

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

член-корреспондента РАН, доктора биологических наук, профессора

Фрисмана Ефима Яковлевича

на диссертацию Сысоевой Марины Вячеславовны

«Математическое и радиофизическое моделирование эпилептической активности мозга», представленной на соискание учёной степени

доктора физико-математических наук по специальностям

1.3.4. «Радиофизика» и 1.5.2. «Биофизика».

Актуальность.

В настоящее время при изучении патологических явлений, связанных с процессами, протекающими в головном мозге, на передний план выходят крайне трудоемкие задачи комплексного совместного анализа многомерных рядов эмпирических данных, получаемых в электроэнцефалографических исследованиях, и результатов аналитического и численного исследования адекватных нелинейных математических моделей, описывающих динамику этих процессов.

Диссертационное исследование Марины Вячеславовны Сысоевой - один из основополагающих шагов в этом направлении. Оно посвящено с одной стороны, выбору адекватных методов диагностики направленной связанности между структурами мозга по сигналам их локальных потенциалов, анализу многоканальных сигналов локальных потенциалов поля от различных отделов таламокортикальной системы мозга для определения динамики связанности между ними и последующему анализу взаимодействия различных отделов лимбической системы мозга и связанности структур мозга. С другой стороны, это диссертационное исследование посвящено построению математических и натуральных радиофизических моделей абсансной и лимбической эпилепсии, воспроизводящих как наблюдаемые свойства сигналов локальных потенциалов мозга при переходе от нормальной динамики к эпилептиформной, так и изменения в связях между структурами мозга при этом переходе. Эти две взаимосвязанные задачи редко анализируются совместно в одном исследовании. Однако именно при таком совместном

анализе можно надеяться на получение действительно новых содержательных результатов.

Актуальность и своевременность работы несомненны.

Цель исследования.

Основной целью проведенного исследования являлось построение математических и натуральных радиофизических моделей абсансной и лимбической эпилепсии, воспроизводящих как наблюдаемые свойства сигналов локальных потенциалов мозга при переходе от нормальной динамики к эпилептиформной, так и изменения в связях между структурами мозга при этом переходе.

Научная новизна.

В работе впервые произведена адаптация методов оценки направленной связанности на основе причинности по Грейнджеру и расчёта частной направленной когерентности к экспериментальным данным локальных потенциалов мозга. Эта адаптация открывает возможность исследования динамики взаимодействий в мозге с ранее недостижимым временным разрешением. Полученные в работе результаты по организации связей в таламокортикальной и лимбической системах мозга являются новыми и уникальными как с точки зрения временного разрешения динамики процессов, так и с точки зрения числа задействованных структур мозга.

В работе впервые построены и исследованы мезомасштабные математические модели пик-волновых разрядов в таламокортикальной системе мозга. Впервые разработан ряд принципов генерации основного ритма лимбической эпилепсии, предложена схема генератора ритма с перестраиваемой частотой и запаздыванием в связях.

В работе впервые выполнено натурное радиофизическое моделирование генерации пик-волновых разрядов с помощью экспериментальной схемы, также созданной впервые на основе ранее полученных в математических моделях результатов. Впервые в натурном

эксперименте обнаружены и исследованы длинные, квазирегулярные переходные процессы, имеющие ряд свойств, присущих экспериментально наблюдаемым пик-волновым разрядам.

В работе впервые собрана и исследована натурная схема генератора ритма лимбической эпилепсии в виде кольца однонаправлено связанных нейронов. Для его реализации создана оригинальная, ранее неизвестная аналоговая схема синапса, реализующего запаздывание при распространении сигнала через реальный химический синапс. Показано, что в собранной схеме реализуются те же режимы генерации, что и в математической модели.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационного исследования М.В. Сыроевой не вызывает сомнения. Достоверность выводов о направлении и временной динамике связанности отделов мозга обусловлена использованием различных методов статистической оценки, включая как статистические критерии, так и использование сгенерированных данных и введение поправок на множественное тестирование, а так же апробацией подходов на модельных данных, имеющих аналогичные форму, амплитуду и спектральный состав.

