

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора физико-математических наук

Канакова Олега Игоревича

на диссертацию Грищенко Анастасии Александровны

«Сопоставление и оценка надежности методов выявления направленной связанности между отделами мозга крыс-моделей абсансной эпилепсии»,

представленную на соискание учёной степени

кандидата физико-математических наук по научным специальностям

1.3.4. «Радиофизика» и 1.5.2. «Биофизика»

Актуальность темы работы

Диссертация посвящена проблемам эмпирического выявления связанности между отделами мозга на различных стадиях приступа абсансной эпилепсии по временным рядам внутричерепной электроэнцефалографии (ЭЭГ) у лабораторных животных. Вообще говоря, выявление взаимосвязи между наблюдаемыми величинами относится к числу основных задач анализа данных. В настоящее время в научной периодике активно публикуются исследования, посвящённые разработке новых и анализу известных мер такой взаимосвязи и статистических тестов на их основе, а также алгоритмической реализации этих мер и тестов, с учётом специфики различных классов задач. Повышенный интерес к названной тематике в значительной мере обусловлен приложениями в сфере машинного обучения. Специфика задач, решаемых в диссертации, состоит, во-первых, в сильной нестационарности временных рядов пик-волновых разрядов, связанных с абсансной эпилепсией, чем обусловлены жёсткие требования к разрешению по времени (то есть ограничение на длину отрезка временного ряда, в котором пренебрегают его нестационарностью) в пределах порядка 1-2 секунд или 10-15 характерных периодов колебания. При этом указанная нестационарность связана с существенными изменениями формы сигнала. Во-вторых, в отличие от предшествующих исследований, где выборка для статистического анализа получалась объединением данных от всех животных в эксперименте, здесь исследования в основном выполняются для каждого конкретного животного в отдельности, в результате чего объём данных, доступных для статистического анализа, ограничивается 10-30 записями временного ряда, содержащими разряд. В указанных условиях ограниченного объёма данных (как по количеству доступных реализаций временного ряда, так и по длине каждой реализации) задача эмпирического выявления связанности между колебательными системами с учётом специфики свойств сигналов не имеет стандартного решения и составляет актуальную проблему **радиофизики**. В свою очередь, **биофизическая** проблема выявления структуры взаимодействий между отделами мозга при возникновении, поддержании и завершении приступов эпилепсии, на решение которой направлено диссертационное исследование, к настоящему времени также остаётся открытой и актуальной.

Научная новизна работы с точки зрения **радиофизики** состоит в сопоставлении различных эмпирических мер связанности (нелинейный коэффициент корреляции, взаимная информация, линейная и нелинейная причинность по Грейнджеру, энтропия переноса) и статистических тестов, построенных на их основе, с точки зрения их чувствительности и специфичности при выявлении связи между источниками пик-волновых разрядов (нестационарных колебательных процессов определённого вида) в условиях ограниченного объёма данных; с точки зрения **биофизики** — в выявлении новых закономерностей изменения структуры взаимодействий между отделами мозга крыс-моделей эпилепсии на

различных стадиях пик-волнового разряда (в первые секунды до и после начала и окончания разряда, во время разряда и вне его), включая выявление симметрии и асимметрии между полушариями мозга, а также популяционной изменчивости (различий между отдельными животными).

Все **научные положения диссертации** получены как результат проверки гипотез с помощью статистических тестов, а потому их **обоснованность и достоверность** полностью обеспечиваются соблюдением условий применимости соответствующих статистических методов. С этой точки зрения, существенный шаг вперёд относительно предшествующей литературы обусловлен переходом от теста Стьюдента к значительно более универсальному перестановочному тесту.

Общая характеристика работы

Основная группа исследований в диссертации состоит в статистической проверке гипотез о наличии попарных направленных или ненаправленных связей между каналами ЭЭГ, соответствующими определённым отделам мозга, на различных стадиях пик-волнового разряда. Количество каналов составляет от 2 в главе 1 до 4 в главе 2, таким образом, количество исследуемых попарных связей составляет от 1 ненаправленной до 12 направленных. Количество исследуемых стадий пик-волнового разряда составляет от 4 в главе 1 до 6 в главе 2. Исследование выполняется отдельно для каждого животного, количество которых составляет от 5 в главе 2 до 11 в разделе 1.2 главы 1, а также на модельных данных, сгенерированных с помощью стохастической системы дифференциальных уравнений, имитирующей основные свойства реальных сигналов (раздел 2.3 главы 2). Проверка гипотез о наличии связи выполняется на основании 5 эмпирических мер связанности (нелинейный коэффициент корреляции, взаимная информация, линейная и нелинейная причинность по Грейнджеру, энтропия переноса). Применяются различные подходы к построению многоэтапных статистических тестов на основе этих мер (например, с использованием теста Стьюдента и перестановочного теста).

