазовой синхронизации. В каждом интервале проводилась проверка значений коэффициента K относительно некоторого порога, в нашем случае порог значения составил 0.5. Если коэффициент равен или превосходит указанный порог на некотором отрезке времени, тогда можно говорить о наличии фазовой синхронизации между указанными диапазонами. По аналогии с тем, как проводилось численное исследование скелетонов, учитывались только временные отрезки длительностью более 1 с.

1.6.2. Биспектральный анализ. Чтобы подтвердить и проверить результаты, полученные с помощью коэффициента фазовой синхронизации, было решено использовать второй метод. Для этого мы использовали биспектральный анализ. Биспектральный анализ — частный случай полиспектрального анализа и уже достаточно давно эффективно используется для идентификации

нелинейности, а также фазовых взаимосвязей между различными спектральными (частотными) компонентами анализируемого объекта [32]. Оценка биспектральной плотности основывается на использовании корреляционных функций третьего порядка (статистика третьего порядка).

Биспектр сигнала — двумерное преобразование Фурье тройной автокорреляционной функции. Его можно выразить в следующем виде (3):

$$B(f_a, f_b) = \langle X(f_a)X(f_b)X^*(f_a + f_b) \rangle, \quad (3)$$

где $X(f)$ — преобразование Фурье сигнала, а $X^*(f)$ — комплексное сопряженное к нему. То есть биспектр — это статистическое среднее тройного произведения преобразований Фурье на частотах f_a , f_b и комплексно сопряженного преобразования Фурье на частоте $f_a + f_b$ [32, 33].

Когда биспектр выводится из одного временного ряда, результат описывается как автобикогерентность. Биспектр статистически равен нулю, если коэффициенты Фурье взаимно независимы, то есть для линейной системы. Для нелинейных систем биспектр будет демонстрировать пики в триадах $(f_a, f_b, f_a + f_b)$, которые коррелированы по фазе. Функциональное значение бикогерентности заключается в том, что фазовый спектр при обычном преобразовании Фурье измеряет фазу частотных компонент относительно начала эпохи, тогда как бикогерентность измеряет корреляцию фаз между различными частотными компонентами.

Биспектр представляет собою диаграмму в плоскости частот f_a, f_b , где любой точке этой плоскости значение биспектра $B(f_a, f_b)$ представляет собой фазовую корреляцию между модами Фурье с частотами $f_a, f_b, f_a + f_b$. В силу свойства симметрии биспектра графики бикогерентности симметричны относительно линии $f_a = f_b$. Следовательно, знание биспектра в треугольной области $f > 0, f_a \geq f_b, f_a + f_b \leq \pi$, достаточно для полного описания биспектра. Биспектр реального процесса имеет 12 симметричных секторов треугольной формы, поэтому биспектральное преобразование производится только для одного сектора, после чего используется свойство симметрии [32].

Однако для количественной оценки степени фазовой связи при биспектральном анализе принято использовать расчет биспектральной когерентности (бикогерентности). Данная мера представляет собой нормализованный биспектр и может быть представлена в виде (4)

$$b^2(f_a, f_b) = \frac{|\langle X(f_a)X(f_b)X^*(f_a + f_b) \rangle|^2}{\langle |X(f_a)X(f_b)|^2 \rangle \langle |X^*(f_a + f_b)|^2 \rangle}. \quad (4)$$

В зависимости от уровня синхронности между исследуемыми частотами абсолютное значение бикогерентности варьируется в пределах от 0 до 1: если между частотами фазовая связь отсутствует, значение бикогерентности будет стремиться к 0, если фазы сигналов линейно связаны — стремиться к 1. Значения бикогерентности рассчитывались с использованием ранее рассчитанных биспектров для всех временных интервалов. В том случае, если значение бикогерентности между основной частотой тета-ритма и его удвоенным значением было выше или равнялось 0.5, то считалось, что в исследуемом временном интервале присутствует фазовая синхронизация. При этом для частот двойного диапазона учитывалась погрешность в 1 Гц, возникающая вследствие дискретности расчетов значений бикогерентности.

В настоящее время биспектральная плотность оценивается несколькими способами: с помощью прямого и косвенного метода. В косвенном методе главным пунктом является расчёт тройной автокорреляционной функции, к которой уже непосредственно применяется преобразование Фурье. В прямом методе расчёт оценок корреляционной функции третьего порядка исключается, и всё сводится к применению быстрых алгоритмов преобразования Фурье, за счёт чего достигается высокое быстродействие. Более подробно о данных методах можно узнать в [32, 34].

В данном исследовании использовался прямой метод расчёта биспектральной плотности. Значения биспектральной плотности были использованы для расчёта бикогерентности. Для оценки биспектров десятисекундные интервалы были разделены на сегменты с 50% перекрытием длиной, равной 1 секунде. Как и при построении спектрограмм, использовалось оконное преобразование Фурье. В качестве окна была выбрана функция Ханна, которая применялась к каждому сегменту. Все вычисления и построения, в том числе реализация функции расчёта биспектра и бикогерентности, были реализованы на языке Python с помощью стандартных модулей SciPy, NumPy, Matplotlib [35].

2. Результаты

2.1. Спектры сигналов. Для каждой крысы было выделено своё количество интервалов, содержащих ярко выраженную тета-активность, что является следствием индивидуальных особенностей отдельных животных и неизбежных отличий в процессе эксперимента: как при установке электродов, так и при съёме данных. Результаты разметки представлены в Таблице.

Таблица. Количество выделенных 10-секундных интервалов тета-ритма для каждой крысы и их длительность в секундах. № — номер крысы, M — количество 10-секундных интервалов

Table. The number of allocated 10-seconds intervals with theta-rhythm for each rat. No is the rat's number, MM is the number of 10-second intervals

№	2	7	8	9	13	15	17	18	25	101	102	108	110	111
M	205	155	107	174	136	104	29	103	111	107	149	219	185	399

Спектральный анализ помог не только выделить необходимые отрезки временного ряда, содержащего в себе тета-ритм, но и выявил некоторые особенности реализации ритма у рассмотренных животных. Первое, что было отмечено при анализе спектров и спектрограмм, — это наличие двух форм тета-ритма, отличных длительностью эпизодов и частотами. Первая форма характеризуется основной частотой 5...7 Гц, вторая — частотой 7...10 Гц. Причём в исследуемых временных интервалах наблюдался либо первый, либо второй вид ритма. Такое разграничение не впервые наблюдается в различных исследованиях тета-ритма. Некоторые учёные предполагают, что тета-ритм можно разделить на два отдельных ритма из-за их различий в нейромедиаторных механизмах и ассоциированных поведенческих проявлениях. Так, существуют свидетельства того, что тета-ритм у неподвижных животных и животных под уретановой анестезией подавляется атропином, а у животных в свободном исследовательском поведении — нет [36]. Атропинчувствительный тета-ритм, как правило, низкочастотный (4...9 Гц), а атропин-нечувствительный — более высокочастотный (7...12 Гц) [37]. В дальнейших исследованиях было выяснено, что из глубоких слоёв энторинальной коры в медиальную септальную область (МСО) приходит сигнал о скорости движения, что приводит к корреляции между частотой разрядов септальных нейронов и скоростью движения животного [38–40]. Эта информация может объяснять увеличение мощности и частоты тета-ритма в активном исследовательском поведении и, наоборот, снижение частоты тета-ритма в ситуации, когда животное находится в покое или под анестезией [41]. В то же время другие исследователи утверждают, что тета-ритм представляет собой единый процесс, который может быть инициирован разнообразными сигналами, поступающими в МСО [42]. Поддержку этой точке зрения также оказывает отсутствие значительных различий в процессах генерации тета-ритма в гиппокампе в разных ситуациях.

Опираясь на результаты, что были получены из экспериментальных сигналов, также можно сказать, что низкочастотный тета-ритм менее стабилен: участки ритма в среднем короче и чаще прерываются другими видами колебаний в отличие от более высокочастотной версии тета-ритма со стабильно частотной структурой.

2.2. Вторая гармоника в спектре. Частотная синхронность. Вторая особенность тета-ритма, выявленная при анализе спектров экспериментальных сигналов, состояла в наличии частотной активности, схожей с тета-ритмом, в диапазоне частот, соответствующем удвоенному значению основного тета-диапазона. Данная особенность наблюдалась для сигналов из обоих полушарий, причём чаще такая динамика наблюдалась для относительно высокочастотного тета-ритма (7...10 Гц).