Адекватность мезомасштабных математических моделей эпилептиформной активности и достоверность воспроизведения ими наблюдаемой динамики основана на сопоставлении не только амплитудных и спектральных характеристик модельных и экспериментальных сигналов, но и на результатах анализа связанности по модельным данным, которые с использованием тех же эмпирических моделей воспроизводят оценки, полученные в эксперименте. Достоверность результатов радиофизического эксперимента обоснована их соответствием теоретически ожидаемым рассчитанным в математическом моделировании значениям и повторяемостью в различных экспериментах.

Структура и объем диссертации.

Работа изложена на 318 страницах, состоит из введения, семи глав, заключения и библиографии. Библиография включает 252 наименования цитируемой литературы и 41 научную публикацию по теме диссертации.

Весьма удачным и логически обоснованным является построение работы в виде трёх структурных частей. В первой части проводится анализ экспериментальных данных с использованием причинности по Грейнджеру (для чего в свою очередь строятся специализированные прогностические модели сигналов), во второй - моделирование эпилепсии математическими моделями, в том числе их исследование методами теории колебаний; и, наконец, в третьей - радиофизическая реализация этих моделей в натурном эксперименте.

Основные научные результаты.

Первая глава «Методы анализа связанности между компонентами сложных систем на основе построения эмпирических моделей» посвящена подробному описанию и обоснованию основных методов, используемых в работе для анализа связности между временными рядами различных локальных потенциалов мозга. Основное внимание автор уделяет переменному во времени методу причинности по Грейнджеру и методу частной направленной когерентности.

В этой главе убедительно показано, что переменный во времени метод причинности по Грейнджеру с использованием специально сконструированных моделей оказывается работоспособен для очень коротких временных рядов длиной в 4–16 характерных периодов. Также показано, что с помощью метода частной направленной когерентности архитектура связи может быть правильно выявлена для линейных и нелинейных систем, связанных как линейной, так и нелинейной связью. Выявлены и подробно обсуждены основные достоинства и недостатки каждого из этих методов.

Вторая глава «Реконструкция по экспериментальным данным процессов изменений связанности, сопутствующих абсансным эпилептическим разрядам» посвящена анализу результатов соответствующей обработки экспериментальных данных, полученных на крысах инбредных линий с генетической предрасположенностью к абсансной эпилепсии.

При описании абсансной эпилепсии и методов ее экспериментального исследования соискательнице пришлось решать проблему полноты, ясности и краткости изложения в бурно развивающихся областях, богатых идеями и результатами. Она успешно справилась с этой задачей и сумела кратко и одновременно достаточно полно отразить все основные принципы и большинство важных тонкостей, определяющих особенности современных экспериментальных исследований абсансной эпилепсии.

Далее автор подробно останавливается на описании результатов нескольких основополагающих серий экспериментов и, используя метод причинности по Грейнджеру и метод частной направленной когерентности, проводит на их основе оригинальную детальную обработку динамики связности различных отделов головного мозга при абсансной эпилепсии. Глубокий содержательный анализ результатов этой обработки позволил автору подтвердить гипотезу о существовании отдельных процессов инициации и поддержания эпилептических разрядов при абсансной эпилепсии. Соискательнице удалось выявить наличие нескольких процессов в мозге, обуславливающих протекание пик-волновых разрядов. Таким образом, было установлено, что пик-волновые разряды представляют собой сложный механизм взаимодействий, распределённых во времени, а не единый стационарный процесс.

