

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора физико-математических наук, доцента

Куркина Семёна Андреевича

на диссертацию Сысоевой Марины Вячеславовны

«Математическое и радиофизическое моделирование эпилептической

активности мозга», представленную на соискание учёной степени

доктора физико-математических наук по специальностям

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

Актуальность работы, обоснованность предмета и методов исследования.

Изучение принципов и физических закономерностей работы головного мозга является одной из наиболее важных и активно исследуемых задач современной науки. Поскольку эпилепсия — самое распространённое заболевание головного мозга, направленность работы на изучение и моделирование именно механизмов эпилепсии вполне естественно.

Главным источником информации о мозге при этом служат сигналы его электромагнитной активности различных типов. Если для изучения когнитивных способностей людей всё более широкое применение получают магнитоэнцефалография (МЭГ) и функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия (фБИКС), то в случае животных (в том числе животных — моделей распространённых болезней центральной нервной системы) основным источником по-прежнему выступают «более классические» типы сигналов: локальные потенциалы мозга и внеклеточные записи активности отдельных нейронов, которые и исследуются в данной работе. Такое различие обусловлено как возможностями внутричерепных измерений на животных, сильно ограниченными при исследовании пациентов людей, так и развитием приборов и методов регистрации МЭГ и фБИКС,

ориентированных на изучение именно мозга человека с его специфическими геометрическими параметрами и существенно большим функциональным значением коры больших полушарий.

Выбор методов обработки сигналов также представляется мне верным. В работе использованы практически все известные подходы к анализу связанности, используемые при изучении мозга, но основные результаты получены с помощью нелинейной грейнджеровской причинности, с использованием подхода, модифицированного и адаптированного автором диссертации. Такой выбор естественен, и полученные на его основе результаты подтверждают его правильность.

Наиболее значимые результаты получены в области радиофизического моделирования эпилептиформной активности. Создание натуральных радиофизических моделей нейронов — весьма сложная и трудоёмкая часть работы, находящаяся на переднем крае современных исследований. Общее число работ в мире, посвящённых данной тематике, невелико и составляет несколько единиц в год. Автор смогла освоить этот сложный инструментарий и добиться с его помощью результатов мирового уровня. Что касается математического моделирования, его можно рассматривать как важный и необходимый подготовительный этап к радиофизическому.

Таким образом, полагаю, что актуальность и значимость работы несомненны, предмет исследования важен, и методы исследования хорошо обоснованы автором.

Научная новизна.

Среди значимых научных результатов работы, полученных впервые, можно выделить следующие:

- впервые построены радиофизические натурные модели генерации эпилептиформной активности, они не имеют прямых аналогов в литературе;

- построены новая радифизическая модель нейрона (путём модификации ранее предложенной в литературе) и новая натурная модель синапса;
- впервые построены математические модели эпилептиформной активности (автор использует термин «мезомасштабные», в некоторых работах эти же модели называются «моделями нейронных популяций», хотя такой термин многозначен), способные учесть сетевую организацию нейронов в коре, таламусе и гиппокампе;
- получены важные новые знания о процессах взаимодействия структур мозга, приводящих к инициации и поддержанию эпилептических разрядов, расширяющие существующие представления, в том числе, новыми средствами показывающие нестационарность динамики во время разряда, а также непосредственно перед ним.

Таким образом, можно заключить, что все основные результаты работы и положения, выносимые на защиту, являются новыми и не могут быть сведены к ранее известным.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов.

Для подтверждения достоверности сформулированных в работе положений и выводов были использованы следующие подходы:

- статистический анализ оценок связанности, включая использование статистических тестов (t-test, ANOVA) и построение специально сконструированных под проверяемую гипотезу «суррогатных» сигналов;
- оценка воспроизводимости результатов моделирования путём масштабирования математической модели (увеличения/уменьшения числа узлов), генерации моделей с различной структурой связей;
- сопоставление полученных в работе результатов между собой и с результатами, полученными ранее в литературе;

- сопоставление результатов, полученных различными подходами — при анализе связанности по экспериментальным сигналам локальных потенциалов мозга и при синтезе радиотехнической модели синапса;
- сопоставление результатов численного и натурального экспериментов как качественно, так и количественно;
- повторяемость результатов натурального эксперимента;
- воспроизведение в модели спектральных характеристик, формы, ляпуновского показателя, длительности разрядов, характерных для эксперимента и известных из литературы;
- сопоставление оценок связанности, полученных по экспериментальным сигналам, с оценками, полученными по модельным.