На рис. 2, 3 представлен 10-секундный временной ряд локальных потенциалов одной из исследуемых крыс из обоих полушарий гиппокампа (*a*), их спектрограммы (*b*), скелетоны из двух диапазонов частот (*c*) и график с моментами времени, когда разница приведённых частот двух гармоник была меньше или равна 1 Гц (фактически — промежуток времени, когда наблюдалась

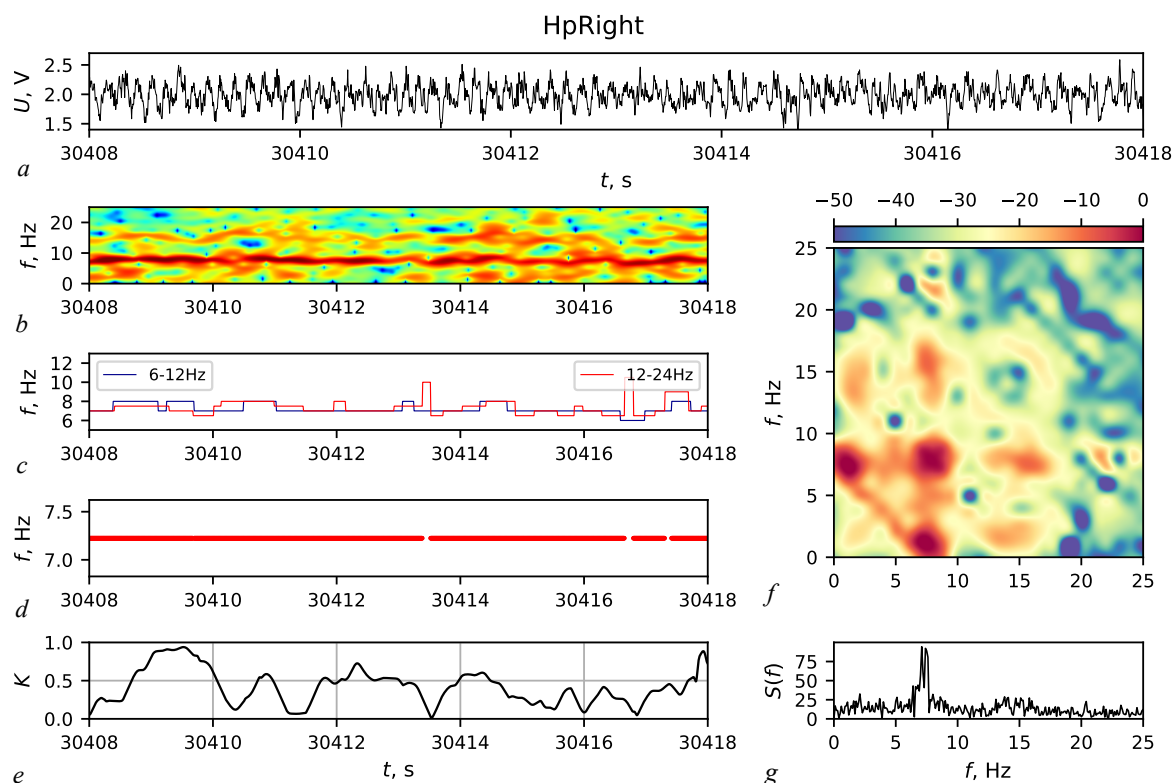


Рис. 2. Графики временного ряда спектра, скелетона, частотных совпадений, изменения коэффициента фазовой синхронизации и биспектра для одного 10-секундного интервала сигнала с правого полушария для одной из исследуемых крыс. Первый график сверху (*a*) — временной ряд локальных потенциалов, второй слева (*b*) — спектрограмма сигнала, третий (*c*) — его скелетоны в двух исследуемых диапазонах частот (частоты в диапазоне 12...24 Гц поделены пополам, как это было написано ранее, для упрощения отслеживания синхронизации 2:1), четвёртый (*d*) — результат диагностики частотной синхронизации, пятый (*e*) — изменения коэффициента фазовой синхронизации (K) в течение данного временного интервала, первый справа (*f*) — биспектр сигнала, второй справа (*g*) — спектр плотности мощности. На фрагменте (*d*) красными точками обозначены моменты времени, когда разница приведённых частот двух гармоник была меньше или равна 1 Гц, если такие участки были длиннее 1 с (цвет онлайн)

Fig. 2. Plots, showing times series, skeleton, frequency dynamics, phase synchronization index and bispectrum for one 10 s interval of local field potentials measured from the right hemisphere for one of considered animals. The upper subplot (*a*) corresponds to time series of local field potentials. The second subplot (upper, left, *b*) corresponds to spectrogram. The third subplot (center, left, *c*) corresponds to the skeletons constructed in two frequency ranges: 0...12 Hz and 12...24 Hz, with frequencies in doubled range being divided by two for simplicity of synchrony detection. The fourth subplot (*d*) indicates the results of frequency synchrony detection based on skeletons. The fifth subplot (*e*) indicates the results of phase synchrony detection using phase coherency index K . Subplots (*g*) and (*f*) are for individual spectrum and for the bispectrum respectively. The red dots in the subplot (*d*) indicate the moments when the difference between the frequencies of the two harmonics was less than or equal to 1 Hz, if such intervals were longer than 1 s (color online)

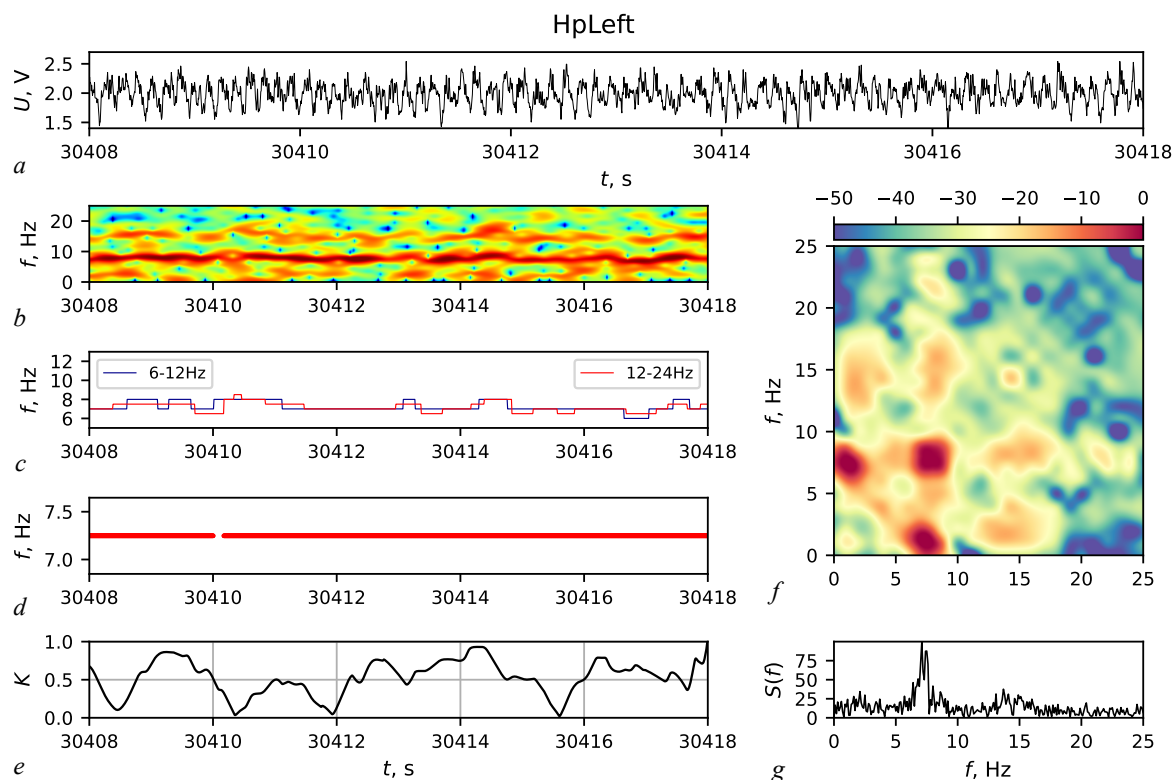


Рис. 3. Графики спектра, скелетона, частотных совпадений, изменения коэффициента фазовой синхронизации и биспектра для одного 10-секундного интервала сигнала с левого полушария для одной из исследуемых крыс. Первый график сверху (a) — временной ряд ЭЭГ, второй слева (b) — спектрограмма сигнала, третий (c) — его скелетоны в двух исследуемых диапазонах частот (частоты в диапазоне 12...24 Гц поделены пополам, как это было написано ранее, для упрощения отслеживания синхронизации 2:1), четвёртый (d) — результат диагностики частотной синхронизации, пятый (e) — изменения коэффициента фазовой синхронизации (K) в течение данного временного интервала, первый справа (f) — биспектр сигнала, второй справа (g) — спектр плотности мощности. На фрагменте (d) красными точками обозначены моменты времени, когда разница приведённых частот двух гармоник была меньше или равна 1 Гц, если такие участки были длиннее 1 с (цвет онлайн)

Fig. 3. Plots, showing times series, skeleton, frequency dynamics, phase synchrony index and bispectrum for one 10 s interval of local field potentials measured from the left hemisphere for one of considered animals. The upper subplot (a) corresponds to time series of local field potentials. The second subplot (upper, left, b) corresponds to spectrogram. The third subplot (center, left, c) corresponds to the skeletons constructed in two frequency ranges: 0...12 Hz and 12...24 Hz, with frequencies in doubled range being divided by two for simplicity of synchrony detection. The fourth subplot (d) indicates the results of frequency synchrony detection based on skeletons. The fifth subplot (e) indicates the results of phase synchrony detection using phase coherency index K . Subplots (g) and (f) are for individual spectrum and for the bispectrum respectively. The red dots in the subplot (d) indicate the moments when the difference between the frequencies of the two harmonics was less than or equal to 1 Hz, if such intervals were longer than 1 s (color online)

частотная синхронизация) — (d). Также приведены графики зависимости коэффициента фазовой синхронизации от времени (e), биспектры (f) и спектры плотности мощности (g).

