

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора физико-математических наук, доцента

Иванченко Михаила Васильевича

на диссертацию Сысоевой Марины Вячеславовны

«Математическое и радиофизическое моделирование

эпилептической активности мозга»,

представленную на соискание учёной степени

доктора физико-математических наук по научным специальностям

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

Актуальность темы работы

Исследование нейросетевой функциональной активности и оценка реорганизации сети в различных патологических состояниях, например, при моделировании и изучении эпилепсии, является важной научной задачей. Работы в этой области характеризуются междисциплинарностью подходов: серьезные усилия сосредоточены на разработке математических моделей нейрональных сетей и участков мозга, вовлеченных в процесс развития эпилептических припадков, с учетом экспериментально наблюдаемых физиологических особенностей. Не менее важным является разработка и применение радиофизических методов анализа временных рядов, установление характера взаимосвязи (причинности, синхронизации) между сигналами, регистрируемыми в ходе наблюдений, анализ нелинейных колебаний, возникающих в сложных динамических моделях подобных систем, коллективной динамики. Особый интерес с точки зрения развития нейроморфных технологий представляет разработка имитационных радиофизических моделей нейронных ансамблей и проведение натуральных экспериментов для изучения фундаментальных механизмов развития абнормальных режимов нейроподобной активности и разработки методов управления подобными состояниями для решения задач нейропротезирования.

Генерация основного ритма в мозге может осуществляться в изолированном нейроне как отклик на внешний стимул, а также в результате наличия синаптической связи между нейронами. При этом количество экспериментальных и теоретических указаний на существование различных механизмов генерации ритмов мозга за счёт коллективной динамики ансамблей постоянно увеличивается. Эти механизмы, вероятно, играют значительную роль в функционировании нейронных систем: они могут

обеспечивать надежную генерацию бёрстов в ансамблях небёрстовых нейронов, расширять зону генерации бёрстовых нейронов, уменьшать чувствительность по отношению к неидентичности нейронов и к различным шумам. Эти же механизмы лежат в основе генерации патологических ритмов в центральной нервной системе, в том числе ответственных за эпилептическую активность.

В этой связи, актуальность работы несомненна.

Научная новизна

Результаты по адаптации методов причинности по Грейнджеру и частной направленной когерентности к сигналам мозга являются новыми и оригинальными.

Для определения схем взаимодействия структур мозга (2 и 3 главы) впервые предложен и реализован метод восстановления связей по временным рядам локальных потенциалов поля.

Для моделирования переходов между нормальной и эпилептической формами активности в 4 главе построены и исследованы новые интересные колебательные системы с параметрическими связями. Эти результаты представляют и самостоятельный интерес для радиофизики.

В 5 главе исследованы стохастические колебания и переключение между аттракторами за счёт шума в системе большой размерности. Сам по себе такой подход не является новым, однако ценность результатов в приложении к конкретной моделируемой подсистеме мозга не вызывает сомнений.

В 5 и 6 главах рассмотрены длинные переходные процессы в нелинейных системах большой размерности, в том числе – экспериментальных. Обнаруженные свойства (вид, форма, сценарий возникновения) этих переходных процессов существенно расширяют понимание механизмов развития эпилептических состояний.

В 7 главе описан и создан экспериментально новый тип генератора импульсов (нейроморфный кольцевой генератор с запаздыванием в связях), для чего разработаны новые схемы модельных нейронов и синапсов. Генератор представляет большой интерес как сам по себе в качестве полезной модели/устройства, так и в приложении к биологическому объекту, моделью которого генератор является.

Достоверность научных положений и выводов

В работе использованы все основные научные подходы к верификации результатов исследования. В частности, результаты сопоставляются с известными в литературе и между собой, когда это возможно. При необходимости использованы статистические

методы проверки значимости с коррекцией уровня значимости при множественном тестировании. Используются суррогатные временные ряды. Модельные данные подробно сопоставлены с экспериментальными: сравниваются спектры, амплитуды, распределения длительностей, оценки связанности методом причинности по Грейнджеру. Многие результаты хорошо описаны в рамках существующих теоретических представлений теории колебаний, что также является косвенным подтверждением их обоснованности. Полагаю, что использованные в работе подходы к оценке достоверности однозначно достаточны и свидетельствуют и верности сформулированных положений и выводов.

Объём и структура диссертационной работы

Диссертация разделена на введение, 7 глав, заключение и список литературы, в котором отдельно выделены труды автора по теме диссертации. Общий объём составляет 318 страниц, она содержит 83 иллюстрации (рисунки, графики, фотографии). Общий объём работы, структура, количество графиков типичны для докторских диссертаций по физико-математическим наукам и соответствуют принятым нормам.

Основные научные результаты

Во *введении* даётся краткое описание исследуемой проблемы, сформулированы актуальность исследования, значимость проблемы, основные результаты и положения, выносимые на защиту.

Первая глава носит методический характер, в частности, излагается метод причинности по-Грейнджеру с различными его модификациями, в том числе, авторские, а также метод частной направленной когерентности. По результатам применения этих методов к сигналам эталонных радиофизических моделей и сигналам биологических систем сформулированы преимущества и ограничения рассматриваемых методов с точки зрения длины рядов, уровня шумов измерения, числа взаимосвязанных систем.