Дополнительно к вышесказанному, проведены исследования внутренней информационной зависимости во временных рядах (при сдвиге относительно себя во времени) на 6 стадиях разряда с целью отыскания и обоснования универсального оптимального значения параметра лага вложения для единообразного (на всех стадиях) расчёта причинности по Грейнджеру (раздел 1.3 главы 1); описаны прежде неизвестные случаи нарушения симметрии между полушариями мозга во время разряда (глава 3).

Реализация вышеописанной программы исследований была неизбежно связана с перебором большого количества комбинаций перечисленных вариантов, касающихся как объекта, так и методов исследования. Помимо собственно статистического анализа, выполняемого отдельно для каждого из перебираемых случаев, выполнена также работа по систематизации всего большого объёма полученных результатов с формулировкой обобщающих выводов (касающихся конкретных областей мозга и связей между ними, конкретных стадий разряда, изменчивости результатов от одного животного к другому и т. п.), которые были интерпретированы в контексте современной литературы.

Вообще, обширное освещение литературного контекста всех представленных исследований является дополнительной положительной чертой диссертации. Как постановка задач, так и интерпретация результатов полностью подкреплены обзором тематически связанной литературы.

Замечания к диссертации в основном обусловлены изложением большого объёма исследований в ограниченном объёме текста, что зачастую приводило к неоправданным умолчаниям деталей и к общей трудности восприятия текста при чтении.

1. В названии диссертации говорится только о направленной связанности, однако существенные результаты диссертации (раздел 1.2 главы 1) относятся и к ненаправленному анализу связей.
2. В главах 1 и 2, как сказано в диссертации, использовались данные, полученные в одном и том же биологическом эксперименте, однако анализировались разные подмножества этих данных. Так, в разделе 1.2 главы 1 исследовались 10 пик-волновых разрядов у 11 животных, а в разделе 1.3 главы 1, как и в главе 2, исследовались 28 разрядов у 5 животных. Указанное различие в выборе подмножеств исходных данных в диссертации не прокомментировано.
3. В главах 1 и 2 применены различные подходы к построению статистического теста на наличие связи. В главе 1 исходные тестовые статистики *рассчитываются в скользящем временном окне* с длительностью 1 секунда, после чего для каждого конкретного положения окна выполняется проверка гипотезы о наличии связи с помощью перестановочного статистического теста; наконец, количество отклонений нулевой гипотезы для различных разрядов у каждого конкретного животного используется в качестве входной переменной для *t-теста Стьюдента*, на основании которого окончательно формулируется вывод о наличии или отсутствии тестируемой связи на конкретной стадии разряда у конкретного животного. В главе 2 (в отличие от главы 1) *скользящее окно не упоминается* (по-видимому, тестовые статистики рассчитываются для фиксированных отрезков временного ряда, соответствующих разным стадиям разряда, с длительностью по 2 секунды каждый), после чего выполняется перестановочный тест, аналогично главе 1; наконец, количество отклонений нулевой гипотезы для различных разрядов у каждого конкретного животного используется в качестве входной переменной для статистического теста, основанного на *биномиальном распределении* (в отличие от главы 1, где использовался тест Стьюдента). Указанное методическое различие в диссертации не обсуждается, и не даётся рекомендаций по выбору одного или другого варианта.
4. В разделах 1.2.2 (страница 20), 2.2.3 (страница 46) и 2.3.3 (страница 63) описывается перестановочный статистический тест, элементом которого является оценка вероятности ложного отклонения нулевой гипотезы (то есть ложно-положительного обнаружения связи) в рамках отдельно взятого теста. При этом математическое выражение для этой вероятности в разделе 1.2.2 вообще не приводится (указано только значение 1,1%), а в разделах 2.2.3 и 2.3.3 выражение приведено (и составляет обратную величину от увеличенного на единицу количества суррогатных значений, полученных перестановками исходных данных), но не подкреплено ни рассуждением, ни ссылкой на литературу.
5. В разделах 1.2.2 и 1.2.3 статистическая значимость утверждений о наличии искомой связи на основании нелинейной корреляции (таблица 1.1) и взаимной информации (таблица 1.2), рассчитанных в скользящем временном окне, определяется с помощью *t-теста Стьюдента*. При этом процедура теста не описана детально. Остаётся непонятным, как определялась принадлежность конкретного положения скользящего окна к одному из интересующих отрезков времени (например, по начальной, конечной или средней точке окна, либо по наличию пересечения окна с отрезком), а также как именно рассчитывалась *t-статистика* в рамках теста — в частности, как обеспечивалось центрирование (обнуление математического ожидания) *t-статистики* при нулевой гипотезе. Обоснование данной процедуры также отсутствует — в частности, не указано, какие требования предъявляются к статистическим свойствам анализируемых данных.
6. В разделах 2.2.3 (страница 47) и 2.3.3 (страница 63) статистическая значимость утверждений о наличии искомой связи определяется при помощи биномиального