На спектрограммах обоих каналов видно, что в течение всего временного отрезка на частоте примерно 15 Гц проявляются длительные высокoамплитудные колебания, причём частотная структура схожа со структурой тета-ритма, расположенного на частоте примерно 7...8 Гц. В какие-то моменты времени эти колебания выражены лучше, в другие — хуже. Графики скелетонов (см. рис. 2, c, 3, c) подтверждают это видимое наблюдение. Численное совпадение отражено в графиках 2, d, 3, d, где красными точками отмечены моменты времени, когда разница частот двух диапазонов не превышает 1 Гц. Сформировавшиеся из отдельных точек красные линии фактически подтверждают устойчивость и непрерывность синхронной активности в основном и удвоенном диапазонах. При этом графики для двух полушарий в представленном примере

имеют некоторые различия (как и во многих других случаях — в каждом случае свои): в левом полушарии синхронизация диагностируется с самого начала эпизода и почти до самого конца с единственным небольшим разрывом в начале, в правом разрывов больше и они все локализованы во второй половине эпизода. В обоих каналах синхронность между диапазонами восстанавливается к концу эпизода и, вероятно, длится ещё какое-то время после. В приведённом примере амплитуда колебаний в обоих каналах примерно одинакова, но в других рассмотренных записях она может отличаться. При этом канал, где длительность синхронной динамики оказалась больше, может иметь несколько меньшую абсолютную амплитуду ритма, что может быть вызвано как физиологическими причинами, так и являться артефактом измерений, например, быть следствием чуть разного положения электродов или образования дополнительного сопротивления на контакте в результате разрушения ткани, вызванного введением электродов.

Результаты диагностики частотной синхронизации для каждого из рассмотренных животных по всем исследованным интервалам приведены на рис. 4. На рис. 4, *a* представлена

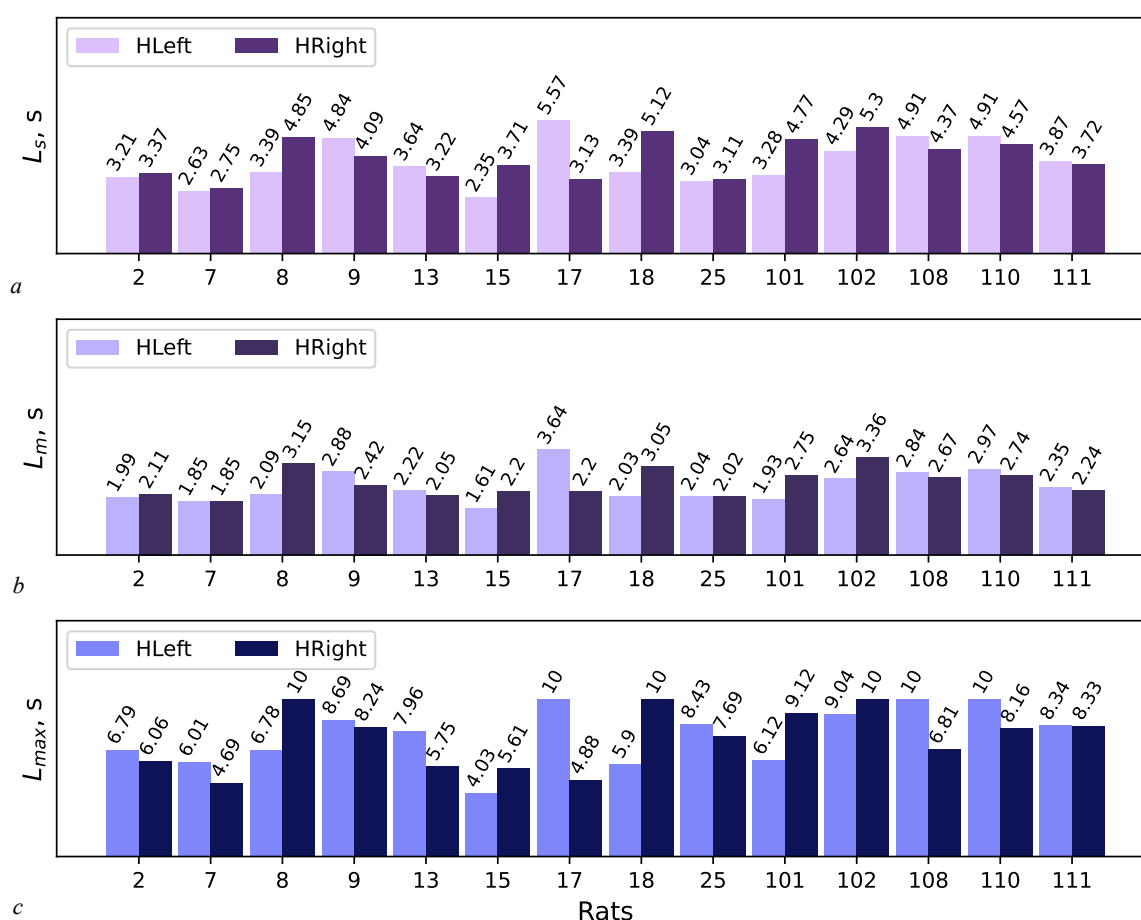


Рис. 4. Столбчатые диаграммы средней суммарной длительности L_s (a), средних максимальной длительности участка L_m (b) и максимальных по длительности участков L_{max} (c) синхронной активности в основном диапазоне тета-ритма и его удвоенном диапазоне (интервалов частотной синхронизации), полученных при анализе сигналов обоих полушарий для всех крыс. По горизонтальной оси — номера животных, по вертикальной оси — длительность синхронной активности в секундах (цвет онлайн)

Fig. 4. Bar plots of the mean summary duration L_s (a), the mean maximal duration of interval L_m (b), and maximal interval length L_{max} (c) of synchronous activity in the main and doubled frequency ranges obtained for both hemispheres of rats. X-axis indicates rat number, Y-axis indicates duration in seconds (color online)

усреднённая по всем 10-секундным интервалам для каждого животного отдельно суммарная длительность синхронного по частотам в основном и удвоенном диапазонах режима, рассчитанная по формуле (5)

$$L_s = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \sum_{i=1}^{N_n} l_{n,i}. \quad (5)$$

Здесь N_n — число отрезков, на которых была диагностирована синхронизация в рамках n -го 10-секундного интервала, $l_{n,i}$ — их длины, N — общее число интервалов для данного животного. Максимально возможное значение $L_s = 10$ с, поскольку рассматривались 10-секундные интервалы.

Из рисунка видно следующее: во-первых, у трёх животных вторая гармоника оказывается синхронизована с первой на более чем половине всего времени, на котором наблюдался устойчивый тета-ритм, по крайней мере, в одном полушарии. Минимум составляет 2.35 с для животного № 15. Во-вторых, у части животных первая и вторая гармоники синхронизованы в обоих отведениях примерно одно и то же время (животных №№ 2, 7, 25, 111), а у других — существенно разное (животные №№ 8, 15, 17, 101).

Общая длина синхронной активности, отражённая на рис. 4, а, может быть получена как сумма нескольких относительно коротких отрезков, поэтому интересно посмотреть, какова в среднем максимальная длина отдельного фрагмента, на котором синхронная активность была непрерывна. Средние максимальные значения длительности синхронной активности в основном и удвоенном диапазонах (см. рис. 4, б) получены усреднением максимальных по длине найденных интервалов в 10-секундном интервале по формуле (6).

$$L_m = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \max(s_n), \quad (6)$$

где $s = \{l_i\}_{i=1}^n$ — последовательность детектированных интервалов синхронной активности в одном 10-секундном отрезке, N — количество 10-секундных отрезков.

Из сопоставления рис. 4, а и рис. 4, б можно видеть, что они очень хорошо коррелируют друг с другом: в тех случаях, когда L_m больше, L_s также больше; для тех животных, для которых L_m примерно одинакова для обоих отведений, L_s также одинакова. Таким образом, можно заключить, что любая из этих двух средних величин достаточна для понимания степени синхронности колебаний в основном и удвоенном диапазонах, не важно, проводим ли мы усреднение только длин самых длинных сегментов синхронной активности или усредняем всю активность за заданный временной промежуток.

Кроме средних величин, полезно рассмотреть максимальные значения. Рис. 4, с показывает, что в 6 из 28 (если считать по числу отведений) рассмотренных случаев существуют 10-секундные промежутки тета-ритма целиком непрерывно синхронной активности в основном и двойном диапазонах, причём синхронность эта проявляется в левом и правом отведениях независимо: все 6 отмеченных случаев принадлежат 6 разным животным.

