

УДК 530.182

<https://doi.org/10.18500/0869-6632-2020-28-3-282-298>

## Таламо-кортикальная дизритмия и принципы её диагностики

*Е. Ю. Ситникова*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН  
Россия, 117548 Москва, ул. Бултерова, 5а  
E-mail: eu.sitnikova@gmail.com

*Поступила в редакцию 29.10.2019, принята к публикации 16.02.2020,  
опубликована 30.06.2020*

**Цель.** В головном мозге млекопитающих и человека есть несколько обширных нейронных сетей, способных генерировать спонтанную ритмическую активность. Среди них выделяется таламо-кортикальная сеть, объединяющая нейроны таламуса (область промежуточного мозга) и коры больших полушарий головного мозга и имеющая сложную иерархическую организацию. Таламо-кортикальная сеть генерирует так называемое семейство альфа-ритмов с частотой около 8...14 Гц. Многие неврологические и психические заболевания сопровождаются сходными нарушениями таламо-кортикальных ритмов, то есть таламо-кортикальной дизритмией. В частности, это абсанс-эпилепсия – неконвульсивная форма эпилепсии, обусловленная дисфункцией таламо-кортикальной системы. Клинически абсанс-эпилепсия проявляется в виде коротких периодов резкого снижения уровня сознания (absence – состояния «отсутствия»), во время которых на энцефалограмме появляются высокоамплитудные разряды «пик-волна». Настоящая статья описывает строение таламо-кортикальной системы и принципы диагностики таламо-кортикальной дизритмии. **Методы.** В качестве модели дизритмии были использованы крысы линии WAG/Rij, имеющие генетическую склонность к абсанс-эпилепсии. В условиях хронического эксперимента были получены записи электрической активности с поверхности коры больших полушарий с использованием вживленных электродов (электрокортикограмма, ЭКоГ). Проведен частотно-временной анализ ритмической активности на ЭКоГ путём непрерывного вейвлетного преобразования и быстрого преобразования Фурье. **Результаты.** Выделены следующие признаки таламо-кортикальной дизритмии. (1) Смещение спектральной мощности ЭКоГ из медленноволнового в быстроволновый частотный диапазон в состоянии медленноволнового сна. (2) Появление коротких эпизодов ритмической активности в диапазоне 3...12 Гц с максимумом амплитуды в диапазонах дельта (3...4 Гц) и тета частот (5...9 Гц). (3) Наличие так называемых «про-эпилептических» 5...9 Гц колебаний. **Заключение.** Проявления таламо-кортикальной дизритмии были наиболее четко выражены в состоянии медленноволнового сна. Дизритмический механизм затронул короткие эпизоды медленноволновых колебаний с частотой 3...4 Гц и 5...9 Гц в сочетании с нарушениями частотно-временной структуры ЭКоГ.

*Ключевые слова:* таламо-кортикальная сеть, электрокортикография, ритмическая активность головного мозга, животная модель, частотно-временной анализ.

*Образец цитирования:* Ситникова Е.Ю. Таламо-кортикальная дизритмия и принципы её диагностики // Известия вузов. ПНД. 2020. Т. 28, № 3. С. 282–298. <https://doi.org/10.18500/0869-6632-2020-28-3-282-298>

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

*Финансовая поддержка.* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект No. 19-015-00242а).

## Thalamo-cortical dysrhythmia and its diagnostic principles

E. Yu. Sitnikova

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS

5a, Butlerova str., 117548 Moscow, Russia

E-mail: eu.sitnikova@gmail.com

Received 29.10.2019, accepted 16.02.2020, published 30.06.2020

**Aim.** In the brain of mammals and humans, several widespread neuronal networks are capable of generating spontaneous rhythmic activity. Among them is the thalamo-cortical network, which involves neurons of the thalamus (diencephalon) and in the neocortex and characterized by hierarchical organization. The thalamo-cortical network generates alpha rhythms with a frequency of about 8...14 Hz. Various neurological and psychiatric disorders are known to associate with similar disturbances of thalamo-cortical rhythms, i.e. the thalamo-cortical dysrhythmia. In particular, absence epilepsy, a non-convulsive form of epilepsy caused by disturbances of the thalamo-cortical system. Absence seizures involve brief and sudden lapses of consciousness (i.e., the state of «absence») associated with high-amplitude spike-wave discharges in the encephalogram. The current paper describes morphology of the thalamo-cortical system and diagnostic principles of the thalamo-cortical dysrhythmia. **Methods.** WAG/Rij rats with genetic predisposition to absence epilepsy were used as a model of the thalamo-cortical dysrhythmia. Electrical brain activity was recorded from the surface of neocortex using implanted electrodes (electrocorticogram, ECoG). Time-frequency analysis of rhythmic activity in ECoG was performed using continuous wavelet transform and the fast Fourier transform. **Results.** The following hallmarks of the thalamo-cortical dysrhythmia were defined. (1) During the slow-wave sleep, the spectral power in ECoG was shifted from slow to fast frequencies. (2) Short-lasting episodes of 3...12 Hz rhythmic activity with the amplitude maximum in delta (3...4 Hz) and theta (5...9 Hz) ranges were present in the frontal ECoG. (3) The so-called «pro-epileptic» 5...9 Hz oscillations were present in the frontal ECoG. **Conclusion.** The most pronounced manifestation of the thalamo-cortical dysrhythmia was found in ECoG during the slow-wave sleep. The dysrhythmic mechanism mostly affected short-lasting slow-wave oscillations with a frequency of 3...4 Hz and 5...9 Hz in combination with disturbances of the time-frequency structure of ECoG.

*Key words:* thalamo-cortical network, electrocorticography, rhythmic brain activity, animal model, time-frequency analysis.

*Reference:* Sitnikova E.Yu. Thalamo-cortical dysrhythmia and its diagnostic principles. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*, 2020, vol. 28, no. 3, pp. 282–298. <https://doi.org/10.18500/0869-6632-2020-28-3-282-298>

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

*Acknowledgements.* This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR project No. 19-015-00242a).

### Введение

Колебательно-волновые процессы, протекающие в живом организме, является предметом междисциплинарных научно-исследовательских работ на стыке нейрофизиологии и нелинейной динамики [1–4]. Отдельный интерес представляют колебания и волны на записях электрической активности головного мозга, то есть на электроэнцефалограммах (ЭЭГ). Нейрофизиологи традиционно описывают ЭЭГ в домене частот, классифицируя ритмы головного мозга в зависимости от значения преобладающей частоты: альфа (8...14 Гц), бета (14...35 Гц), гамма (> 35 Гц), дельта (1...4 Гц), тета (4...8 Гц) [5, 6]. Принципы частотно-временного анализа ЭЭГ тщательно проработаны и широко используются для исследования нормальных и патологических процессов в головном мозге [напр., 7–16]. У млекопитающих и человека существуют несколько обширных нейронных сетей, генерирующих спонтанную колебательную активность, среди которых наибольшую биологическую значимость имеют гиппокампальные и таламо-кортикальные нейронные сети [4, 17, 18]. Таламо-кортикальная сеть генерирует так называемое семейство альфа-ритмов с частотой около 8...14 Гц [19, 20]. Многие неврологические и психические заболевания сопровождаются сходными нарушениями таламо-кортикальных ритмов, то есть таламо-кортикальной

дизритмией. В частности, это абсанс-эпилепсия – неконвульсивная форма эпилепсии, обусловленная дисфункцией таламо-кортикальной системы. Клинически абсанс-эпилепсия проявляется в виде коротких периодов резкого снижения уровня сознания (absence – состояния «отсутствия»), во время которых на энцефалограмме появляются высокоамплитудные разряды «пик–волна». Настоящая статья описывает строение таламо-кортикальной системы и принципы диагностики таламо-кортикальной дизритмии. Для подготовки этой статьи использованы материалы пленарной лекции на VI всероссийской конференции «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях» 23–27 сентября 2019 года [21].

**1.1. Таламо-кортикальная система.** Кора больших полушарий головного мозга (неокортекс) – это наиболее позднее эволюционное приобретение млекопитающих и человека, формирование которого происходило по мере совершенствования функций восприятия, развития познавательных способностей и высших психических функций. Практически вся информация от органов чувств, за исключением обоняния, поступает к высшим сенсорным отделам в неокортексе, проходя через отдел промежуточного мозга – таламус. В процессе эволюции увеличение размеров неокортекса происходило пропорционально увеличению размеров таламуса.