распределения. При этом в разделе 2.2.3 процедура расчёта окончательной вероятности ложного отклонения нулевой гипотезы на основании серии тестов не описана (приводится только числовой результат). В разделе 2.3.3 приведены математические выражения (2.13), (2.14) для вероятности того, что нулевая гипотеза ложно отклоняется (то есть ложно обнаруживается связь) не менее n раз в серии из L независимых испытаний. Данная вероятность по смыслу может быть найдена как соответствующая частичная сумма биномиального распределения, однако такая сумма, рассчитанная напрямую, отличается от результата расчёта по формуле (2.14). По-видимому, это означает, что формула (2.14) записана неверно; заметим, однако, что вышеуказанное исправление не нарушает установленного автором требования к вероятности ложного обнаружения связи (в обоих разделах 2.2.3 и 2.3.3), а значит, никак не влияет на дальнейшие результаты.

7. Оценка взаимной информации по Козаченко и Леоненко в диссертации используется и объясняется 3 раза (на страницах 19, 45 и 88), и во всех случаях алгоритм её расчёта описан невнятно — так, на странице 88 говорится о «номерах» соседей вместо количества соседей. Целесообразно было бы один раз детально описать алгоритм и ввести необходимые обозначения.
8. На странице 46 говорится, что на рисунке 2.1 (а) показаны результаты, основанные на *нелинейной* модели (2.5), тогда как уравнение (2.5) представляет собой *линейную* модель.
9. Введение аббревиатуры SWD, означающей пик-волновой разряд, неоправданно, т. к. аббревиатура использована в тексте единственный раз (на странице 65).
10. Во введении, как и в автореферате, в перечислении методов исследования, использованных в диссертации, упоминается метод ANOVA (дисперсионный анализ), однако в тексте диссертации нет указаний на конкретное применение этого метода в диссертационном исследовании.
11. В разделе 2.3.4 (страница 66) утверждается, что «пик-волновые разряды в лобной коре являются результатом вынужденной синхронизации». Поскольку понятие вынужденной синхронизации подразумевает однонаправленное взаимодействие, это противоречит архитектуре связей, описанной в тексте и показанной на рисунке 2.5, где взаимодействие между лобной и теменной корой охарактеризовано как двунаправленное. Вероятно, здесь имелась в виду *затылочная*, а не лобная кора.
12. В разделе 2.3.4 (страница 67) сказано, что случаи ложного обнаружения связи по временным рядам, полученным из динамической модели, можно объяснить «несовершенством модели». Если модель применяется как средство проверки метода обработки сигналов, то нет смысла говорить о её несовершенстве. В данном случае выявление факта ложного обнаружения связи характеризует метод, а не модель. А именно, из этого результата следует, что эмпирическое обнаружение статистически значимого переноса энтропии, вообще говоря, не означает наличия фактического взаимодействия в данном направлении.

Перечисленные замечания не ставят под сомнение обоснованность, достоверность и значимость результатов диссертационного исследования.

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

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

Диссертационная работа А.А. Грищенко «Сопоставление и оценка надежности методов выявления направленной связанности между отделами мозга крыс-моделей абсансной эпилепсии» соответствует паспортам научных специальностей 1.3.4. «Радиофизика» и 1.5.2. «Биофизика» по физико-математическим наукам, в частности, пункту 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») паспорта специальности 1.3.4. и пунктам 1 («Теоретическое и экспериментальное изучение принципов строения и физико-химических механизмов функционирования живых систем на всех уровнях их организации – от молекулярного и клеточного до биосферного: [...] 4) Биофизика сложных систем: [...] математическая биофизика») и 3 («Разработка математических моделей биологических объектов как сложных нелинейных физических систем») паспорта специальности 1.5.2.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертация А.А. Грищенко «Сопоставление и оценка надежности методов выявления направленной связанности между отделами мозга крыс-моделей абсансной эпилепсии» полностью соответствует требованиям пп. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук, а Анастасия Александровна Грищенко заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата 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»

Оканак
20.03.2024

О.И. Канаков



Отзыв представил официальный оппонент:

Канаков Олег Игоревич, доктор физико-математических наук, профессор кафедры теории колебаний и автоматического регулирования радиофизического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Адрес места работы: 603022, Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 23

Телефон: +7 903 657-93-23

Адрес электронной почты: okanakov@rf.unn.ru