Наконец, следует исследовать вопрос о том, в каком проценте случаев (на каком числе исследованных промежутков) синхронная активность наблюдалась хотя бы раз. Число таких интервалов для каждого отведения отдельно в сравнении с общим числом исследованных интервалов приведено для каждого животного на рис. 5, а. Видно, что у всех животных синхронная активность наблюдалась в 3/4 случаев и чаще, за исключением крысы № 7, для которой синхронная активность наблюдалась в 2/3 случаев. Для многих животных синхронная активность наблюдалась почти на всех рассмотренных интервалах: на 29 из 29 (100%) для крысы № 17

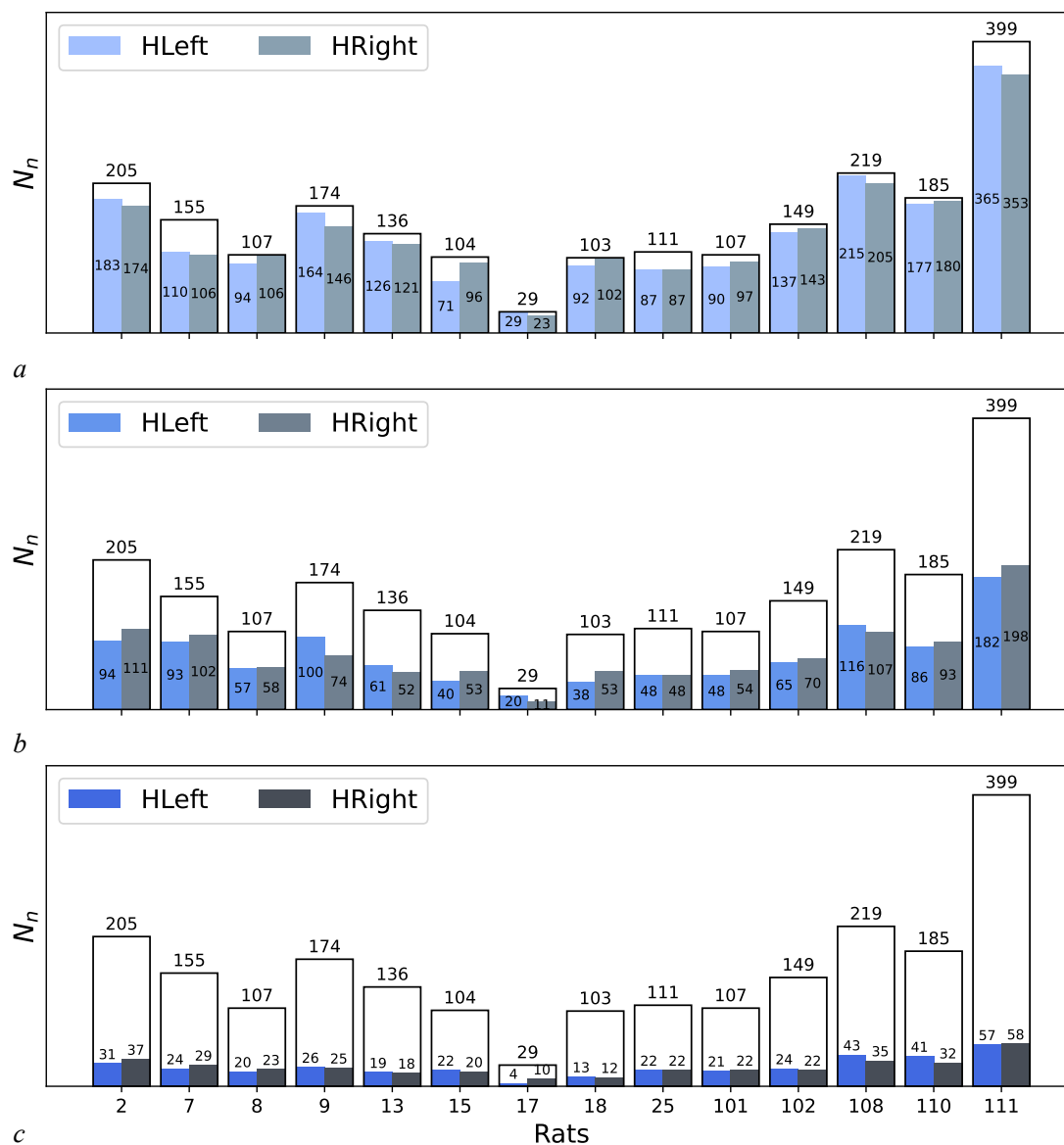


Рис. 5. Столбчатые диаграммы числа участков синхронизации 2:1 между основным тета-диапазоном и его удвоенным значением. Расчёты выполнены для обоих полушарий для всех крыс. Первый график (a) — количество 10-секундных интервалов, в которых была обнаружена частотная синхронизация с помощью метода расчета скелетов, второй график (b) — количество 10-секундных интервалов, в которых была обнаружена фазовая синхронизация с помощью метода расчета коэффициента фазовой синхронизации, третий (c) — количество 10-секундных интервалов, в которых была обнаружена фазовая синхронизация с помощью расчёта значений бикогерентности. Результаты указаны для каждого полушария (цветные столбцы) относительно общего количества анализируемых интервалов (столбцы без цвета). По горизонтальной оси указана нумерация животных, по вертикальной оси — количество 10-секундных интервалов (цвет онлайн)

Fig. 5. Bar plots of number of synchronous intervals, for which the main frequency in the doubled range is synchronized to the fundamental frequency in the ratio 2:1. Calculations were performed for both hemispheres. Subplot (a) shows the number of 10 s intervals for which the frequency synchronization was detected using skeletons. Subplot (b) shows the number of 10 s intervals in which phase synchrony was detected at the level $K > 0.5$ using phase coherency index (2). Subplot (c) shows the number of 10 s intervals in which phase synchrony was detected using bicoherence (4). Results are given for each hemisphere (color columns) relative to the total number of analyzed intervals (uncolored columns). The animals are numbered on the X-axis, the number of 10-second intervals is on the Y-axis (color online)

в левом отведении, на 215 из 219 для крысы № 108 (98%) также в левом отведении, в 106 из 107 случаев для крысы № 8 в правом отведении и в 102 из 103 случаев у крысы № 18 также в правом отведении (в обоих случаях — более чем в 99% случаев). То есть наличие частотной синхронизации между компонентами в основном и удвоенном диапазонах — это норма для тета-ритма в выбранных физиологических условиях. Если полагать, что возникновению высших гармоник тета-ритма соответствуют некоторые определённые виды активного поведения во время бодрствования, то можно предположить, что как минимум половину времени от общей длительности всех интервалов животное находится не в состоянии пассивного бодрствования/перехода в REM-сон, а именно в состоянии активного бодрствования.

2.3. Анализ фазовых взаимосвязей с помощью коэффициента фазовой синхронизации.

Частотная синхронизация представляет собою самый слабый вариант синхронизации. Гораздо более уверенно можно говорить о синхронизации, если удаётся обнаружить фазовую синхронизацию. Анализ на наличие фазовых связей с помощью расчёта коэффициента фазовой синхронизации дал следующие результаты. На рис. 2, *e*, 3, *e* показан пример одного из исследуемых интервалов из обоих полушарий с графиками динамики коэффициента фазовой синхронизации, рассчитанного в скользящем окне. На графиках зависимости коэффициента фазовой синхронизации от времени (см. рис. 2, *e*, 3, *e*) видно, что значение K между исследуемыми гармониками существенно меняет своё значение в течение всего исследуемого интервала. В сравнении с частотной структурой для тех моментов времени, где наблюдалась частотная синхронизация, фазовая синхронность оказывается очень нестабильна: как правило, значение K колеблется в интервале от 0.5 до 0.9, что, с одной стороны, показывает наличие некоторой фазовой синхронности, но, с другой стороны, эта синхронность менее выражена, чем частотная. Такое поведение фазы было характерно для большинства исследуемых интервалов. При этом для более низких значений частоты тета-ритма (от 5 до 7 Гц) характерны более низкие значения коэффициента фазовой синхронизации.

Метод расчёта коэффициента фазовой синхронизации со сдвигом в окне позволил совершить подсчёты средней суммарной длительности L_s , средних максимальных значений длительности L_m и абсолютных максимальных длительностей синхронной активности L_{\max} для всех крыс при заданном значении K , в нашем случае — для $K > 0.5$. Результаты представлены на рис. 6. Видно, что средние (рис. 6, *a*) и суммарные по исследуемому интервалу средние значения (рис. 6, *a*) мало отличаются, то есть на большинстве исследованных отрезков удалось выделить только 1 интервал, на котором наблюдалась синхронность фаз основного и удвоенного диапазонов в отношении 1:2. Длина такого отрезка в среднем очень стабильна и составляет порядка 3 с для всех крыс и отведений, что плохо коррелирует с результатами анализа частотной синхронности. В то же время, если рассмотреть максимальные длительности синхронных участков (см. рис. 6, *c*), то можно видеть, что для ряда животных, например, крысы № 8, имеется хорошее соответствие между результатами частотного и фазового анализа самых длинных синхронных промежутков, в том числе в том, что касается несимметричности по отведениям: в правом отведении сигнал в удвоенном диапазоне дольше синхронен с сигналом в основном.