Систематическое использование такого широкого набора подходов к проверке положений и выводов диссертационной работы позволяет сделать вывод о том, что все основные результаты, несомненно, заслуживают доверия, обоснованность и достоверность научных положений не вызывает сомнения.

Объём и структура диссертационной работы.

Диссертация составляет 318 страниц, помимо общего введения и заключения разделена на семь глав, имеет объёмный список библиографии, в том числе 41 работу автора по теме диссертации, из которых 23 статьи в рецензируемых журналах, включённых в международные базы цитирования Web of Science и Scopus, и одна монография. Работа логически делится на две основные части: первые три главы посвящены анализу экспериментальных сигналов, следующие четыре — математическому (главы 4 и 5) и радиофизическому (главы 6, 7) моделированию. Такое построение естественным образом следует из пути, пройденного автором диссертации и в основном соответствует хронологии исследований и публикаций.

Основные научные результаты.

Во *введении* даётся развёрнутая постановка задачи и описывается прогресс в её достижении, достигнутый к настоящему моменту, сформулированы основные результаты и положения, выносимые на защиту.

Первая глава описывает методы анализа сигналов, использованные далее, главным образом, описываются различные подходы к реализации причинности по Грейнджеру, в том числе наиболее подробно модификация, предложенная автором исследования и использованная далее. Также рассматривается ещё одна версия причинности, известная в литературе как «частная направленная когерентность», поскольку полученные этим методом оценки связанности могут быть интерпретированы в зависимости от частоты.

В главе путём рассмотрения ряда специально сконструированных систем, основой для которых служат эталонные радиофизические модели, в частности, осцилляторы Ван дер Поля и Рёсслера, показано, что ряд модификаций метода причинности по Грейнджеру позволяет сократить требования к объёму выборки таким образом, что оказывается возможно анализировать фрагменты длиной в 8-16, а в некоторых случаях и 4 характерных периода. Это требование критически важно для дальнейшего анализа, поскольку исследуемые сигналы сильно нестационарны.

Вторая глава представляет собой приложение ранее рассмотренных методов к задаче оценки связанности по сигналам локальных потенциалов крыс — генетических моделей абсансной эпилепсии. Автором рассматриваются экспериментальные данные трёх экспериментов, выполненных ранее не ею, и проводится анализ связанности в скользящем временном окне, а также статистический анализ полученных оценок. Дополнительно для подтверждения полученных выводов используются расчёт функции взаимной информации и частной направленной когерентности.

Основной результат состоит в том, что удалось разграничить процессы инициации разряда и его поддержания, причём удалось обнаружить, что

процесс инициации имеет место за 2-3 с до начала разряда, когда спектральные и корреляционные свойства сигналов ещё слабо отличаются от фоновых, соответствующих пассивному бодрствованию. Помимо этого получен ряд полезных второстепенных результатов, описывающих последовательность вовлечения различных структур коры, таламуса и гиппокампа в разряд.

Третья глава методически повторяет вторую, но уже в приложении к лимбической эпилепсии. В ней в неокортексе, гиппокампе, среднем мозге и таламусе рассмотрены разряды, индуцированные у крыс введением препарата SLV326. Сложность лимбической эпилепсии, по сравнению с абсансной, и индивидуальность её проявлений у разных субъектов вынудили автора начать работу с классификации разрядов и разделения их на две фазы, а далее проводить анализ с усреднением по каждому животному отдельно. Удалось выявить общие закономерности динамики в кортико-гиппокампальной петле, сопутствующие запуску и поддержанию разрядов, а также переходу между фазами.