Таламус представляет собой конгломерат анатомически и функционально обособленных ядер, которые можно разделить на 3 группы. (1) Специфические переключательные «релейные» ядра, которые, в свою очередь, подразделяют на два типа. Сенсорные ядра, через которые информация от органов чувств поступает в проекционные области коры больших полушарий. Моторные ядра, которые передают команды от двигательных областей коры к скелетно-мышечной системе. (2) Ассоциативные ядра, которые получают информацию из неокортекса. (3) Неспецифические ядра, которые формируют широкую сеть проекций с разными областями головного мозга.

Релейные таламические ядра практически не участвуют в обработке информации и обеспечивают двусторонние взаимодействия с функционально связанными областями неокортекса. Ассоциативные ядра таламуса отвечают за контроль состояния сознания, за готовность к восприятию и концентрацию внимания, за формирование шкалы ощущений (болевое воздействие, нейтральное – приятное).

Все области неокортекса так или иначе связаны с таламусом и формируют иерархически организованную нейронную сеть. Представления о многоуровневой организации таламо-кортикальной сети сформулированы Sherman и Guillery в 2006 году [22], согласно которым сеть можно разделить на несколько уровней или порядков (рис. 1). К структурам первого порядка относятся релейные ядра таламуса и первичные проекционные области неокортекса, получающие информацию напрямую от периферических отделов анализаторов (то есть управляющие входы, drive). Таламические ядра высших порядков являются ассоциативными и получают информацию от областей неокортекса младшего порядка. В этой системе все таламические ядра являются «управляющими», при этом нейроны таламуса формируют контакты с нейронами неокортекса на уровне четвертого слоя (черные линии на рис. 1) и получают обратную связь из неокортекса от пирамидных нейронов шестого слоя посредством «модулирующих» входов (серые линии на рис. 1).

**1.2. Таламо-кортикальные ритмы.** На рис. 1 стрелочками показаны направления распространения возбуждения. Реверберация возбуждения в таламокортикальной сети сопровождается появлением устойчивых электромагнитных колебаний (так называемые таламокортикальные ритмы), которые можно зарегистрировать с поверхности головы человека посредством ЭЭГ. К группе таламокортикальных ритмов относят классический альфа-ритм в состоянии бодрствования (частота 8...13 Гц) и альфа-подобные ритмы, то есть роландический ритм, капсари ритм (8...12 Гц) и тау-ритм (10...12 Гц) (см. обзоры [19, 20]). Кроме того, у человека и у млекопитающих во время медленного сна таламо-кортикальная сеть генерирует сонные вер-

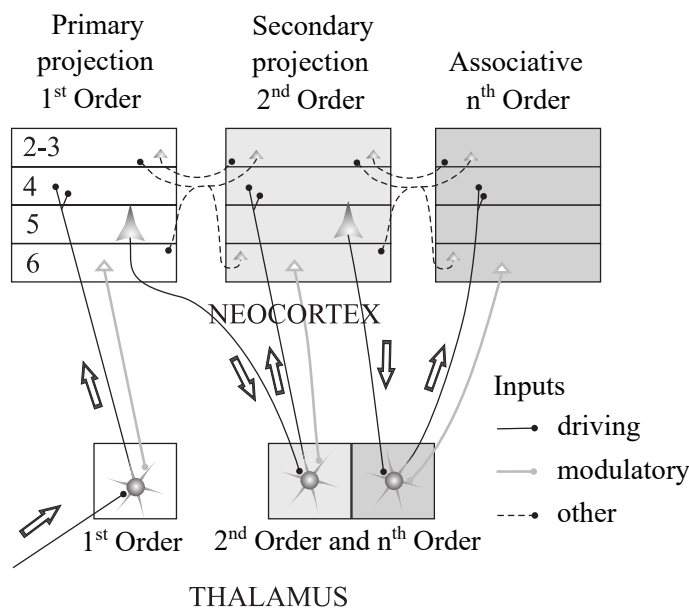


Рис. 1. Иерархическая организация таламо-кортикальной нейронной сети. Схема основана на представлениях Sherman и Guillery (2006) [22]

Fig. 1. Hierarchical organization of the thalamo-cortical neuronal network. The scheme is based on views of Sherman and Guillery (2006) [22]

тена (с частотой около 12...14 Гц). Изменения частотно-временных свойств альфа составляющей и сонных веретен на ЭЭГ свидетельствуют о нарушении функций таламо-кортикальной системы [5, 6, 18, 23–29]. Например, известно о снижении мощности и частоты альфа-ритма у пациентов с эпилепсией, что может быть вызвано приемом антиэпилептических препаратов [см. ссылки в 23]. ЭЭГ-маркером височной и лобной эпилепсии может являться снижение спектральной мощности в височно-затылочных областях в диапазоне альфа частот (7...13 Гц), сопровождаемое повышением энтропии Шеннона [23]. Нарушения таламо-кортикальной системы описаны в рамках следующей концепции.

**1.3. Концепция таламо-кортикальной дизритмии.** В 1999 году Родольфо Льянас (Rodolfo Llinás) и соавторы сформулировали концепцию таламо-кортикальной дизритмии, основанную на результатах исследования магнитоэнцефалографии (МЭГ) у пациентов, страдающих неврологическими и психическими заболеваниями [25]. Благодаря исследованию на животных в 2001–2005 годах в эту концепцию были внесены дополнения, касающиеся ключевой роли механизмов торможения [26–28]. Суть этой концепции такова. У пациентов в состоянии покоя на МЭГ снижена частота альфа-ритма вплоть до значений тета-частот (4...8 Гц) и повышена мощность бета/гамма частот (25...50 Гц). Вероятная причина этого явления – снижение мембранного потенциала таламических нейронов (то есть гиперполяризация) вследствие избыточности тормозных входов внутри таламуса. Устойчивая гиперполяризация мембраны таламических нейронов приводит к деактивации низкопороговых кальциевых каналов Т-типа. Эти каналы неактивны при высоких значениях мембранного потенциала и переходят в активное состояние при гиперполяризации мембраны, вследствие чего нейроны приобретают способность генерировать колебания в тета-диапазоне [26]. Первичные изменения ритмической активности могут быть инициированы таламусом и распространяться на связанные области коры по системе восходящих проекций. В этом случае дизритмический механизм проявляется в нарушении влияния таламуса на кору, то есть снизу вверх (*bottom-up*), как, например, при следующих нейропсихиатрических расстройствах: периферическая нейрогенная боль, болезнь Паркинсона.

Таблица 1. Сравнительные характеристики методов электроэнцефалографии (ЭЭГ), электрокортикографии (ЭКоГ) и магнитоэнцефалографии (МЭГ) по данным [29–31]

Table 1. Comparative characteristics of methods of electroencephalography (EEG), electrocorticography (ECoG) and magnetoencephalography (MEG) according to [29–31]

	ЭЭГ	ЭКоГ	МЭГ
Электро-магнитная составляющая	электрическая	электрическая	магнитная
Инвазивность	низкая	<b>высокая</b>	низкая
Временное разрешение	среднее	<b>высокое</b>	<b>высокое</b>
Пространственное разрешение	низкое	<b>высокое</b>	среднее
Отношение «сигнал–шум»	низкое	<b>высокое</b>	низкое

Если первичные изменения локализованы в неокортексе, дизритмический механизм проявляется в нарушении влияния коры на таламус, то есть сверху вниз (*top-down*), как при генерализованных формах эпилепсии, психических расстройствах и центральной нейрогенной боли [25].

Основная трудность диагностики таламо-кортикальной дизритмии у человека связана с методическими ограничениями регистрации электромагнитного поля, генерируемого нейронами. В обычной исследовательской и клинической практике широко распространен метод ЭЭГ с использованием сенсоров, закрепляющихся на поверхности кожи головы человека [29, 30]. Этот метод не связан с повреждением тканей, то есть неинвазивен, однако обладает низким соотношением «сигнал–шум» и низким пространственным разрешением (табл. 1). Кроме того, между сенсорами и источником электрической активности в головном мозге находятся мягкие ткани и кость, поэтому свойства электрических потенциалов меняются при распространении от мозга к коже головы. Магнитная составляющая электромагнитного поля, генерируемого нейронами, менее подвержена искажениям на пути от источника к сенсорам [30, 31]. МЭГ – это технически сложный и дорогостоящий метод регистрации активности головного мозга, который обладает идеальным временным и пространственным разрешением и позволяет получить точную информацию о нейронной активности (см. табл. 1).