Количества 10-секундных интервалов с детектированными временными отрезками, соответствующие коэффициенту фазовой синхронизации выше порога ($K > 0.5$), длительность которых превышала 1 с в сравнении с общим числом анализируемых интервалов, представлены на рис. 5, *b*. По итогам представленных результатов можно отметить, что общее количество таких 10-секундных интервалов как для левого, так и для правого полушария занимает от общего количества всех 10-секундных интервалов не менее трети — в среднем около 37%. Данный показатель вдвое ниже того, что было получено для частотной синхронизации по итогам анализа скелетонов, см. рис. 5, *a*, то есть фазовые соотношения существенно сложнее зафиксировать

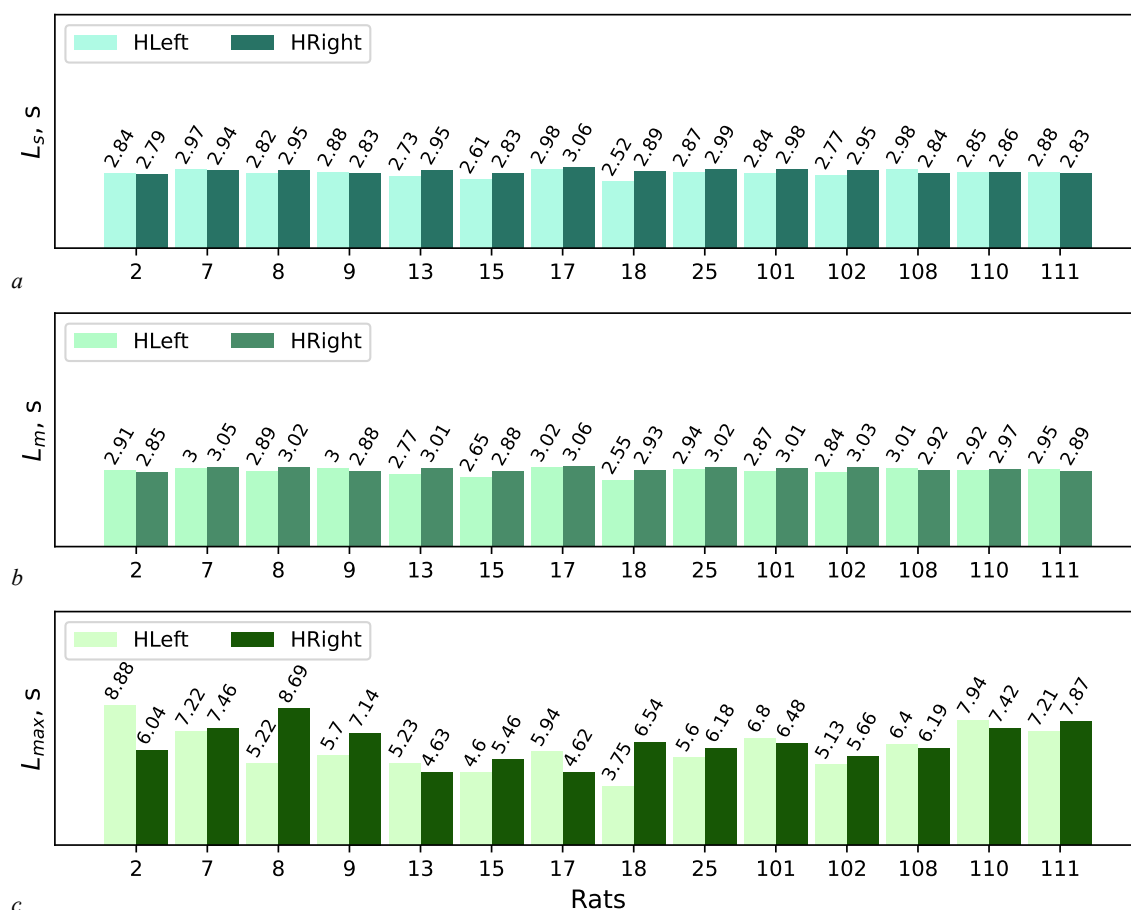


Рис. 6. Столбчатые диаграммы значений средней суммарной длительности (a), средних максимальных значений длительности (b) и максимальных по длительности участков (c), когда значение коэффициента фазовой синхронизации превышало 0.5. По горизонтальной оси указана нумерация животных, по вертикальной оси — длина совпадений в секундах (цвет онлайн)

Fig. 6. Bar plots of summary mean duration (a), mean maximal duration (b) and maximal duration (c) of time intervals at which the phase synchronization index was larger than threshold value $K > 0.5$. X-axis corresponds to rat number, Y-axis corresponds to interval length in seconds (color online)

по сигналам. Представленные результаты подсчетов могут быть связаны с тем фактом, что метод оказался достаточно чувствительным к некоторым внутренним свойствам сигнала, которые внесли соответствующее влияние на результаты расчётов.

2.4. Анализ фазовых взаимосвязей с помощью биспектрального анализа. Биспектры строились во всей плоскости без отсекающей симметричной части. Для упрощения визуального анализа при построении биспектры ограничивались интервалами частот от 0 до 30 Гц, в которые входят основной и удвоенный диапазон частот тета-ритма. Пример такого биспектра для одного из 10-секундного интервала показан на рис. 2, f и 3, f. При этом интенсивность приведена в логарифмическом масштабе.

Анализируя графики на рис. 2, f, 3, f, можно отметить, что в данном 10-секундном интервале за счёт высокого значения биспектральной мощности фиксируется высокочастотный тета-ритм, то есть имеется максимум на диагонали на значениях примерно 8...9 Гц (яркое красное пятно на главной оси). При этом имеются максимумы также на пересечении основной частоты тета-ритма

и удвоенной частоты (менее выраженные симметричные по отношению к диагонали жёлто-красноватые пятна), что свидетельствует о синхронности фаз в основном и удвоенном диапазонах. При этом у биспектра правого полушария максимумы более выражены, чем в левом.

Анализ полученных биспектров показал следующее. Связи на биспектре между частотами f и $2 \cdot f$ фиксировалась в тех случаях, когда в сигнале 10-секундного интервала отсутствовали артефакты, связанные с движением животного, тренд и сохранялась стабильность амплитуды и основной частоты тета-ритма. Более чёткие максимумы можно было наблюдать в тех случаях, где вторая гармоника на спектрограмме имела непрерывный характер и была более выражена относительно других случайных компонент сигнала, располагающихся в том же частотном диапазоне. Однозначно можно выделить тот факт, что в тех интервалах, где отсутствовала вторая гармоника и, соответственно, частотная связь, отсутствовала и фазовая связь на биспектре между основной частотой тета-ритма и её удвоенным значением.

Касательно тех интервалов, где вторая гармоника была зафиксирована во время частотно-временного анализа, биспектры показали более разнообразные результаты. Данные результаты можно разделить на две основные группы. К первой относятся биспектры, на которых можно зафиксировать фазовую связь в точке пересечения средней частоты основного тета-ритма и средней частоты второй гармоники. Одновременно для этих же 10-секундных отрезков фиксировалась и частотная связь. Также можно было выделить группу отрезков, в которых на биспектрах фазовая синхронность между компонентами сигнала из двух исследуемых диапазонов явно отсутствовала, при этом частотная синхронность была отчётливо видна.

Количества 10-секундных интервалов по каждому животному и по каждому отведению, на которых значение бикогерентности между исследуемыми частотами двух гармоник тета-ритма превышало или равнялось порогу, равному 0.5, в сравнении с общим количеством анализируемых интервалов, представлены на рис. 5, с. Полученные результаты, очевидно, сильно ниже результатов, полученных с помощью коэффициента фазовой синхронизации; в среднем — примерно втрое. В среднем для всех крыс в обоих полушариях таким методом было найдено около 15% интервалов от общего количества, где значение бикогерентности превышало порог, а следовательно, фазы на исследуемых частотах были синхронны.

Заключение

Нелинейность биологических сигналов, в том числе сигналов мозга, часто недооценивается. Так, при выявлении и разделении ритмов мозга [1] принято фильтровать сигналы в основном диапазоне, соответствующем принятому определению того или иного ритма. При этом, если рассматривать ритмы мозга не как просто сумму сигналов в некоторой частотной области, а именно как сигнал некоторого генератора с возможными помехами и искажениями, то очевидно, что альфа-ритм и удвоенный тета-ритм, например, невозможно разделить. Это значит, в свою очередь, что если таковой генератор порождает нелинейный сигнал, вторая гармоника тета-ритма будет давать пик в альфа-диапазоне, хотя никакой отдельной специфической активности, ответственной за ещё один ритм, нет.

Наличие второй гармоники тета-ритма было отмечено ещё в работах [16, 17], вывод делался на основании наличия пика на удвоенной частоте. Такой вывод не является надёжным, поскольку природа пика может быть иной, чем у основной гармоники, то есть это может быть просто независимая компонента, скажем, альфа-ритма, а совпадение частот — случайным. Чтобы проверить, действительно ли компонента на удвоенной частоте неотделима от основной гармоники, нужно диагностировать частотную и фазовую синхронность этих компонент в отношении 2:1. Для этого проще всего использовать известные подходы к диагностике частотной и фазовой синхрони-

зации, хотя именно о синхронизации как о процессе подстройки частот взаимодействующих колебательных частот тут нельзя говорить уверенно, поскольку сигнал может быть порождён (и, собственно, это мы пытаемся доказать) одной системой. В данной работе это проделано для 14 животных — беспородных крыс, у которых регистрировались сигналы из двух симметричных отведений. При этом удалось уверенно установить частотную синхронность в отношении 2:1 между сигналами в основном диапазоне, характерном для тета-ритма, и удвоенном диапазоне: частоты, выделенные из скелетонов, не только совпали с точностью метода, но и изменялись синхронно во времени. В то же время уверенно установить фазовую синхронность удалось только для некоторых животных, только в относительно небольшом числе случаев либо на относительно коротких промежутках.