Во второй главе выполнен анализ динамики и направленности взаимных влияний между лобной и затылочной областями коры, а также таламусом (ретикулярное и вентропостеромедиальное ядра) во время эпилептических пик-волновых разрядов на ЭЭГ у крыс WAG/Rij с использованием расчёта причинности по Грейнджеру. Установлено, что процессы инициации и поддержания эпилептических разрядов не стационарны, представляют собой результат сложного механизма взаимодействия нескольких структур

мозга. Обнаружение методами спектрального и частотно-временного анализа в этой связи затруднено.

Результаты *третьей главы* показывают, что функциональное взаимодействие подсистем мозга, составляющих кортикоталамическую петлю, снижается в течение всего генерализованного лимбического разряда, что соответствует снижению таламокортикальной функциональной связности у пациентов с височной эпилепсией. В отличие от абсансных разрядов, лобная кора воздействует на гиппокамп, который активно вовлекается в механизмы генерации, для которых наблюдалось падение связанности в кортико-гиппокампальных и кортикоталамических парах.

В *четвёртой главе* построены и исследованы две простые математические модели, феноменологически воспроизводящие свойства экспериментальных внутричерепных ЭЭГ крыс — генетических моделей абсансной эпилепсии. В математических моделях обнаружены два различных режима колебаний: низкоамплитудный режим со сложным спектром, являющийся моделью фоновой динамики, и высокоамплитудный нелинейный режим с хорошо выраженными пиками в спектре на основной частоте и её высших гармониках. Продемонстрирована возможность переключения между состояниями за счёт изменения в силе связи или одного из параметров. По результатам моделирования выдвинута гипотеза, что во время вызванных введением агониста эндоканнабиноидных рецепторов лимбических разрядов примерно за 2 с до начала приступа наблюдается значимое усиление воздействия со стороны затылочной коры на гиппокамп. Этот результат представляется существенным для дальнейшего изучения взаимодействий и локализации эпилептического фокуса при вторично генерализованных формах эпилепсии.

Основной результат *пятой главы* состоит в том, что переход к патологическому поведению в математической модели абсансной эпилепсии возможен благодаря особенностям сетевой организации большого числа индивидуально взаимодействующих узлов. Исследованы механизмы прекращения разрядов с помощью высокочастотной стимуляции, в частности, продемонстрировано завершение ПВР после высокочастотной односекундной стимуляции коры, что согласуется с экспериментальными данными. Также в модели были воспроизведены три различных описанных в литературе механизма возникновения разрядов.

В *шестой главе* предложена радиофизическая реализация иерархической нейронной сети — мезомасштабной модели таламокортикальной сети мозга. Исследованы режимы автоколебаний и вынужденных колебаний, в сечении пространства параметров

построены линии бифуркаций, соответствующих рождению цикла (бифуркации Андронова–Хопфа и рождения цикла из сгущения фазовых траекторий) и нелинейному резонансу. Показано, что предложенная схема может служить моделью возникновения пик-волновых разрядов, характерных для абсансной эпилепсии. Даже при относительно небольшом числе генераторов (14 в рассмотренной модели) построенные модели способны воспроизводить некоторые патологические режимы функционирования мозга, модельные разряды по длительности сопоставлены с наблюдающимися в эксперименте. Обнаружены длительные переходные процессы с квазирегулярной динамикой, возникающие в ответ на относительно краткое внешнее воздействие на малое число элементов ансамбля.

В *седьмой главе* была улучшена радиофизическая модель нейрона ФитцХью-Нагумо, разработанная ранее, разработана упрощённая аппаратная реализация сигмоидной синаптической функции. Изучена динамика двух связанных модельных нейронов ФитцХью-Нагумо. Предложена схема радиофизического кольцевого генератора, построенного по принципам организации лимбической системы млекопитающих, состоящего из малого числа (7-8) модельных нейронов и синапсов в виде фильтров, реализующих запаздывание. Перестройка частоты генератора возможна тремя способами: за счёт изменения времени запаздывания (плавная перестройка в широком частотном 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). Смоделированы возможные механизмы формирования основной частоты патологической активности в гиппокампе при фокальной лимбической эпилепсии.

В *заключении* дано обсуждение полученных в работе результатов, их сопоставление с полученными ранее, сформулированы выводы и возможные пути дальнейшего развития, предложены области практического применения результатов.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Изложены основные идеи и выводы диссертации, показаны вклад автора в проведённое исследование, степень новизны и практическая значимость приведённых результатов исследований, содержатся сведения об организации, в которой выполнялась диссертация, об оппонентах и ведущей организации, о научных консультантах соискателя учёной

степени, приведён список публикаций автора диссертации, в которых отражены основные научные результаты диссертации.