В своих оригинальных работах Родольфо Льянас и его коллеги [25–28] использовали данные МЭГ человека. До недавнего времени отсутствовали аналогичные работы, выполненные на основе данных ЭЭГ. В 2018 году появилась первая работа [32], описывающая изменения спектральных свойств сигнала ЭЭГ у пациентов, аналогичные обнаруженным ранее на МЭГ. В работе [32] исследование спектральных свойств сигнала ЭЭГ было проведено после локализации источника (методом LORETA) и анализа плотности тока (*current density*).

Обобщая литературные данные, можно выделить следующие признаки таламо-кортикальной дизритмии у человека [25–28, 32]. Во-первых, смещение спектрального максимума на ЭЭГ/МЭГ в состоянии покоя: альфа-активность (8...12 Гц) замедляется до тета-частот (4...8 Гц). Во-вторых, усиление перекрестной связи (*cross-frequency coupling*) низкочастотных и высокочастотных компонентов на ЭЭГ/МЭГ.

## 2. Экспериментальные данные и методы исследования

В настоящее время усилился интерес к поиску животных моделей таламо-кортикальной дизритмии. Интенсивную работу в этом направлении проводят наши коллеги в Институте физиологии I Вестфальского университета имени Вильгельма (Мюнстер, Германия) [33–35]. Они рассматривают таламо-кортикальную дизритмию с позиций нарушений мембранных свойств отдельных нейронов, делая акцент на ядрах таламуса и на нарушениях нейросетевых взаимодействий на клеточном уровне. По их данным, таламо-кортикальная дизритмия сопровождается изменением свойств потенциал-зависимых катионных каналов HCN на нейронах таламуса

[34, 35]. Наличие каналов HCN на мембранах нейронов обуславливают их «пейсмекерные» функции и способность к генерации спонтанной ритмической активности нейронных сетей, включая таламо-кортикальную сеть [36, 37]. Помимо этого, недавно на ЭКоГ мышей, нокаутных по гену TRIP8b, были выявлены признаки дизритмии с помощью когерентного анализа и исследования причинности по Грейнджеру [38].

Мы работаем на системном уровне и исследуем нарушения ритмической активности головного мозга у крыс с врожденной патологией таламо-кортикальной системы (линия WAG/Rij), ориентируясь на изменения в электрокортикограмме, зарегистрированной с поверхности коры больших полушарий.

**2.1. Крысы WAG/Rij – модель для изучения таламо-кортикальной дизритмии.** Врожденные нарушения функций таламо-кортикальной системы у крыс линии WAG/Rij приводят к развитию абсанс-эпилепсии [39, 40]. Приступы абсанс-эпилепсии у этих животных аналогичны таковым у человека: они появляются спонтанно (то есть в силу генетической предрасположенности) и сопровождаются кратковременным снижением уровня сознания и нечувствительностью к внешним стимулам [39, 40]. Это так называемые состояния «абсанса» (absence – «отсутствие»), для которых характерны неподвижность и отсутствие двигательных нарушений [41]. Единственным средством диагностики абсанс-эпилепсии до сих пор является энцефалография. Приступы абсанс-эпилепсии сопровождаются появлением на ЭЭГ/МЭГ/ЭКоГ высокоамплитудных разрядов в форме «пик–волна» [42].

Исследования на лабораторных животных показали, что появление пик-волновых разрядов обусловлено усилением синхронизации в таламо-кортикальной сети [41, 43, 44]. Гиперсинхронное поведение таламо-кортикальной системы у крыс линии WAG/Rij было подробно исследовано в 2012–2013 годах А. Lüttjohann и соавторами путём анализа нелинейных ассоциаций и парной фазовой согласованности [45, 46], а также в 2014–2016 годах группой под руководством И.В. Сысоева с использованием причинности по Грейнджеру [47–49]. Результаты процитированных работ указывают на то, что крысы линии WAG/Rij являются удобным объектом для изучения механизмов таламо-кортикальной дизритмии.

Для регистрации электрической активности головного мозга у крыс обычно используют вживленные электроды, расположенные в непосредственной близости к источнику нейронной активности над твердой мозговой оболочкой – метод электрокортикографии (ЭКоГ). Этот метод имеет высокую инвазивность, то есть требует проникновения через естественные внешние барьеры – кожу, мягкие ткани, кость и используется у человека только в случае медицинской необходимости. Однако у лабораторных животных ЭКоГ – это традиционный рутинный метод исследования, позволяющий получить сигнал с высоким временным и пространственным разрешением, а также с высоким соотношением «сигнал–шум». В табл. 1 представлены некоторые особенности сигналов ЭКоГ по сравнению с ЭЭГ и МЭГ. С точки зрения терминологии, ЭКоГ является одним из вариантов ЭЭГ, поэтому во многих работах на лабораторных животных сигнал ЭКоГ часто называют ЭЭГ.

**2.2. Исследование ЭКоГ у крыс линии WAG/Rij.** В эксперименте использовали самцов крыс линии WAG/Rij (масса тела 320–480 г) в возрасте от 5 до 9 месяцев. Протоколы экспериментов были одобрены комиссией по этике ИВНДиНФ РАН. Сигналы ЭКоГ были зарегистрированы с помощью винтовых электродов, расположенных эпидурально справа и слева над лобной корой (AP +2 и L ±2,5), соматосенсорной корой (AP –2 и L 2,5), затылочной корой (AP –5; L 4). Все координаты указаны в мм относительно брегмы. Референтный электрод располагался справа над мозжечком. Регистрацию ЭКоГ проводили в полосе частотой от 0.5 до 200 Гц, частота оцифровки 400/с/канал. Для частотно-временного анализа сигналов ЭКоГ использовали непрерывное вейвлетное преобразование и метод быстрого преобразования Фурье. Подробности метода описаны в наших монографиях [14, 15], а также в статьях, ссылки на которые приводятся ниже.

### 3. Результаты

Приступы абсанс-эпилепсии у крыс WAG/Rij сопровождались эпилептической активностью на ЭКоГ, которая представляла собой последовательность стереотипных комплексов «пик-волна», повторявшихся с частотой 7...10 Гц и имевших длительность более 1.5 с (в среднем 5...7 с). На рис. 2 показан типичный пик-волновый разряд, который характеризовался двусторонней симметрией в обоих полушариях и максимальной амплитудой в лобной коре. Короткие эпизоды ритмической активности с частотой 6...8 Гц, содержащие элементы пик-волновых комплексов, были классифицированы как «проэпилептическая активность» (рис. 3). Частотно-временные особенности «проэпилептической активности» на ЭКоГ описаны ниже и в работе [50].

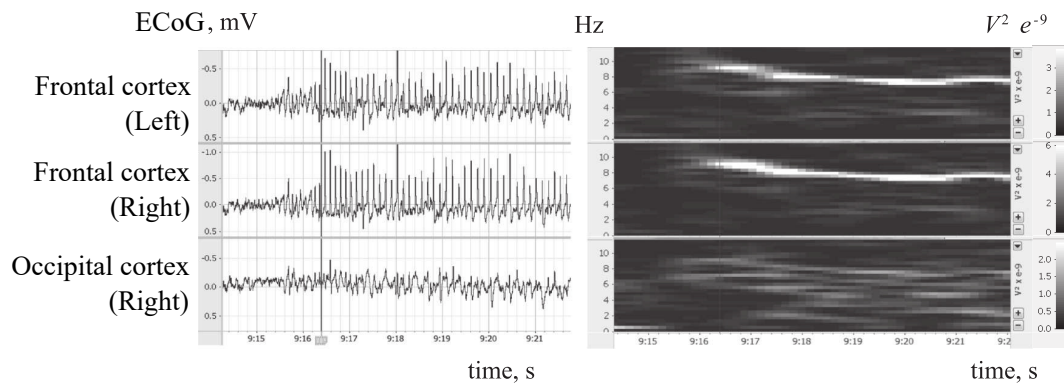


Рис. 2. Пик-волновый разряд, зарегистрированный на ЭКоГ у крысы WAG/Rij в свободном поведении с использованием вживленных электродов. Регистрация проведена от поверхности коры больших полушарий в 3-х отведениях: из двух симметричных областей в лобной коре и в затылочной коре. Справа показан соответствующий спектр мощности, построенный с использованием оконного преобразования Фурье (окно Ханна, частота дискретизации 1024, перекрытие 93.75%)

Fig. 2. Spike-wave discharges as recorded in ECoG in WAG/Rij rat in free behavior using implanted electrodes. The record was made in three areas over the cortical surface: two symmetrical areas in the frontal cortex and in the occipital cortex. The right plot displays the corresponding power spectrum computed with the windowed Fourier transform (Hann window, sampling frequency 1024, overlap 93.75%)