Отсутствие фазовой синхронности между исследуемыми частотами в биспектре или невозможность её диагностировать там, где выявлена их частотная синхронизация, может быть объяснено следующими несколькими особенностями. Во-первых, животные обитали в ограниченных условиях для того, чтобы проявлять во время активного бодрствования быстрые передвижения в течение длительного времени. Чаще всего такие передвижения, если и проявлялись, то были кратковременными и комбинировались с другими различными движениями. В работе [18] был выявлен тот факт, что гармоники более высокого порядка возникают как функция скорости бега. Следовательно, для более явного проявления фазовой синхронности крыса должна как минимум передвигаться с некоторой скоростью. Эта особенность также может быть связана и с низким уровнем мощности связи основной и удвоенной гармоники в тех случаях, где она фиксировалась на биспектре. Во-вторых, в [18] было указано, что возникновение высших гармоник происходило в большей степени в дорсальной области гиппокампа и в меньшей степени — в промежуточной. В эксперименте, по результатам которого сделан наш анализ, глубинные электроды размещали в гиппокамп без привязки к конкретной области. Результаты гистологического исследования показали, что у различных животных положение этих электродов было несколько разным.

На основании проведённой работы можно утверждать, что обнаруженная ранее вторая гармоника тета-ритма действительно существует и распространена в экспериментальных сигналах обоих полушарий и действительно хорошо связана по частоте с основной гармоникой — их изменения, как правило, синхронизованы. В ряде случаев можно также установить фазовую синхронность между компонентами в основном и удвоенном диапазонах. Это означает, что использование чисто линейных подходов при исследовании и моделировании сигналов тета-ритма может привести к потере информации, содержащейся во второй гармонике, в том числе о связях, а разделение сигнала на диапазоны (ритмы) может привести к смещению сигналов, имеющих разное происхождение.

Список литературы

1. *Buzsáki G.* Rhythms of the Brain. Oxford: Oxford University Press, 2006. 464 p. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001.
2. *Başar E., Başar-Eroglu C., Karakaş S., Schürmann M.* Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes // *Int. J. Psychophysiol.* 2001. Vol. 39, no. 2–3. P. 241–248. DOI: 10.1016/s0167-8760(00)00145-8.
3. *Waldhoer M., Bartlett S. E., Whistler J. L.* Opioid receptors // *Annu. Rev. Biochem.* 2004. Vol. 73. P. 953–990. DOI: 10.1146/annurev.biochem.73.011303.073940.
4. *Ноздрачев А. Д., Баранникова И. А., Батуев А. С., Кассиль В. Г., Константинов А. И., Лапицкий В. П., Матюшкин Д. П., Пушкарев Ю. П.* Общий курс физиологии человека и животных. Книга первая. Физиология нервной, мышечной и сенсорной систем. М.: Высшая школа, 1991. 509 с.
5. *Léger D., Debellemanniere E., Rabat A., Bayon V., Benchenane K., Chennaoui M.* Slow-Wave

Sleep: From the Cell to the Clinic // Sleep Medicine Reviews. 2018. Vol. 41. P. 113–132. DOI: 10.1016/j.smr.2018.01.008.

6. Виноградова О. С. Гиппокамп и память. М.: Наука, 1975. 332 с.
7. Crouzier D., Baubichon D., Bourbon F., Testylier G. Acetylcholine release, EEG spectral analysis, sleep staging and body temperature studies: a multiparametric approach on freely moving rats // J. Neurosci. Methods. 2006. Vol. 151, no. 2. P. 159–167. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2005.07.003.
8. Young C. K., McNaughton N. Coupling of theta oscillations between anterior and posterior midline cortex and with the hippocampus in freely behaving rats // Cerebral Cortex. 2009. Vol. 19, no. 1. P. 24–40. DOI: 10.1093/cercor/bhn055.
9. Silva A. L., Fry W. H. D., Sweeney C., Trainor B. C. Effects of photoperiod and experience on aggressive behavior in female California mice // Behavioural Brain Research. 2010. Vol. 208, no. 2. P. 528–534. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.038.
10. Green J. D., Arduini A. A. Hippocampal electrical activity in arousal // Journal of Neurophysiology. 1954. Vol. 17, no. 6. P. 533–557. DOI: 10.1152/jn.1954.17.6.533.
11. Vanderwolf C. H. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1969. Vol. 26, no. 4. P. 407–418. DOI: 10.1016/0013-4694(69)90092-3.
12. Buzsáki G. Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory // Hippocampus. 2005. Vol. 15, no. 7. P. 827–840. DOI: 10.1002/hipo.20113.
13. Nuñez A., Buño W. The theta rhythm of the hippocampus: From neuronal and circuit mechanisms to behavior // Front. Cell. Neurosci. 2021. Vol. 15. P. 649262. DOI: 10.3389/fncel.2021.649262.
14. Maurer A. P., Vanrhoads S. R., Sutherland G. R., Lipa P., McNaughton B. L. Self-motion and the origin of differential spatial scaling along the septo-temporal axis of the hippocampus // Hippocampus. 2005. Vol. 15, no. 7. P. 841–852. DOI: 10.1002/hipo.20114.
15. Buzsáki G., Leung L. W., Vanderwolf C. H. Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat // Brain Res. Rev. 1983. Vol. 6, no. 2. P. 139–171. DOI: 10.1016/0165-0173(83)90037-1.
16. Terrazas A., Krause M., Lipa P., Gothard K. M., Barnes C. A., McNaughton B. L. Self-motion and the hippocampal spatial metric // J. Neurosci. 2005. Vol. 25, no. 35. P. 8085–8096. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0693-05.2005.
17. Czurkó A., Hirase H., Csicsvari J., Buzsáki G. Sustained activation of hippocampal pyramidal cells by ‘space clamping’ in a running wheel // Eur. J. Neurosci. 2001. Vol. 11, no. 1. P. 344–352. DOI: 10.1046/j.1460-9568.1999.00446.x.
18. Sheremet A., Burke S. N., Maurer A. P. Movement enhances the nonlinearity of hippocampal theta // J. Neurosci. 2016. Vol. 36, no. 15. P. 4218–4230. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3564-15.2016.
19. Harper R. M. Frequency changes in hippocampal electrical activity during movement and tonic immobility // Physiol. Behav. 1971. Vol. 7, no. 1. P. 55–58. DOI: 10.1016/0031-9384(71)90235-6.
20. Coenen A. M. Frequency analysis of rat hippocampal electrical activity // Physiol. Behav. 1975. Vol. 14, no. 3. P. 391–394. DOI: 10.1016/0031-9384(75)90053-0.
21. Leung L. W., Lopes da Silva F. H., Wadman W. J. Spectral characteristics of the hippocampal EEG in the freely moving rat // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1982. Vol. 54, no. 2. P. 203–219. DOI: 10.1016/0013-4694(82)90162-6.
22. Blekhman I. I., Fradkov A. L., Nijmeijer H., Pogromsky A. Yu. On self-synchronization and controlled synchronization // Systems and Control Letters. 1997. Vol. 31, no. 5. P. 299–305. DOI: 10.1016/S0167-6911(97)00047-9.
23. Blekhman I. I. Frequency synchronization and its possible role in microworld phenomena // Autom. Remote Control. 2020. Vol. 81. P. 1405–1412. DOI: 10.1134/S0005117920080044.
24. Tang D. Y., Dykstra R., Hamilton M. W., Heckenberg N. R. Stages of chaotic synchronization // Chaos. 1998. Vol. 8, no. 3. P. 697–701. DOI: 10.1063/1.166352.