Замечания

- 1 Во введении к работе подробно описана актуальность с точки зрения физиологии, с акцентом на причины и механизмы возникновения эпилепсии. Актуальность с точки зрения радиофизики раскрыта не вполне, и становится ясной только из последующего текста.
- 2 Во введении на стр. 9 говорится о проведении расчетов за «вменяемое время», однако смысл этого термина не раскрыт.
- 3 В разделе 2.4. (третий эксперимент) упомянуто, что для анализа были использованы 689 разрядов от 19 животных, однако не указан интервал количества разрядов для каждого животного, Неравномерность выборки могла в некоторой степени повлиять на статистические свойства оценок.
- 4 Некоторые результаты главы 2 изложены непоследовательно. Так на стр. 83 говорится: «Процесс завершения разряда обнаружен только гипотетически. Возможно, спусковым механизмом для процесса завершения разряда служит повышение связанности со стороны ростральной части ретикулярного ядра в сторону соматосенсорной коры». Между тем ниже на стр. 85 вполне определенно: «Но только использование нелинейного адаптированного метода причинности по Грейнджеру со специально модифицированной моделью и неравномерным вложением дало возможность выявить эти самые процессы инициации, поддержания и прекращения».
- 5 На стр. 111 в непрономерованной формуле приведены три вида функции связи $f(y)$. Во-первых, варианты 2 и 3 следовало бы назвать $f(x, y)$ и $f(dx/dt, dy/dt)$ соответственно, во-вторых, не ясно, почему именно эти варианты считаются автором самыми распространёнными.
- 6 Каковы параметры шума в уравнениях (4.2) и (4.3)? Судя по тексту работы, от шума существенным образом должна зависеть динамика.
- 7 В главе 5 предложенные мезомасштабные сетевые модели эпилептиформной активности используют идентичные парциальные системы (с одинаковыми параметрами), также по всей сети идентичен параметр временной задержки. В то же время, в главах 6 и 7 автор указывает на разброс параметров индивидуальных

нейронов как на физиологическую реальность. Это обстоятельство несложно было бы учесть в математических моделях.

- 8 В главе 6 на стр. 235 говорится: «Здесь использование переходных процессов даёт два существенных преимущества, соответствующих свойствам экспериментальных данных: во-первых, самопрекращение разряда и, во-вторых, близкая к регулярной, но не полностью периодическая динамика во время разряда. Эти эффекты вряд ли могут быть достигнуты с использованием традиционных моделей с динамикой на аттракторе.» Остается непонятным суждение автора, почему «близкая к регулярной, но не полностью периодическая динамика во время разряда» не может воспроизводиться аттракторной динамикой (и почему использованная модель Фицхью-Нагумо отнесена к нетрадиционным)?
- 9 В главе 7 на стр. 264 говорится: «Если зафиксировать время запаздывания τ и постепенно увеличивать количество нейронов в сети D или же, наоборот, зафиксировать количество нейронов в сети D и постепенно увеличивать время запаздывания τ , что менее физиологично...». Не понятно, исходя из чего оценивается степень физиологичности изменения того или иного параметра, тем более, что речь идет о радиофизической модели – экспериментальной радиотехнической схеме.

Замечания касаются порядка и ясности изложения материала по некоторым вопросам, они не подвергают сомнению основные результаты работы и выносимые на защиту положения.

Заключение о соответствии диссертации требованиям, предъявляемым к работе на соискание степени доктора наук

Диссертационная работа М. В. Сыроевой «Математическое и радиофизическое моделирование эпилептической активности мозга» соответствует паспортам научных специальностей 1.3.4. «Радиофизика» и 1.5.2. «Биофизика» по физико-математическим наукам, в частности, пунктам 1 («Разработка физических основ генерации, усиления и преобразования колебаний и волн различной природы (электромагнитных, акустических, плазменных, механических), а также автоволн в неравновесных химических и биологических системах») и 4 («Создание новых методов анализа и статистической обработки сигналов в условиях помех», «Исследование нелинейной динамики, пространственно-временного хаоса и самоорганизации в неравновесных физических,

биологических, химических и экономических системах») специальности 1.3.4. и пункту 3 специальности 1.5.2. «Разработка математических моделей биологических объектов как сложных нелинейных физических систем». Работа содержит решение крупной научной проблемы.

Результаты проведенного исследования отражены в 34 публикациях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и SCOPUS, в том числе 23 статьях в рецензируемых журналах, из которых 6 относится к журналам первого квартиля.

Таким образом, диссертация Марины Вячеславовны Сысоевой «Математическое и радиофизическое моделирование эпилептической активности мозга» полностью соответствует требованиям пп. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора физико-математических наук, а Марина Вячеславовна заслуживает присуждения ей учёной степени доктора физико-математических наук по специальностям 1.3.4. «Радиофизика» и 1.5.2. «Биофизика».

Официальный оппонент,
доктор физико-математических наук
по специальности 01.04.03
«Радиофизика», доцент

М. В. Иванченко

Иванченко Михаила Васильевича
заверяю:



Отзыв представил официальный оппонент:

Иванченко Михаил Васильевич, доктор физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой прикладной математики института информационных технологий, математики и механики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Адрес места работы: 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

Телефон: +7 910 396 19 83

e-mail: ivanchenko.mv@gmail.com