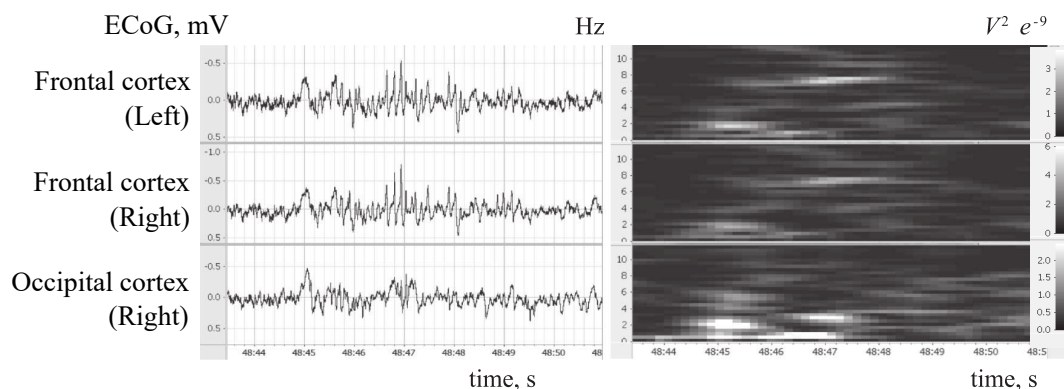


Рис. 3. Пример проэпилептической активности на ЭКоГ у крысы WAG/Rij (выделено прямоугольником). Обозначения см. на рис. 2

Fig. 3. Example of pro-epileptic activity on ECoG in rat WAG/Rij (outlined with a rectangle). For description, see the legend of Fig. 2

**3.1. Признаки таламо-кортикальной дизритмии у крыс линии WAG/Rij.** Число пиковых разрядов составляло в среднем около 6–7 разрядов в час у 70% особей (так называемый эпилептический фенотип). У остальных 30% особей наблюдались единичные разряды: не более 1–2 эпилептических разрядов за 1 час по данным суточного мониторинга ЭКоГ (так называемый бессимптомный фенотип). У крыс с «бессимптомным» фенотипом отсутствовали признаки абсанс-эпилепсии, несмотря на генетическую предрасположенность к данному заболеванию. Следовательно, таламо-кортикальная дизритмия, сопровождавшая развитие абсанс-эпилепсии у «эпилептических» особей, не проявлялась у особей с «бессимптомным» фенотипом. Частотно-временной анализ ЭКоГ у крыс WAG/Rij позволил выявить следующие признаки таламо-кортикальной дизритмии.

Во-первых, изменения спектральной мощности ЭКоГ в состоянии медленноволнового сна (рис. 4, см. подробности в работе [51]). У крыс с «эпилептическим» фенотипом вейвлетная мощность лобной ЭКоГ в диапазоне 3.2...5.2 Гц была ниже, чем у крыс без признаков абсанс-эпилепсии, а в диапазоне 12.6...15.6 Гц – выше (рис. 4, *a*). Аналогичная картина наблюдалась и в соматосенсорной коре (рис. 4, *b*), но здесь различия между группами были значимыми в диапазонах 5.2...6.2 Гц и 12.4...17.2 Гц. Таким образом, для крыс WAG/Rij с «эпилептическим» фенотипом во время медленноволнового сна было характерно снижение мощности медленноволновой активности (3...6 Гц) на ЭКоГ в лобно-теменной области и повышение мощности в диапазоне бета-частот (12...17 Гц). Смещение энергии из медленноволнового частотного диапазона в быстроволновый диапазон можно рассматривать в качестве уникального проявления таламо-кортикальной дизритмии у крыс WAG/Rij.

Во-вторых, появление коротких эпизодов ритмической активности с частотой 3...12 Гц с максимумом амплитуды в диапазонах дельта (3...4 Гц) и тета частот (5...9 Гц). Одновременное появление эпизодов дельта и тета активности не является нормальным и характерно для состояния «судорожной готовности» [52, 53]. Эти данные были опубликованы в журнале «Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика» [53] и представлены на II конференции «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях» в 2011 году [54].

В-третьих, наличие так называемых «проэпилептических» 5...9 Гц колебаний, частотно-временная структура которых была подробно описана нами выше, а также в работе [50].

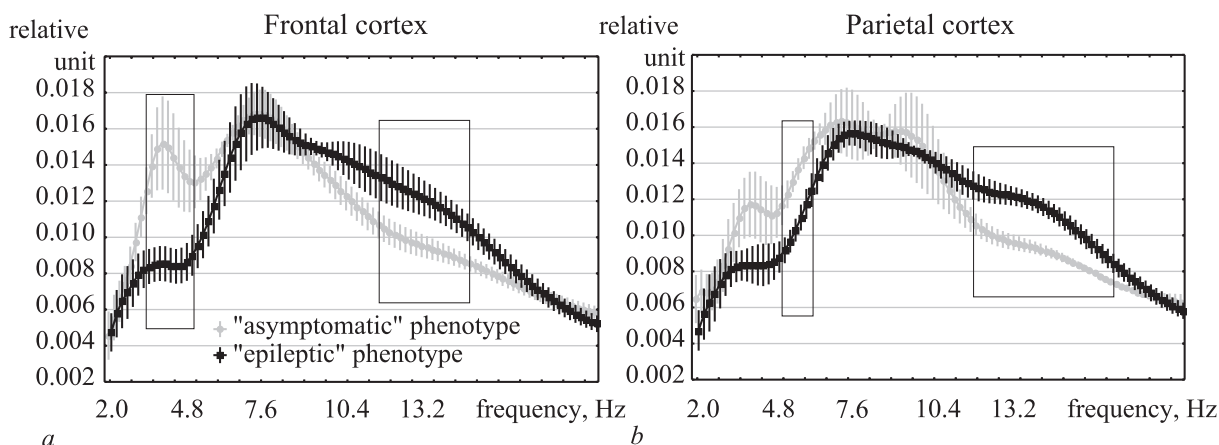
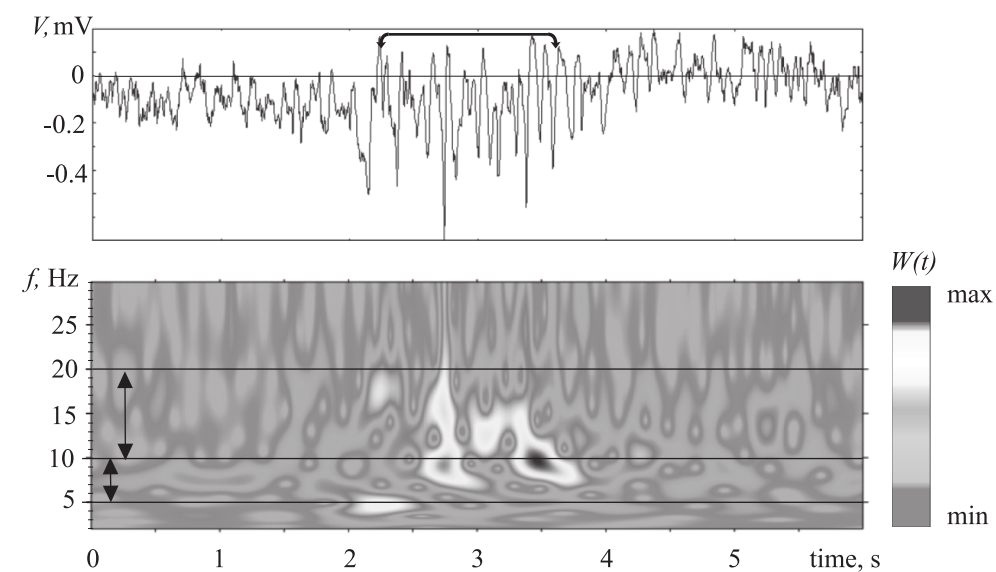
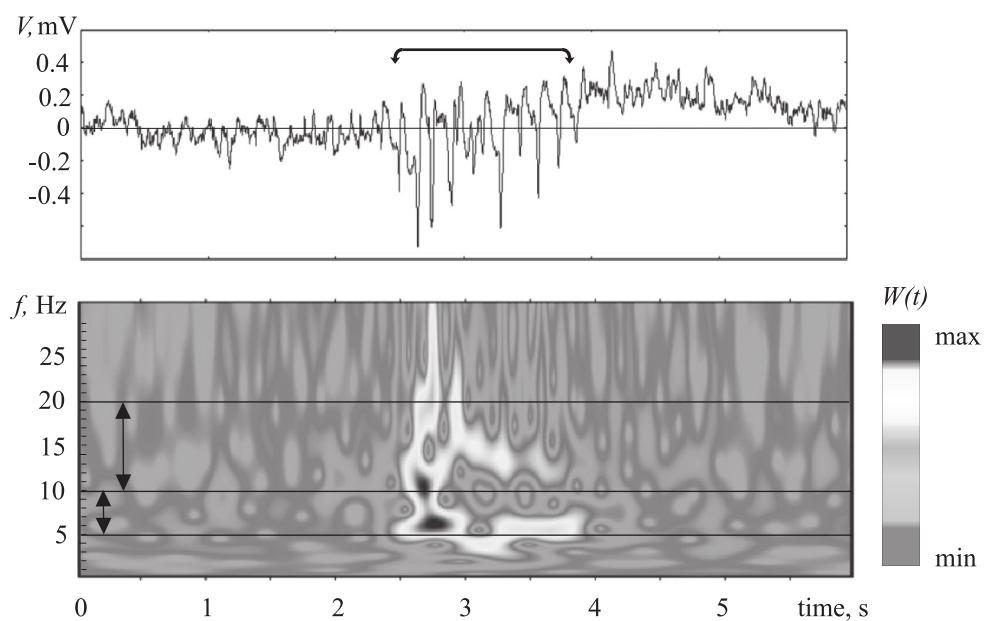