В третьей главе «Реконструкция по экспериментальным данным процессов изменения связанности, сопутствующих лимбическим эпилептическим разрядам» проведен анализ направления функциональной связанности между неокортексом, гиппокампом, таламусом и средним мозгом во время иктального периода индуцированных введением препарата SLV326 лимбических разрядов. Результаты этого анализа показывают, что

кортикоталамическая петля, лежащая в основе поддержания абсансных разрядов, демонстрирует падение в связанности в течение всего генерализованного лимбического разряда, что соответствует снижению таламокортикальной функциональной связности у пациентов с височной эпилепсией. С другой стороны, во время лимбических разрядов лобная кора воздействует на гиппокамп, который активно вовлекается в механизмы генерации в отличие от абсансных разрядов, для которых наблюдалось падение связанности в кортико-гиппокампальных и кортикоталамических парах.

В четвертой главе «Математические макромасштабные осцилляторные модели эпилептиформной активности» построены две простые математические модели, способные качественно воспроизводить свойства экспериментальных внутричерепных ЭЭГ крыс с генетической предрасположенностью к абсансной эпилепсии. При разных значениях параметров модели способны демонстрировать два различных режима колебаний. Первый представляет собою низкоамплитудные колебания со сложным спектром, сходные с фоновой динамикой. Второй - высокоамплитудные колебания с явным пиком в спектре и наличием кратных гармоник. Модели способны переключаться из одного состояния в другое за счёт изменения в силе связи. Сопоставление результатов анализа экспериментальных данных с результатами анализа временных рядов предложенных моделей даёт возможность получать новые важные аспекты интерпретации экспериментальных результатов

Пятая глава «Математические мезомасштабные сетевые модели эпилептиформной активности» посвящена построению модели, которая способна воспроизводить экспериментально наблюдаемые характеристики пик-волнового разряда, в основном благодаря свойствам иерархически организованной сети (осцилляторы собраны в группы, соответствующие структурам мозга, имеющим отношение к эпилепсии) большого числа осцилляторов. Модель показывает, что переход к патологическому поведению возможен именно в силу особенностей сетевой организации

большого числа индивидуально взаимодействующих узлов. Модель воспроизводит основные характеристики перехода от нормальной активности к эпилептиформной и обратно. Модель также демонстрирует синергетический эффект от связей: существуют пары связей (4% от общего количества), удаление которых исключило возможность генерации ПВР, а удаление каждой из этих связей по отдельности не привело к такому эффекту. Это означает, что сеть не может быть полностью разделена на две подсети: одну, отвечающую за абсансную активность, а другая за «нормальную» активность и участвует в разрядах только пассивно.

В *шестой главе* «Радиофизические мезомасштабные сетевые модели абсансной эпилептиформной активности» проведена реализация иерархически организованной сетевой модели части таламокортикальной сети мозга, ответственной за абсансные приступы (эпилептической подсети), в виде имитационной и натурной радиофизической установки. Такая установка создана впервые. В данной главе убедительно показано, что реализованные в виде радиотехнической схемы модели пик-волновых разрядов обладают масштабируемостью и позволяют смоделировать распределение эпилептиформной активности по популяции за счёт малого изменения архитектуры связей между элементами. Дополнительно также по новому рассматривается вопрос о зависимости длительности пикволновых разрядов от фазы внешнего воздействия, который уже исследовался на малых математических моделях в предыдущих разделах работы. Наиболее существенный и принципиальный результат заключается в том, что автору удалось создать первую аппаратную реализацию модели пик-волновых разрядов в виде электронной схемы.

Седьмая глава «Радиофизические мезомасштабные сетевые модели лимбической эпилептиформной активности» посвящена созданию схемы радиотехнического кольцевого генератора, построенного по принципам организации лимбической системы млекопитающих, состоящего всего из нескольких модельных радиотехнических нейронов и радиотехнических синапсов в виде фильтров, реализующих запаздывание. Ключевая