На этом заканчивается первая часть работы, посвящённая анализу экспериментальных сигналов, и начинается часть, посвящённая моделированию эпилептической активности.

Четвёртая глава описывает простые модели в виде осцилляторов второго-третьего порядка, которые благодаря специально выбранному типу связей через параметр и специфическим нелинейностям могут демонстрировать, во-первых, сигналы, похожие на экспериментально наблюдаемые сигналы эпилептиформной активности, а во-вторых, благодаря связям способны переходить из одного режима в другой, моделируя переход от нормального функционирования к патологическому. Модели основаны на базовых системах нелинейной динамики (обобщённый осциллятор Ван дер Поля, система Рёсслера). Рассматриваемые в них устойчивые режимы на аттракторе, под воздействием шума, так и переходные процессы — классические объекты изучения радиофизики. Основное достижение этой

главы — построение простых колебательных моделей, способных воспроизвести именно переход между состояниями, а также задержку в развитии высокоамплитудных колебаний, по сравнению с моментом изменения силы связи (это свойство экспериментальных сигналов было установлено в главе 2). При этом модели — чисто феноменологические.

В *пятой главе* построены две «большие» модели, состоящие из сотен модельных нейронов ФитцХью-Нагумо. Модели различаются, во-первых, механизмами, за счёт которых осуществляется переход между нормальной и патологической динамикой (в первой модели это шум, во второй — три различных типа воздействий, имеющие биологические прототипы), во-вторых, уровнем детализации (в первой модели представлены только таламус и кора, поэтому подавляющее/возбуждающее взаимодействия не обособлены, во второй рассмотрены четыре типа клеток, и ингибирующие и возбуждающие взаимодействия корректно разделены), в-третьих, способом моделирования нормальной активности (в первой модели за неё отвечает шум, во второй — большой ансамбль нейронов, значительно превышающий по числу отвечающий за эпилептическую динамику).

Модели действительно воспроизводят многие свойства экспериментальных сигналов, включая спектр, сценарии перехода между состояниями, продолжительность разрядов, результат внешних воздействий. Интересная находка — использование переходного процесса в качестве модели для эпилептической динамики, что позволяет согласовать оценки связанности, сделанные по экспериментальным и модельным сигналам.

В *шестой главе* построена первая известная радиофизическая натурная модель возникновения эпилептиформной активности абсансного типа в таламокортикальной системе мозга. Модель частично повторяет результаты математического моделирования из 5-ой главы, настолько, насколько это было возможно на имеющейся полупроводниковой элементной базе. В ней находят подтверждение найденные в математическом моделировании эффекты, в том числе возникновение длинных переходных процессов в ответ

на кратковременную импульсную стимуляцию. Натурная модель, таким образом, подтверждает верность и грубость заложенных при математическом моделировании предположений. Ансамбль из 8 построенных натуральных моделей воспроизводит в общих чертах разброс, свойственный экспериментальным данным от различных животных.

Седьмая глава содержит решение двух важных задач. В ней построены радиофизические модели «полного» нейрона ФитцХью-Нагумо и модель синапса в виде сигмоидной функции, что позволяет строить натурные целиком аналоговые модели с полноценно разделёнными возбуждающими/подавляющими связями (в главе 6 эта проблема решалась задействованием АЦП/ЦАП, формировавших нужный сигнал). Далее в математической модели и эксперименте исследованы режимы, возникающие в двух связанных нейронах при различных вариантах связей: взаимно возбуждающих, взаимно подавляющих, асимметричных.

Далее с использованием таких нейронов построена модель основного ритма генерации лимбических приступов в виде кольца связанных с запаздыванием нейронов, для чего разработана схема запаздывания. Наличие такого генератора в гиппокампе косвенно подтверждается рядом экспериментальных работ самого высокого уровня. Частотой построенного генератора можно управлять как изменяя время запаздывания, так и путём переключения связей. Таким образом, сделан первый важный шаг к радиотехническому моделированию лимбических разрядов.

В *заключении* сформулированы основные результаты работы, дано общее обсуждение достигнутого прогресса в области моделирования эпилепсии с прицелом на возможные дальнейшие исследования.