Рис. 4. Усредненные нормализованные вейвлетные спектры мощности ЭКоГ во время медленноволнового сна у крыс WAG/Rij с «бессимптомным» ( $n = 5$ ) и «эпилептическим» фенотипами ( $n = 5$ ). Показана средняя ошибка отклонения. Значимые различия спектральной мощности выделены прямоугольниками ( $t$ -тест,  $p < 0.05$ ). По данным из работы [51]

Fig. 4. Averaged normalized wavelet power spectra of ECoG as measured during slow-wave sleep in WAG/Rij rats with «asymptomatic» ( $n = 5$ ) and «epileptic» phenotypes ( $n = 5$ ). Whiskers indicate the average deviation error. Rectangles outlined significant differences in spectral power ( $t$ -test,  $p < 0.05$ ). Data from [51]



a



b

Рис. 5. Эпизоды лобной ЭКоГ крысы WAG/Rij, содержащие типичные «проэпилептические» 5...9 Гц колебания (обозначены стрелочками сверху). Снизу показаны результаты непрерывного вейвлетного преобразования с использованием комплексного вейвлета Морле. Иллюстрация из работы [50]

Fig. 5. Episodes of the frontal ECoG with typical «pro-epileptic» 5...9 Hz oscillations (indicated by arrows above) as recorded in WAG/Rij rat. The bottom plots display results of continuous wavelet transform with the complex Morlet wavelet basis function. The figure is from [50]

Таблица 2. Число «проэпилептических» 5...9 Гц колебаний на ЭКоГ у крыс WAG/Rij ( $\pm$  станд. откл., по данным [50])

Table 2. Number of «pro-epileptic» 5...9 Hz oscillations on ECoG in rats WAG/Rij ( $\pm$ stand. dev., according to [50])

	Рост мгновенной частоты в течение «проэпилептического» паттерна		Без учета динамики мгновенной частоты в течение «проэпилептического» паттерна	
	«Эпилептический» фенотип ( $n = 17$ крыс)	«Бессимптомный» фенотип ( $n = 9$ крыс)	«Эпилептический» фенотип ( $n = 17$ крыс)	«Бессимптомный» фенотип ( $n = 9$ крыс)
Возраст: 5 месяцев	$37 \pm 7$	$29 \pm 8$	$55 \pm 11$	$44 \pm 10$
Возраст: 7 месяцев	$29 \pm 8$	$24 \pm 5^*$	$46 \pm 16$	$36 \pm 6$

\* – Значимые различия между группами с «эпилептическим» и «бессимптомным» фенотипами (критерий Манна–Уитни,  $p < 0.05$ ).

Эти колебания характеризовались следующими отличительными свойствами: (1) резкое начало; (2) главный максимум частоты в диапазоне от 5 до 10 Гц; (3) наличие пиков и соответствующих им всплесков мощности на вейвлетной поверхности в диапазоне 1-й гармоники от 10 до 20 Гц. На рис. 5 показаны примеры «проэпилептических» колебаний и соответствующие распределения энергии вейвлетных спектров,  $W(f, t)$ , то есть вейвлетные поверхности. Первый пример (рис. 5, *a*) представляет собой модифицированную форму сонного веретена, а второй (рис. 5, *b*) – несформированный пик-волновый разряд со средней частотой около 6 Гц, то есть ниже, чем у зрелых разрядов (8...10 Гц).

Для автоматического распознавания «проэпилептических» 5...9 Гц колебаний был разработан оригинальный алгоритм, основанный на непрерывном вейвлетном преобразовании и результатах анализа скелетонов вейвлетной поверхности (подробности в работе [50]). Основными критериями для их выделения служили следующие: средняя частота 5...9 Гц, продолжительность более 1.5 с и наличие эпилептиформных элементов в их составе (пики). В группе из 26 крыс WAG/Rij «проэпилептические» колебания были выделены на 6-часовых интервалах лобной ЭКоГ, зарегистрированной с 21:00 до 3:00 ч. Снижение мгновенной частоты от начала к концу «проэпилептических» колебаний обнаружено в большом проценте случаев (50–83%). Статистический анализ показал, что число «проэпилептических» колебаний, характеризующихся снижением мгновенной частоты, у крыс WAG/Rij с «бессимптомным» фенотипом было ниже, чем у крыс с «эпилептическим» фенотипом (критерий Манна–Уитни, табл. 2). Число паттернов с иной динамикой мгновенной частоты у крыс двух фенотипов и двух возрастов значимо не различалось, хотя наблюдали аналогичную тенденцию к понижению числа «проэпилептических» колебаний у особей с «бессимптомным» фенотипом. В период от 5 до 7 месяцев жизни число «проэпилептических» колебаний снижалось в обеих группах крыс.

### Обсуждение и заключение

Фундаментальные исследования таламо-кортикальной дизритмии у пациентов имеют технические ограничения, связанные с особенностями регистрации биопотенциалов головного мозга. Традиционный метод ЭЭГ у человека не обладает необходимой чувствительностью, поэтому сама концепция была разработана на основе данных МЭГ, обладающих рядом преимуществ по сравнению с ЭЭГ. Однако в силу дороговизны и низкой доступности, МЭГ мало используется в рутинной практике. У лабораторных животных применяется метод электрокортикографии,

который позволяет зарегистрировать электрический потенциал непосредственно с поверхности коры больших полушарий посредством вживленных электродов. Для изучения природы и механизмов таламо-кортикальной дизритмии мы проанализировали электрокортикограммы, зарегистрированные у крыс линии WAG/Rij с врожденной патологией таламо-кортикальной системы. Частотно-временной анализ ЭКоГ показал, что наиболее выраженные дизритмические явления наблюдались в состоянии медленноволнового сна, наиболее благоприятном для спонтанной генерации ритмической активности в таламо-кортикальной сети. Это состояние имеет высокий диагностический потенциал и является наиболее информативным для исследования тонких механизмов развития таламо-кортикальной дизритмии. Нарушения функций таламо-кортикальной системы у крыс WAG/Rij проявляются в изменении свойств медленноволновых колебаний на ЭКоГ в диапазонах 3...4 Гц и 5...9 Гц. В будущем анализ кросс-частотных взаимодействий в состоянии медленноволнового сна поможет понять природу дизритмического механизма.