25. Suleymanova E. M., Shangaraeva V. A., van Rijn C. M., Vinogradova L. V. The cannabinoid receptor agonist WIN55.212 reduces consequences of status epilepticus in rats // *Neuroscience*. 2016. Vol. 334. P. 191–200. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.004.
26. Dolinina A. Yu., van Rijn C. M., Sysoeva M. V., Sysoev I. V. Detection of spike-wave discharge restarts in genetic rat model based on frequency dynamics // *Cybernetics and Physics*. 2022. Vol. 11, no. 3. P. 121–130. DOI: 10.35470/2226-4116-2022-11-3-121-130.
27. Dolinina A. Yu., Sysoeva M. V., van Rijn C. M., Sysoev I. V. Frequency synchronization reveals that spike-wave discharges in WAG/RIJ rats are significantly nonlinear phenomenon // *Journal of Biological Systems*. 2024. Vol. 32, no. 1. P. 239–250. DOI: 10.1142/S0218339024500098.
28. Junge L., Parlitz U. Phase synchronization of coupled Ginzburg–Landau equations // *Phys. Rev. E*. 2000. Vol. 62, no. 1. P. 438–441. DOI: 10.1103/PhysRevE.62.438.
29. Пиковский А. С., Роземблюм Н. Г., Куртс Ю. Синхронизация. Фундаментальное нелинейное явление. М.: Техносфера, 2003. 493 с.
30. Mormann F., Lehnertz K., David P., Elder C. E. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients // *Physica D*. 2000. Vol. 144, no. 3–4. P. 358–369. DOI: 10.1016/S0167-2789(00)00087-7.
31. Mormann F., Andrzejak R. G., Kraskov A., Lehnertz K., Grassberger P. Measuring synchronization in coupled model systems: A comparison of different approaches // *Physica D*. 2007. Vol. 225, no. 1. P. 29–42. DOI: 10.1016/J.PHYSD.2006.09.039.
32. Nikias C. L., Raghuveer M. R. Bispectrum estimation: A digital signal processing framework // *Proceedings of the IEEE*. 1987. Vol. 75, no. 7. P. 869–891. DOI: 10.1109/PROC.1987.13824.
33. Sigl J. C., Chamoun N. G. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram // *J. Clin. Monitor. Comput.* 1994. Vol. 10. P. 392–404. DOI: 10.1007/BF01618421.
34. Басараб М. А., Волосюк В. К., Горячкин О. В., Зеленский А. А., Кравченко В. Ф., Ксендзук А. В., Кутуза Б. Г., Лукин В. В., Троцкий А. В., Яковлев В. П. Цифровая обработка сигналов и изображений в радиофизических приложениях. Москва: ООО Издательская фирма «Физико-математическая литература», 2007. 544 с.
35. Virtanen P., Gommers R., Oliphant T. E., Haberland M., Reddy T., Cournapeau D., Burovski E., Peterson P., Weckesser W., Bright J., van der Walt S. J., Brett M., Wilson J., Millman K. J., Mayorov N., Nelson A. R. J., Jones E., Kern R., Larson E., Carey C. J., Polat I., Feng Yu., Moore E. W., VanderPlas J., Laxalde D., Perktold J., Cimrman R., Henriksen I., Quintero E. A., Harris C. R., Archibald A. M., Ribeiro A. H., Pedregosa F., van Mulbregt P., SciPy 1.0 Contributors. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python // *Nat. Methods*. 2020. Vol. 17. P. 261–272. DOI: 10.1038/s41592-019-0686-2.
36. Kramis R., Vanderwolf C. H., Bland B. H. Two types of hippocampal rhythmical slow activity in both the rabbit and the rat: relations to behavior and effects of atropine, diethyl ether, urethane, and pentobarbital // *Exp. Neurol.* 1975. Vol. 49, no. 1. P. 58–85. DOI: 10.1016/0014-4886(75)90195-8.
37. Stewart M., Fox S. E. Detection of an atropine-resistant component of the hippocampal theta rhythm in urethane-anesthetized rats // *Brain Res.* 1989. Vol. 500, no. 1–2. P. 55–60. DOI: 10.1016/0006-8993(89)90299-0.
38. Fuhrmann F., Justus D., Sosulina L., Kaneko H., Beutel T., Friedrichs D., Schoch S., Schwarz M. K., Fuhrmann M., Remy R. Locomotion, theta oscillations, and the speed-correlated firing of hippocampal neurons are controlled by a medial septal glutamatergic circuit // *Neuron*. 2015. Vol. 86, no. 5. P. 1253–1264. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.05.001.
39. Justus D., Dalügge D., Bothe S., Fuhrmann F., Hannes C., Kaneko H., Friedrichs D., Sosulina L., Schwarz I., Elliott D. A., Schoch S., Bradke F., Schwarz M. K., Remy S. Glutamatergic synaptic integration of locomotion speed via septoentorhinal projections // *Nat. Neurosci.* 2017. Vol. 20, no. 1. P. 16–19. DOI: 10.1038/nn.4447.
40. Zhou T. L., Tamura R., Kuriwaki J., Ono T. Comparison of medial and lateral septal neuron activity

during performance of spatial tasks in rats // *Hippocampus*. 1999. Vol. 9, no. 3. P. 220–234. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:3<220::AID-HIPO3>3.0.CO;2-E.

41. *Tsanov M.* Speed and oscillations: medial septum integration of attention and navigation // *Front. Syst. Neurosci.* 2017. Vol. 11. P. 67. DOI: 10.3389/fnsys.2017.00067.
42. *Colgin L. L.* Mechanisms and functions of theta rhythms // *Annu. Rev. Neurosci.* 2013. Vol. 36. P. 295–312. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062012-170330.

References

1. Buzsáki G. *Rhythms of the Brain*. Oxford: Oxford University Press; 2006. 464 p. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001.
2. Başar E, Başar-Eroglu C, Karakaş S, Schürmann M. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int. J. Psychophysiol.* 2001;39(2-3):241–248. DOI: 10.1016/s0167-8760(00)00145-8.
3. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annu. Rev. Biochem.* 2004;73:953–990. DOI: 10.1146/annurev.biochem.73.011303.073940.
4. Nozdrachev AD, Barannikova IA, Batuev AS, Kassil VG, Konstantinov AI, Lapitskii VP, Matyushkin DP, Pushkarev YuP. *General Course in Human and Animal Physiology. Book One. Physiology of the Nervous, Muscular, and Sensory Systems*. M.: Vysshaya Shkola; 1991. 509 p. (in Russian).
5. Léger D, Debellemanniere E, Rabat A, Bayon V, Benchenane K, Chennaoui M. Slow-Wave Sleep: From the Cell to the Clinic. *Sleep Medicine Reviews*. 2018;41:113–132. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.01.008.
6. Vinogradova OS. *The Hippocampus and Memory*. M.: Nauka; 1975. 332 p.
7. Crouzier D, Baubichon D, Bourbon F, Testylier G. Acetylcholine release, EEG spectral analysis, sleep staging and body temperature studies: a multiparametric approach on freely moving rats. *J. Neurosci. Methods*. 2006;151(2):159–167. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2005.07.003.
8. Young CK, McNaughton N. Coupling of theta oscillations between anterior and posterior midline cortex and with the hippocampus in freely behaving rats. *Cerebral Cortex*. 2009;19(1):24–40. DOI: 10.1093/cercor/bhn055.
9. Silva AL, Fry WHD, Sweeney C, Trainor BC. Effects of photoperiod and experience on aggressive behavior in female California mice. *Behavioural Brain Research*. 2010;208(2):528–534. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.038.
10. Green JD, Arduini AA. Hippocampal electrical activity in arousal. *Journal of Neurophysiology*. 1954;17(6):533–557. DOI: 10.1152/jn.1954.17.6.533.
11. Vanderwolf CH. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1969;26(4):407–418. DOI: 10.1016/0013-4694(69)90092-3.
12. Buzsáki G. Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus*. 2005;15(7):827–840. DOI: 10.1002/hipo.20113.
13. Nuñez A, Buño W. The theta rhythm of the hippocampus: from neuronal and circuit mechanisms to behavior. *Front. Cell. Neurosci.* 2021;15:649262. DOI: 10.3389/fncel.2021.649262.
14. Maurer AP, Vanrhoads SR, Sutherland GR, Lipa P, McNaughton BL. Self-motion and the origin of differential spatial scaling along the septo-temporal axis of the hippocampus. *Hippocampus*. 2005;15(7):841–852. DOI: 10.1002/hipo.20114.
15. Buzsáki G, Leung LW, Vanderwolf CH. Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res. Rev.* 1983;6(2):139–171. DOI: 10.1016/0165-0173(83)90037-1.
16. Terrazas A, Krause M, Lipa P, Gothard KM, Barnes CA, McNaughton BL. Self-motion and the hippocampal spatial metric. *J. Neurosci.* 2005;25(35):8085–8096. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0693-05.2005.