Автореферат полностью соответствует содержанию самой диссертационной работы. Автореферат содержит все основные разделы, включая актуальность, новизну, личный вклад автора, положения, выносимые на защиту, список трудов диссертанта по теме работы и др.

Замечания. К работе имеются следующие замечания и вопросы:

1. При построении как математической, так и радиофизической моделей пик-волновых разрядов автор опирается главным образом на результаты, полученные на крысах. При этом она сама указывает, что пик-волновые разряды у людей отличаются по крайней мере по частоте. Что изменится и что сохранится, если ориентироваться при построении моделей не на крысиные данные, а на человеческие?
2. Насколько использование задержки в связях критично для наблюдаемых режимов в моделях из главы 5? В формулах (5.2) и (5.4) запаздывание есть, но его роль не ясна, а в работе А32, материалы которой в том числе положены в основу данной главы, запаздывания в формуле нет.
3. Хотя порядок следования глав выглядит логичным, не понятно, почему глава 4, в которой среди прочего проводится анализ влияния параметров метода причинности по Грейнджеру на результаты, следует после первых трех глав, в которых метод причинности по Грейнджеру применялся для анализа связанности по экспериментальным данным? Как тогда выбирались параметры метода в первых трех главах?
4. Чем обоснован выбор параметрических статистических тестов при анализе маленьких экспериментальных выборок (< 10 животных)?

Данные замечания имеют частный характер и не подвергают сомнению никакие из полученных в работе результатов и сформулированных на их основе положений.

Личный вклад автора не подлежит сомнению: она является автором или соавтором всех работ по теме исследования, главным образом, либо первым (так обычно маркируется основной исполнитель), либо в более поздних — последним (руководитель и организатор исследования). При

этом следует учитывать сложность объекта и методов исследования, специфику предметной области и междисциплинарность исследований и общую тенденцию современной науки, когда любые значимые результаты достигаются лишь усилиями больших научных коллективов. Большинство работ написаны в соавторстве с научным консультантом — И.В. Сысоевым. Многие работы — в соавторстве с учениками М. В. Сысоевой, в частности по материалам 5-ой главы — с Т.М. Медведевой, у которой диссертант была руководителем диссертации на соискание степени кандидата наук, по материалам 6-7 глав — с Н. М. Егоровым, у которого она была руководителем выпускных квалификационных работ бакалавра и магистра. Вклад других соавторов корректно обозначен.

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

Диссертация Марины Вячеславовны Сысоевой, выполненная в Саратовском государственном техническом университете, по своему содержанию, предмету и методам соответствует специальностям 1.3.4. «Радиофизика» и 1.5.2. «Биофизика» и содержит решение крупной научной задачи радиофизики в приложении к биологическим объектам, выполненное методами и инструментами как радиофизики, так и биофизики. Наибольшую значимость, не принижая важность других разделов, имеют последние две главы, в которых в радиофизическом эксперименте реализованы натурные модели наблюдаемых в биологическом эксперименте сигналов.

Результаты проведенного исследования отражены в 23 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, индексируемых в международных базах данных Web of Science и SCOPUS, 1 монографии, 11 материалах международных конференций, также индексируемых в базах данных Web of Science и SCOPUS, и в 6 свидетельствах о государственной регистрации программы для ЭВМ. Публикации полностью покрывают все изложенные в работе результаты.

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

Официальный оппонент,
доктор физико-математических наук
по специальности 05.13.18
«Математическое моделирование,
численные методы и комплексы программ»,
доцент

19.09.2023г.

 С. А. Куркин

Подпись Куркина Семёна Андреевича
заверяю:

Секретарь Учёного Совета
ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный
университет имени Иммануила Канта»




Шпилевой А.А.

Отзыв представил официальный оппонент:

Куркин Семён Андреевич, доктор физико-математических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Балтийского центра нейротехнологий и искусственного интеллекта, доктор физико-математических наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»

Адрес места работы: 236041, Российская Федерация, Калининград, ул. А. Невского,
14

Телефон: +7(927)055-77-70

e-mail: kurkinsa@gmail.com