особенность генератора в том, что его частоту можно перестраивать тремя способами: за счёт изменения времени запаздывания (доступна плавная перестройка в широком диапазоне), за счёт изменения числа элементов в сети (перестройка будет осуществляться скачком), за счёт различной частоты внешнего воздействия (в условиях мультистабильности могут реализовываться сосуществующие режимы с кратными частотами). Полученный генератор моделирует возможные механизмы формирования основной частоты патологической активности в гиппокампе при фокальной лимбической эпилепсии. Важно, что с биологической точки зрения схема оказалась структурно стабильна: включение в кольцо вместо возбуждающих пирамид одного и даже двух интернейронов, подавляющих активность следующего нейрона, уменьшает область генерации в пространстве параметров (D , τ) - число нейронов, время запаздывания, - но не ликвидирует её полностью. Это существенно повышает биологическую релевантность модели, поскольку значительно увеличивает вероятность образования такой кольцевой структуры на практике. При этом реализуются более низкочастотные режимы, что дополнительно увеличивает разнообразие типов колебательной активности, присущих генератору.

Основная цель главы состояла именно в радиофизическом моделировании биологического объекта - ритмоводителя лимбической эпилепсии. Тем не менее, построенный генератор, вероятно, может быть использован независимо как источник разночастотных периодических импульсных сигналов.

Приведенное в конце работы общее *Заключение* свидетельствует о том, что цель проведенного исследования достигнута, сформулированные задачи – решены.

Содержание **автореферата** полностью соответствует содержанию диссертационной работы. Кратко изложены полученные результаты, представлены выводы, список опубликованных научных работ.

Замечания.

Единственное мое замечание по работе М.В. Сысоевой, это отсутствие списка сокращений. Например, не так просто догадаться, что PDC – это частная направленная когерентность. Когда сокращения рассыпаны по работе, трудно найти их первое упоминание и расшифровку.

Ясно, что высказанное замечание носит частный оформительский характер и ни в коей мере не препятствует положительному заключению.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения учёных степеней.

Диссертация М.В. Сысоевой выполнена на высоком научном уровне, по своему содержанию, предмету и методам соответствует специальностям 1.3.4. «Радиофизика» и 1.5.2. «Биофизика», является актуальным, самостоятельным научно-квалификационным исследованием. В ходе диссертационного исследования проведено глубокое теоретическое обобщение методологии как диагностики направленной связанности между структурами мозга по сигналам их локальных потенциалов, так и анализа многоканальных сигналов локальных потенциалов поля от различных отделов таламокортикальной системы мозга и последующего анализа взаимодействия различных отделов лимбической системы мозга и связанности структур мозга. Далее в ходе диссертационного исследования проведено теоретическое обобщение методологии построения математических моделей абсансной и лимбической эпилепсии. Кроме того автором предложена фактически новая методология создания натуральных радиофизических моделей эпилепсии, воспроизводящих как наблюдаемые свойства сигналов локальных потенциалов мозга при переходе от нормальной динамики к эпилептиформной, так и изменения в связях между структурами мозга при этом переходе.

Результаты проведенного исследования отражены в 23 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, индексируемых

в международных базах данных Web of Science и SCOPUS, монографии, в 6 Свидетельствах о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Диссертационная работа Сысоевой Марины Вячеславовны «Математическое и радиофизическое моделирование эпилептической активности мозга» полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора физико-математических наук, а ее автор – Сысоева Марина Вячеславовна – заслуживает присуждения ей ученой степени доктора физико-математических наук по специальностям 1.3.4. «Радиофизика» и 1.5.2. «Биофизика».

Официальный оппонент,
член-корреспондент РАН,
доктор биологических наук,
профессор



29.08.2023



Е.Я. Фрисман

Подпись Е.Я. Фрисмана заверяю.
Ученый секретарь Института комплексного
анализа региональных проблем ДВО РАН,
кандидат социологических наук



С.А. Соловченков

Отзыв представил официальный оппонент:

Фрисман Ефим Яковлевич, член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института комплексного анализа региональных проблем Дальневосточного отделения Российской академии наук (ИКАРП ДВО РАН).

Адрес места работы: 679016, Еврейская автономная область, город Биробиджан, улица Шолом-Алейхема, дом 4.

Телефон: (42622) 4-16-71, 8-924-64-42-545

e-mail: frisman@mail.ru