### Библиографический список

1. *Ливанов М.Н.* Пространственно-временная организация потенциалов и системная деятельность головного мозга: Избранные труды. Москва: Наука, 1989. 400 с.
2. *Иваницкий А.М., Лебедев А.И.* Разгадывая тайны ритмов мозга // Журн. высш. нервн. деят. 2007. Т. 57, № 5. С. 636–640.
3. *Некоркин В.И.* Нелинейные колебания и волны в нейродинамике // Успехи физических наук. 2008. Т. 178, № 3. С. 313–323.
4. *Lopes da Silva F.* Neural mechanisms underlying brain waves: From neural membranes to networks // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1991. Vol. 79, no. 2. P. 81–93.
5. *Niedermeyer E., Lopes da Silva F.* *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields.* 5th ed. Philadelphia, London: Lippincot Williams & Wilkins, 2005.
6. *Зенков Л.П.* Клиническая энцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ, 2017. 360 с.
7. *Le Van Quyen M., Bragin A.* Analysis of dynamic brain oscillations: Methodological advances // *Trends Neurosci.* 2007. Vol. 30, no. 7. P. 365–373.
8. *Bronzino J.D.* Quantitative analysis of the EEG: General concepts and animal studies // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1984. Vol. 31. P. 850–856.
9. *Blanco S., Quiroga R.Q., Rosso O.A., Kochen S.* Time-frequency analysis of electroencephalogram series // *Phys. Rev. E. Stat. Phys. Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics.* 1995. Vol. 51, no. 3. P. 2624–2631.
10. *Blanco S., D'Attellis C.E., Isaacson S.I., Rosso O.A., Sirne R.O.* Time-frequency analysis of electroencephalogram series. II. Gabor and wavelet transforms // *Phys. Rev. E. Stat. Phys. Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics.* 1996. Vol. 54, no. 6. P. 6661–6672.
11. *Blanco S., Figliola A., Quiroga R., Rosso O.A., Serrano E.* Time-frequency analysis of electroencephalogram series (III): Wavelet packets and information cost function // *Phys. Rev. E.* 1998. Vol. 57, no. 1. P. 932–940.
12. *Durka P.J.* From wavelets to adaptive approximations: Time-frequency parametrization of EEG // *Biomed Eng Online.* 2003. Vol. 2. 1. doi:10.1186/1475-925x-2-1
13. *Aldroubi A., Unser M.* *Wavelets in Medicine and Biology.* CRC Press, Boca Raton RL, USA, 1996. 616 p.
14. *Павлов А.Н., Храмов А.Е., Короновский А.А., Ситникова Е.Ю., Макаров В.А., Овчинников А.А.* Вейвлет-анализ в нейродинамике // Успехи физических наук. 2012. Т. 182, № 9. С. 905–939.

15. *Hramov A.E., Koronovskii A.A., Makarov V.A., Pavlov A.N., Sitnikova E.* Wavelets in Neuroscience. London, Springer Series in Synergetics, Springer, Heidelberg, New York, 2015. 318 p.
16. *Короновский А.А., van Luitelaar G., Овчинников А.А., Ситникова Е.Ю., Храмов А.Е.* Диагностика и анализ осцилляторной нейросетевой активности головного мозга с использованием непрерывного вейвлетного преобразования // Известия вузов. ПНД. 2011. Т. 19, № 1. С. 86–108.
17. *Buzsáki G.* Large-scale recording of neuronal ensembles // Nature Neurosci. 2004. Vol. 7, no. 5. P. 446–451.
18. *Destexhe A., Sejnowski T.J.* Thalamocortical assemblies. Oxford University Press, Oxford, 2001.
19. *Александров М.В., Чухловин А., Павловская М., Костенко И., Архипова Н.* Альфа-тета континуум: Нейрофизиологические механизмы генерации // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1, вып. 14. С. 46–50.
20. *Базанова О.М.* Современная интерпретация альфа-активности электроэнцефалограммы // Успехи физиологических наук. 2009. Т. 40, вып. 3. С. 32–53.
21. *Ситникова Е.Ю.* Нарушения нейросетевой ритмической активности: таламокортикальная дизритмия // Труды VI всероссийской конференции «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях – 2019». Нижний Новгород, ИПФ РАН, 2019. С. 163–165.
22. *Sherman S.M., Guillery R.W.* Exploring the Thalamus and its Role in Cortical Function. 2nd ed. Cambridge: MIT Press, 2006. 484 p.
23. *Pyrzowski J., Siemicki M., Sarnowska A., Jedrzejszak J., Nyka W.M.* Interval analysis of interictal EEG: Pathology of the alpha rhythm in focal epilepsy // Sci. Rep. 2015. Vol. 5. 16230. doi: 10.1038/srep16230
24. *Schulman J.J., Cancro R., Lowe S., Lu F., Walton K.D., Llinás R.R.* Imaging of thalamocortical dysrhythmia in neuropsychiatry // Front. Hum. Neurosci. 2011. Vol. 5. 69. doi: 10.3389/fnhum.2011.00069. eCollection 2011.
25. *Llinás R.R., Ribary U., Jeanmonod D., Kronberg E., Mitra P.P.* Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96, № 26. P. 15222–15227.
26. *Jeanmonod D., Magnin M., Morel A., Siegmund M., Cancro A., Lanz M., Llinás R., Ribary U., Kronberg E., Schulman J., Zonenshayn M.* Thalamocortical dysrhythmia II. Clinical and surgical aspects // Thalamus & Related Systems. 2001. Vol. 1, № 3. P. 245–254. doi:10.1017/S1472928801000267
27. *Llinás R., Ribary U., Jeanmonod D., Cancro R., Kronberg E., Schulman J., Zonenshayn M., Magnin M., Morel A., Siegmund M.* Thalamocortical dysrhythmia I. Functional and imaging aspects // Thal. Rel. Sys. 2001. Vol. 1. P. 237–244.
28. *Llinás R., Urbano F.J., Leznik E., Ramirez R.R., van Marle H.J.* Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect // Trends Neurosci. 2005. Vol. 28, № 6. P. 325–333.
29. *Lopes da Silva F.H.* Electrical potentials. In: Encyclopedia of the Human Brain / Ed. V.S. Ramachandran. Elsevier Science, 2002. P. 147–167.
30. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. *Lopes da Silva F.H., Givens A.S., Remond A.* (Eds). Amsterdam: Elsevier Science Publisher B.V., 1986.
31. *Lopes da Silva F., van Rotterdam A.* Biophysical aspects of EEG and MEG generation // In: Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields. E. Niedermeyer, F. Lopes da Silva (Eds). Baltimore, Munich: Urban & Schwarzenberg, 1982. P. 5–26 (next edition 1987: 29–41).

32. *Vanneste S., Song J.J., De Ridder D.* Thalamocortical dysrhythmia detected by machine learning // *Nature Communications*. 2018. Vol. 9. 1103. doi:10.1038/s41467-018-02820-0
33. *Zobeiri M., Budde T. van Luijtelaar G.* Thalamocortical dysrhythmia: Cellular and network mechanisms. *Neuronus IBRO Neuroscience Forum 2018*, Krakow, Poland, April 2018. <https://www.researchgate.net/project/Thalamocortical-dysrhythmia-cellular-and-network-mechanisms>
34. *Zobeiri M., Chaudhary R., Datunashvili M., Heuermann R.J., Lüttjohann A., Narayanan V., Balfanz S., Meuth P., Chetkovich D.M., Pape H.C., Baumann A., van Luijtelaar G., Budde T.* Modulation of thalamocortical oscillations by TRIP8b, an auxiliary subunit for HCN channels // *Brain Structure and Function*. 2018. Vol. 223, no. 3. P. 1537–1564.
35. *Zobeiri M., Chaudhary R., Blaich A., Rottmann M., Herrmann S., Meuth P., Bista P., Kanyshkova T., Lüttjohann A., Narayanan V., Hundehege P., Meuth S.G., Romanelli M.N., Urbano F.J., Pape H.C., Budde T., Ludwig A.* The Hyperpolarization-activated HCN4 channel is important for proper maintenance of oscillatory activity in the thalamocortical system // *Cerebral Cortex*. 2019. Vol. 29, no. 5. P. 2291–2304.
36. *Lüthi A., McCormick D.A.* H-current: Properties of a neuronal and network pacemaker // *Neuron*. 1998. Vol. 21, no. 1. P. 9–12.
37. *David F., Çarçak N., Furdan S., Onat F., Gould T., Mészáros Á., Di Giovanni G., Hernández V.M., Chan C.S., Lörincz M.L., Crunelli V.* Suppression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel function in thalamocortical neurons prevents genetically determined and pharmacologically induced absence seizures // *J. Neurosci*. 2018. Vol. 38, no. 30. P. 6615–6627.
38. *Zobeiri M., van Luijtelaar G., Budde T., Sysoev I.V.* The brain network in a model of thalamocortical dysrhythmia // *Brain Connect*. 2019. Vol. 9, no. 3. P. 273–284.
39. *Coenen A.M., van Luijtelaar E.L.* Genetic animal models for absence epilepsy: A review of the WAG/Rij strain of Rats // *Behav. Genetics*. 2003. Vol. 33. P. 635–655.
40. *van Luijtelaar G., Coenen A.* Genetic Models of Absence Epilepsy: New Concepts and Insights // In: *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research*. Editor Philip A. Schwartzkroin. Vol. 1. Oxford: Academic Press, 2009. P. 1–8.
41. *Вольнова А.Б., Ленков Д.Н.* Абсансная эпилепсия: Механизмы гиперсинхронизации нейронных ансамблей // *Медицинский академический журнал*. 2012. Т. 12 № 1. С. 7–19.
42. *Panayiotopoulos C.P.* Typical absence seizures and related epileptic syndromes: Assessment of current state and directions for future research // *Epilepsia*. 2008. Vol. 49. P. 2131–2139.
43. *van Luijtelaar G., Sitnikova E.* Global and focal aspects of absence epilepsy: The contribution of genetic models // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2006. Vol. 30. P. 983–1003.
44. *Lüttjohann A., Pape H.C.* Regional specificity of cortico-thalamic coupling strength and directionality during waxing and waning of spike and wave discharges // *Sci. Rep*. 2019. Vol. 9. 2100. doi:10.1038/s41598-018-37985-7
45. *Lüttjohann A., van Luijtelaar G.* The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy // *Neurobiol. Dis*. 2012. Vol. 47, no. 1. P. 49–60.
46. *Lüttjohann A., Schoffelen J.M., van Luijtelaar G.* Peri-ictal network dynamics of spike-wave discharges: phase and spectral characteristics // *Exp. Neurol*. 2013. Vol. 239. P. 235–247.
47. *Sysoeva M.V., Sitnikova E., Sysoev I.V., Bezruchko B.P., van Luijtelaar G.* Application of adaptive nonlinear Granger causality: Disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model // *J. Neurosci. Methods*. 2014. Vol. 226. P. 33–41. doi:10.1016/j.jneumeth.2014.01.028