17. Czurkó A, Hirase H, Csicsvari J, Buzsáki G. Sustained activation of hippocampal pyramidal cells by ‘space clamping’ in a running wheel. *Eur. J. Neurosci.* 2001;11(1):344–352. DOI: 10.1046/j.1460-9568.1999.00446.x.
18. Sheremet A, Burke SN, Maurer AP. Movement enhances the nonlinearity of hippocampal theta. *J. Neurosci.* 2016;36(15):4218–4230. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3564-15.2016.
19. Harper RM. Frequency changes in hippocampal electrical activity during movement and tonic immobility. *Physiol. Behav.* 1971;7(1):55–58. DOI: 10.1016/0031-9384(71)90235-6.
20. Coenen AM. Frequency analysis of rat hippocampal electrical activity. *Physiol. Behav.* 1975;14(3):391–394. DOI: 10.1016/0031-9384(75)90053-0.
21. Leung LW, Lopes da Silva FH, Wadman WJ. Spectral characteristics of the hippocampal EEG in the freely moving rat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1982;54(2):203–219. DOI: 10.1016/0013-4694(82)90162-6.
22. Blekhman II, Fradkov AL, Nijmeijer H, Pogromsky AY. On self-synchronization and controlled synchronization. *Systems and Control Letters.* 1997;31(5):299–305. DOI: 10.1016/S0167-6911(97)00047-9.
23. Blekhman II. Frequency synchronization and its possible role in microworld phenomena. *Autom. Remote Control.* 2020;81:1405–1412. DOI: 10.1134/S0005117920080044.
24. Tang DY, Dykstra R, Hamilton MW, Heckenberg NR. Stages of chaotic synchronization. *Chaos.* 1998;8(3):697–701. DOI: 10.1063/1.166352.
25. Suleymanova EM, Shangaraeva VA, van Rijn CM, Vinogradova LV. The cannabinoid receptor agonist WIN55.212 reduces consequences of status epilepticus in rats. *Neuroscience.* 2016;334:191–200. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.004.
26. Dolinina AY, van Rijn CM, Sysoeva MV, Sysoev IV. Detection of spike-wave discharge restarts in genetic rat model based on frequency dynamics. *Cybernetics and Physics.* 2022;11(3):121–130. DOI: 10.35470/2226-4116-2022-11-3-121-130.
27. Dolinina AY, Sysoeva MV, van Rijn CM, Sysoev IV. Frequency synchronization reveals that spike-wave discharges in WAG/RIJ rats are significantly nonlinear phenomenon. *Journal of Biological Systems.* 2024;32(1):239–250. DOI: 10.1142/S0218339024500098.
28. Junge L, Parlitz U. Phase synchronization of coupled Ginzburg–Landau equations. *Phys Rev E.* 2000;62(1):438–441. DOI: 10.1103/PhysRevE.62.438.
29. Picovsky A, Roseblum M, Kurths J. *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences.* Cambridge: Cambridge University Press; 2001. 411 p.
30. Mormann F, Lehnertz K, David P, Elder CE. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D.* 2000;144(3–4):358–369. DOI: 10.1016/S0167-2789(00)00087-7.
31. Mormann F, Andrzejak RG, Kraskov A, Lehnertz K, Grassberger P. Measuring synchronization in coupled model systems: A comparison of different approaches. *Physica D.* 2007;225(1):29–42. DOI: 10.1016/J.PHYSD.2006.09.039.
32. Nikias CL, Raghuveer MR. Bispectrum estimation: A digital signal processing framework. *Proceedings of the IEEE.* 1987;75(7):869–891. DOI: 10.1109/PROC.1987.13824.
33. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J. Clin. Monitor. Comput.* 1994;10:392–404. DOI: 10.1007/BF01618421.
34. Basarab MA, Volosyuk VK, Goryachkin OV, Zelenskii AA, Kravchenko VF, Ksendzuk AV, Kutuza BG, Lukin VV, Trotskii AV, Yakovlev VP. *Digital Signal and Image Processing in Radiophysical Applications.* M.: Fizmatlit; 2007. 544 p. (in Russian).
35. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, Haberland M, Reddy T, Cournapeau D, Burovski E, Peterson P, Weckesser W, Bright J, van der Walt SJ, Brett M, Wilson J, Millman KJ, Mayorov N, Nelson ARJ, Jones E, Kern R, Larson E, Carey CJ, Polat I, Feng Yu, Moore EW,

- VanderPlas J, Laxalde D, Perktold J, Cimrman R, Henriksen I, Quintero EA, Harris CR, Archibald AM, Ribeiro AH, Pedregosa F, van Mulbregt P, SciPy 1.0 Contributors. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. Nat. Methods. 2020;17:261–272. DOI: 10.1038/s41592-019-0686-2.
36. Kramis R, Vanderwolf CH, Bland BH. Two types of hippocampal rhythmical slow activity in both the rabbit and the rat: relations to behavior and effects of atropine, diethyl ether, urethane, and pentobarbital. Exp. Neurol. 1975;49(1):58–85. DOI: 10.1016/0014-4886(75)90195-8.
 37. Stewart M, Fox SE. Detection of an atropine-resistant component of the hippocampal theta rhythm in urethane-anesthetized rats. Brain Res. 1989;500(1–2):55–60. DOI: 10.1016/0006-8993(89)90299-0.
 38. Fuhrmann F, Justus D, Sosulina L, Kaneko H, Beutel T, Friedrichs D, Schoch S, Schwarz MK, Fuhrmann M, Remy R. Locomotion, theta oscillations, and the speed-correlated firing of hippocampal neurons are controlled by a medial septal glutamatergic circuit. Neuron. 2015; 86(5):1253–1264. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.05.001.
 39. Justus D, Dalügge D, Bothe S, Fuhrmann F, Hannes C, Kaneko H, Friedrichs D, Sosulina L, Schwarz I, Elliott DA, Schoch S, Bradke F, Schwarz MK, Remy S. Glutamatergic synaptic integration of locomotion speed via septoentorhinal projections. Nat. Neurosci. 2017;20(1):16–19. DOI: 10.1038/nn.4447.
 40. Zhou TL, Tamura R, Kuriwaki J, Ono T. Comparison of medial and lateral septal neuron activity during performance of spatial tasks in rats. Hippocampus. 1999;9(3):220–234. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:3<220::AID-HIPO3>3.0.CO;2-E.
 41. Tsanov M. Speed and oscillations: medial septum integration of attention and navigation. Front. Syst. Neurosci. 2017;11:67. DOI: 10.3389/fnsys.2017.00067.
 42. Colgin LL. Mechanisms and functions of theta rhythms. Annu. Rev. Neurosci. 2013;36:295–312. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062012-170330.



Долнина Анастасия Юрьевна — родилась в с. Соловьевск Амурской области (1999). Окончила бакалавриат факультета нано- и биомедицинских технологий СГУ (2021) и магистратуру Института физики СГУ (2023). Аспирант 2 года обучения по направлению «Физические науки» (СГУ). Младший научный сотрудник СПбПУ. Научные интересы — анализ сигналов биологической природы, моделирование биологических процессов, нейронаука. Автор 2 статей, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Россия, 410012 Саратов, Астраханская, 83
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского
Россия, 195251 Санкт-Петербург, Политехническая, 29
Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
E-mail: dolinina13nastya@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-6608-1534
AuthorID (eLibrary.Ru): 1120287



Сулейманова Елена Мирзануровна — родилась в г. Елизово Камчатской области (1987). Окончила с отличием биологический факультет Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова по специальности «Физиология» (2009). Кандидат биологических наук (2012, МГУ им. М. В. Ломоносова). Старший научный сотрудник лаборатории молекулярной нейробиологии Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Научные интересы — нейробиология, экспериментальные модели эпилепсии. Автор 15 статей, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Россия, 117485 Москва, ул. Бутлерова, 5А
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
E-mail: e.m.suleymanova@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5457-0584
AuthorID (eLibrary.Ru): 879236

Корнилов Максим Вячеславович — родился в Саратове (1988). Окончил механико-математический факультет (2009, бакалавр математики) и факультет нано- и биомедицинских технологий (2011, магистр техники и технологии) Саратовского государственного университета. Кандидат физико-математических наук по специальности «Радиофизика» (2015, СГУ). Доцент кафедры системного анализа и автоматического управления СГУ имени Н. Г. Чернышевского, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Фундаментальные когнитивные исследования» СПбПУ. Научные интересы — анализ временных рядов, математическое моделирование биологических процессов, автоматическое распознавание изображений, компьютерное зрение. Автор 14 статей, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.



Россия, 410012 Саратов, Астраханская, 83
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского
Россия, 195251 Санкт-Петербург, Политехническая, 29
Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
E-mail: kornilovmv@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1634-9007
AuthorID (eLibrary.Ru): 681980

Сысоева Марина Вячеславовна — родилась в Саратове (1987). Окончила бакалавриат (2009) и магистратуру (2011) Саратовского государственного университета по направлению «Биомедицинская инженерия». Доктор физико-математических наук по специальностям «Радиофизика» и «Биофизика» (2023, СГТУ). Доцент по специальности «Радиофизика» (2021, СГТУ). Профессор кафедры физики СПбПУ. Научные интересы — нейронаука, математическое моделирование, радиотехническое моделирование. Автор 49 статей, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.



Россия, 195251 Санкт-Петербург, Политехническая, 29
Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
E-mail: bobrichkek@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4228-9124
AuthorID (eLibrary.Ru): 651344

Сысоев Илья Вячеславович — родился в Саратове (1983). Окончил факультет нелинейных процессов Саратовского государственного университета имени Н. Г. Чернышевского по специальности «Физика» (2004). Доктор физико-математических наук (2019, ИРЭ) по специальности «Радиофизика», профессор по специальности «Радиофизика» (2024, СГУ). Заведующий кафедрой высшей математики СПбПУ, профессор кафедры системного анализа и автоматического управления СГУ, ведущий научный сотрудник ИРЭ имени В. А. Котельникова РАН, ведущий научный сотрудник ИВНД и НФ РАН. Научные интересы — исследование сигналов биологической природы методами нелинейной динамики, исследование эффективности и модернизация подходов к анализу сигналов. Автор более 100 статей, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.



Россия, 410012 Саратов, Астраханская, 83
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского
Россия, 195251 Санкт-Петербург, Политехническая, 29
Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
E-mail: ivssci@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9203-5504
AuthorID (eLibrary.Ru): 128457