48. Сысоева М.В., Ситникова Е.Ю., Сысоев И.В. Таламо-кортикальные механизмы инициации, поддержания и прекращения пик-волновых разрядов у крыс WAG/Rij // Журн. высш. нервн. деят. 2016. Т. 66, № 1. С. 103–112.
49. Sysoeva M.V., Lüttjohann A., van Luijteleaar G., Sysoev I.V. Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges // *Neuroscience*. 2016. Vol. 314. P. 5–89.
50. Ситникова Е.Ю., Смирнов К.С., Грубов В.В., Храмов А.Е. Принципы диагностики незрелой эпилептической (проэпилептической) активности на ЭЭГ у крыс с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии // Информационно-управляющие системы. 2019. Т. 1. С. 89–97.
51. Sitnikova E., Hramov A.E., Grubov V., Koronovsky A.A. Rhythmic activity in EEG and sleep in rats with absence epilepsy // *Brain Res Bull*. 2016. Vol. 120. P. 106–116.
52. van Luijteleaar G., Hramov A., Sitnikova E., Koronovskii A. Spike-wave discharges in WAG/Rij rats are preceded by delta and theta precursor activity in cortex and thalamus // *Clin. Neurophysiol*. 2011. Vol. 122. P. 687–695.
53. Ситникова Е.Ю. Короновский А.А., Храмов А.Е. Анализ электрической активности головного мозга при абсанс-эпилепсии: Прикладные аспекты нелинейной динамики // Известия вузов. ПНД. 2011. Т. 19, № 6. С. 173–182.
54. Ситникова Е.Ю. Короновский А.А., Храмов А.Е. Анализ ритмической активности головного мозга при абсанс-эпилепсии (работа с электроэнцефалограммами) // Труды II всероссийской конференции «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях – 2011». Нижний Новгород, ИПФ РАН, 2011. С. 190–192.

## References

1. Livanov M.N. Spatiotemporal Organization of Potentials and Systemic Activity of the Brain: Selected Works. Moscow: Nauka, 1989, 400 p. (in Russian).
2. Ivanitskiĭ AM, Lebedev AN. Solving the riddle of the brain rhythms. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova*, 2007, vol. 57, no. 5, pp. 636–640 (in Russian).
3. Nekorkin V.I. Nonlinear oscillations and waves in neurodynamics. *UFN*, 2008, vol. 178, no. 3, pp. 313–323; *Phys. Usp.*, 2008, vol. 51, no. 3, pp. 295–304.
4. Lopes da Silva F. Neural mechanisms underlying brain waves: From neural membranes to networks. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1991, vol. 79, no. 2, pp. 81–93.
5. Niedermeyer E., Lopes da Silva F. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 5th ed. Philadelphia. London: Lippincot Williams & Wilkins, 2005.
6. Zenkov L.R. *Clinical Encephalography (with elements of epileptology). Guide for doctors*. Moscow: MEDpress-inform, 2017, 360 p. (in Russian).
7. Le Van Quyen M., Bragin A. Analysis of dynamic brain oscillations: Methodological advances. *Trends Neurosci*, 2007, vol. 30, no. 7, pp. 365–373.
8. Bronzino J.D. Quantitative analysis of the EEG: General concepts and animal studies. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1984, vol. 31, pp. 850–856.
9. Blanco S., Quiroga R.Q., Rosso O.A., Kochen S. Time-frequency analysis of electroencephalogram series. *Phys. Rev. E. Stat. Phys. Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*, 1995, vol. 51, no. 3, pp. 2624–2631.
10. Blanco S., D'Attellis C.E., Isaacson S.I., Rosso O.A., Sirne R.O. Time-frequency analysis of electroencephalogram series. II. Gabor and wavelet transforms. *Phys. Rev. E. Stat. Phys. Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*, 1996, vol. 54, no. 6, pp. 6661–6672.

11. Blanco S., Figliola A., Quian Quiroga R., Rosso O.A., Serrano E. Time-frequency analysis of electroencephalogram series (III): Wavelet packets and information cost function. *Phys. Rev. E.*, 1998, vol. 57, no. 1, pp. 932–940.
12. Durka P.J. From wavelets to adaptive approximations: Time-frequency parametrization of EEG. *Biomed Eng Online*, 2003, vol. 2, no. 1. doi:10.1186/1475-925x-2-1
13. Aldroubi A., Unser M. Wavelets in Medicine and Biology. CRC Press, Boca Raton RL, USA, 1996. 616 p.
14. Pavlov A.N., Hramov A.E., Koronovskii A.A., Sitnikova E.Yu., Makarov V.A., Ovchinnikov A.A. Wavelet analysis in neurodynamics. *Phys. Usp.*, 2012, vol. 55, pp. 845–875.
15. Hramov A.E., Koronovskii A.A., Makarov V.A., Pavlov A.N., Sitnikova E. Wavelets in Neuroscience. London, Springer Series in Synergetics, Springer, Heidelberg, New York, 2015. 318 p.
16. Koronovskii A.A., van Luijtelaar G., Ovchinnikov A.A., Sitnikova E.Y., Hramov A.E. Diagnostics and analysis of oscillatory neuronal network activity of brain with continuous wavelet analysis. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*, 2011, vol. 19, no. 1, pp. 86–108 (in Russian).
17. Buzsáki G. Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nature Neurosci.*, 2004, vol. 7, no. 5, pp. 446–451.
18. Destexhe A., Sejnowski T.J. Thalamocortical Assemblies. Oxford University Press, Oxford, 2001.
19. Aleksandrov M.V., Chukhlovin A.A., Pavlovskaya M.E., Kostenko I.A., Arkhipova N.B. Alpha-theta continuum: Underlying neurophysiological mechanism. *Medical alphabet*, 2017, vol. 1, no. 14, pp. 46–50 (in Russian).
20. Bazanova O.M. Current interpretation of EEG alpha activity. *Successes in physiological sciences*, 2009, vol. 40, no. 3, pp. 32–53 (in Russian).
21. Sitnikova E.Yu. Disturbance of rhythmic activity in neuronal networks: Thalamocortical dysrhythmia. *Proceedings of the VI All-Russian Conference «Nonlinear Dynamics in Cognitive Research – 2019»*, Nizhny Novgorod, IAP RAS, 2019, pp. 163–165 (in Russian).
22. Sherman S.M., Guillery R.W. Exploring the Thalamus and its Role in Cortical Function. 2nd ed. Cambridge: MIT Press, 2006, 484 p.
23. Pyrzowski J., Siemicki M., Sarnowska A., Jedrzejczak J., Nyka W.M. Interval analysis of interictal EEG: Pathology of the alpha rhythm in focal epilepsy. *Sci. Rep.*, 2015, vol. 5, 16230. doi: 10.1038/srep16230
24. Schulman J.J., Cancro R., Lowe S., Lu F., Walton K.D., Llinás R.R. Imaging of thalamocortical dysrhythmia in neuropsychiatry. *Front. Hum. Neurosci.*, 2011, vol. 5, 69. doi: 10.3389/fnhum.2011.00069. eCollection 2011.
25. Llinás R.R., Ribary U., Jeanmonod D., Kronberg E., Mitra P.P. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, vol. 96, no. 26, pp. 15222–15227.
26. Jeanmonod D., Magnin M., Morel A., Siegemund M., Cancro A., Lanz M., Llinás R., Ribary U., Kronberg E., Schulman J., Zonenshayn M. Thalamocortical dysrhythmia II. Clinical and surgical aspects. *Thalamus & Related Systems*, 2001, vol. 1, no. 3, pp. 245–254. doi:10.1017/S1472928801000267
27. Llinás R., Ribary U., Jeanmonod D., Cancro R., Kronberg E., Schulman J., Zonenshayn M., Magnin M., Morel A., Siegmund M. Thalamocortical dysrhythmia I. Functional and imaging aspects. *Thal. Rel. Sys.*, 2001, vol. 1, pp. 237–244.

28. Llinás R., Urbano F.J., Leznik E., Ramírez R.R., van Marle H.J. Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. *Trends Neurosci*, 2005, vol. 28, no. 6, pp. 325–333.
29. Lopes da Silva F.H. Electrical potentials. In: *Encyclopedia of the Human Brain*, ed. V.S. Ramachandran, Elsevier Science, 2002, pp. 147–167.
30. *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. F.H. Lopes da Silva, A.S. Givens, A. Remond (Eds), Amsterdam: Elsevier Science Publisher B.V., 1986.
31. Lopes da Silva F., van Rotterdam A. Biophysical aspects of EEG and MEG generation. In: *Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, E. Niedermeyer, F. Lopes da Silva (Eds), Baltimore, Munich: Urban & Schwarzenberg, 1982, pp. 5–26 (next edition 1987: 29–41).
32. Vanneste S., Song J.J., De Ridder D. Thalamocortical dysrhythmia detected by machine learning. *Nature Communications*, 2018, vol. 9, 1103. doi:10.1038/s41467-018-02820-0
33. Zobeiri M., Budde T. van Luijtelaar G. Thalamocortical dysrhythmia: Cellular and network mechanisms. *Neuronus IBRO Neuroscience Forum 2018*, Krakow, Poland, April 2018. <https://www.researchgate.net/project/Thalamocortical-dysrhythmia-cellular-and-network-mechanisms>
34. Zobeiri M., Chaudhary R., Datunashvili M., Heuermann R.J., Lüttjohann A., Narayanan V., Balfanz S., Meuth P., Chetkovich D.M., Pape H.C., Baumann A., van Luijtelaar G., Budde T. Modulation of thalamocortical oscillations by TRIP8b, an auxiliary subunit for HCN channels. *Brain Structure and Function*, 2018, vol. 223, no. 3. pp. 1537–1564.
35. Zobeiri M., Chaudhary R., Blaich A., Rottmann M., Herrmann S., Meuth P., Bista P., Kanyshkova T., Lüttjohann A., Narayanan V., Hundehage P., Meuth S.G., Romanelli M.N., Urbano F.J., Pape H.C., Budde T., Ludwig A. The Hyperpolarization-activated HCN4 channel is important for proper maintenance of oscillatory activity in the thalamocortical system. *Cerebral Cortex*, 2019, vol. 29, no. 5, pp. 2291–2304.
36. Lüthi A., McCormick D.A. H-current: Properties of a neuronal and network pacemaker. *Neuron*, 1998, vol. 21, no. 1, pp. 9–12.
37. David F., Çarçak N., Furdan S., Onat F., Gould T., Mészáros Á, Di Giovanni G., Hernández V.M., Chan C.S., Lörincz M.L., Crunelli V. Suppression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel function in thalamocortical neurons prevents genetically determined and pharmacologically induced absence seizures. *J Neurosci*, 2018, vol. 38, no. 30, pp. 6615–6627.
38. Zobeiri M., van Luijtelaar G., Budde T., Sysoev I.V. The Brain network in a model of thalamocortical dysrhythmia. *Brain Connect*, 2019, vol. 9, no. 3, pp. 273–284.
39. Coenen A.M., van Luijtelaar E.L. Genetic animal models for absence epilepsy: A review of the WAG/Rij strain of Rats. *Behav. Genetics*, 2003, vol. 33, pp. 635–655.
40. van Luijtelaar G., Coenen A. Genetic Models of Absence Epilepsy: New Concepts and Insights. In: *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research*. Editor Philip A. Schwartzkroin. V. 1. Oxford: Academic Press, 2009. P. 1–8.
41. Vol'nova A.B., Lenkov D.N. Absence epilepsy: Mechanisms of hypersynchronization of neuronal ensembles. *Medical Academic Journal*, 2012, vol. 12, no. 1. pp. 7–19 (in Russian).
42. Panayiotopoulos C.P. Typical absence seizures and related epileptic syndromes: Assessment of current state and directions for future research. *Epilepsia*, 2008, vol. 49, pp. 2131–2139.
43. van Luijtelaar G., Sitnikova E. Global and focal aspects of absence epilepsy: The contribution of genetic models. *Neurosci Biobehav Rev.*, 2006, vol. 30, pp. 983–1003.

44. Lüttjohann A., Pape H.C. Regional specificity of cortico-thalamic coupling strength and directionality during waxing and waning of spike and wave discharges. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, 2100. doi: 10.1038/s41598-018-37985-7
45. Lüttjohann A., van Luijtelaaar G. The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy. *Neurobiol. Dis.*, 2012, vol 47, no. 1, pp. 49–60. doi:10.1016/j.nbd.2012.03.023.
46. Lüttjohann A., Schoffelen J.M., van Luijtelaaar G. Peri-ictal network dynamics of spike-wave discharges: phase and spectral characteristics. *Exp. Neurol.*, 2013, vol. 239, pp. 235–247. doi:10.1016/j.expneurol.2012.10.021.
47. Sysoeva M.V., Sitnikova E., Sysoev I.V., Bezruchko B.P., van Luijtelaaar G. Application of adaptive nonlinear Granger causality: Disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model. *J. Neurosci. Methods*, 2014, vol. 226, pp. 33–41. doi:10.1016/j.jneumeth.2014.01.028
48. Sysoeva M.V., Sitnikova E., Sysoev I.V. Thalamo-cortical mechanisms of initiation, maintenance and termination of spike-wave discharges at WAG/Rij rats. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat.*, 2016, vol. 66, no. 1, pp. 103–112.
49. Sysoeva M.V., Lüttjohann A., van Luijtelaaar G., Sysoev I.V. Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges. *Neuroscience*, 2016, vol. 314, pp. 5–89.
50. Sitnikova E.Yu., Smirnov K.S., Grubov V.V., Hramov A.E. Diagnostic principles of immature epileptic (proepileptic) EEG activity in rats with genetic predisposition to absence epilepsy. *Information and Control Systems*, 2019, vol. 1, pp. 89–97 (in Russian).
51. Sitnikova E., Hramov A.E., Grubov V., Koronovskiy A.A. Rhythmic activity in EEG and sleep in rats with absence epilepsy. *Brain Res Bull*, 2016, vol. 120, pp. 106–116.
52. van Luijtelaaar G., Hramov A., Sitnikova E., Koronovskii A. Spike-wave discharges in WAG/Rij rats are preceded by delta and theta precursor activity in cortex and thalamus. *Clin. Neurophysiol.*, 2011, vol. 122, pp. 687–695.
53. Sitnikova E.Y., Koronovskii A.A., Hramov A.E. Analysis of epileptic activity of brain in case of absence epilepsy: Applied aspects of nonlinear dynamics. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*, 2011, vol. 19, no. 6, pp. 173–182 (in Russian).
54. Sitnikova E.Y., Koronovskii A.A., Hramov A.E. Analysis of rhythmic brain activity in absence epilepsy: An electroencephalographic study. *Proceedings of the II All-Russian Conference «Non-linear Dynamics in Cognitive Research – 2011»*. Nizhny Novgorod. IAP RAS, 2011, pp. 190–192 (in Russian).



*Ситникова Евгения Юрьевна* – родилась в Волгограде (1974). Окончила ветеринарно-биологический факультет Московской академии ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина (1996), доктор биологических наук (специальность физиология, 2015), PhD (Social science, Radboud University Nijmegen, Нидерланды, 2008). Ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (ИВНД и НФ РАН, Москва). Научные интересы – междисциплинарные исследования функций мозга. Автор более 60 научных работ в отечественных и международных журналах.

Россия, Россия 117548 Москва, ул. Бутлерова, 5а  
 Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
 Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН  
 E-mail: eu.sitnikova@gmail.com