

**УТВЕРЖДАЮ:**

Проректор по научной работе и цифровому  
развитию ФГБОУ ВО «СГУ имени  
Н.Г. Чернышевского»  
доктор физико-математических наук, профессор

  
Короновский  
Алексей Александрович

« 19 » декабря 2023 г.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Диссертация Грищенко Анастасии Александровны «Сопоставление и оценка надежности методов выявления направленной связанности между отделами мозга крыс-моделей абсансной эпилепсии» на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальностям 1.3.4. – «Радиофизика» и 1.5.2. – «Биофизика» выполнена на кафедре системного анализа и автоматического управления факультета компьютерных наук и информационных технологий ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского».

В 2020 году А. А. Грищенко окончила магистратуру ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по направлению «Биотехнические системы и технологии».

В период подготовки диссертации соискатель проходила обучение в аспирантуре ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» с 1 октября 2020 г. по настоящее время, а также работала ассистентом кафедры математической кибернетики и компьютерных наук (с 2022 года).

Тема диссертации утверждена приказом ректора ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» №212-Д от 28.12.2020 г. и переутверждена приказом ректора №190-Д от 13.10.2023 г.

Справка №109-2023 о сданных кандидатских экзаменах выдана ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» 12.12.2023 года.

Научные руководители: Сысоев Илья Вячеславович, доктор физико-математических наук, доцент, профессор кафедры системного анализа и автоматического управления факультета компьютерных наук и информационных технологий ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского»; Сысоева Марина Вячеславовна, кандидат физико-математических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории моделирования в нелинейной динамике Саратовского филиала ФГБУН Института радиотехники и

электроники им. В.А. Котельникова РАН, утверждены приказами ректора ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» №212-Д от 28.12.2020 г. и №190-Д от 13.10.2023 г.

Научную экспертизу диссертация проходила на объединённом научном семинаре кафедры системного анализа и автоматического управления, кафедры электроники, колебаний и волн, кафедры физики открытых систем, кафедры радиофизики и нелинейной динамики ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» с приглашением сотрудников по профилю из других подразделений.

На заседании присутствовали:

1. Тананко Игорь Евстафьевич, к.ф.-м.н., доцент, заведующий кафедрой системного анализа и автоматического управления СГУ,
2. Вадивасова Татьяна Евгеньевна, д.ф.-м.н., профессор, профессор кафедры радиофизики и нелинейной динамики СГУ,
3. Москаленко Ольга Игоревна, д.ф.-м.н., доцент, профессор кафедры физики открытых систем СГУ,
4. Павлов Алексей Николаевич, д.ф.-м.н., профессор, профессор кафедры физики открытых систем СГУ,
5. Шабунин Алексей Владимирович, д.ф.-м.н., доцент, профессор кафедры радиофизики и нелинейной динамики СГУ,
6. Пономаренко Владимир Иванович, д.ф.-м.н., профессор, ведущий научный сотрудник СФ ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии СГУ,
7. Сысоев Илья Вячеславович, д.ф.-м.н., доцент, профессор кафедры системного анализа и автоматического управления СГУ,
8. Корнилов Максим Вячеславович, к.ф.-м.н., доцент кафедры системного анализа и автоматического управления СГУ,
9. Сысоева Марина Вячеславовна, к.ф.-м.н., доцент, старший научный сотрудник СФ ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН,
10. Титов Владимир Николаевич, к.ф.-м.н., доцент кафедры электроники, колебаний и волн СГУ,
11. Журавлёв Максим Олегович, к.ф.-м.н., доцент кафедры физики открытых систем СГУ.
12. Титов Алексей Владимирович, к.ф.-м.н., доцент кафедры электроники, колебаний и волн СГУ.

Рецензенты диссертации:

Москаленко Ольга Игоревна, д.ф.-м.н., доцент, профессор кафедры физики открытых систем СГУ, предоставила положительный отзыв;

Павлов Алексей Николаевич, д.ф.-м.н., профессор, профессор кафедры физики открытых систем СГУ, предоставил положительный отзыв;

Постнов Дмитрий Энгелевич, д.ф.-м.н., профессор, главный научный сотрудник кафедры оптики и биофотоники СГУ, предоставил положительный отзыв.

По итогам обсуждения диссертации единогласно принято следующее

### **Заключение.**

Работа посвящена поиску и оценке связанности между отделами головного мозга крыс-моделей абсансной эпилепсии с помощью различных направленных методов. Актуальность работы обусловлена следующим. Существует множество различных методов реконструкции связей между колебательными системами по их временным рядам. Большинство этих подходов дают нормированные оценки, где 0 означает отсутствие связи, а 1, — что поведение одной из систем полностью определяется второй. При расчётах, однако, 0 или 1 получить не удаётся практически никогда. Поскольку абсолютные значения мер, выдаваемых практически всеми алгоритмами на практике, невозможно интерпретировать, вопрос о применимости — это вопрос о выборе статистических методов обработки полученных оценок, выборе параметров методов и моделей, определении временного разрешения, с которым возможна надёжная диагностика связанности. Важно, что решение этого вопроса необходимо не только для продолжения исследования мозга, но и для интерпретации многих уже полученных результатов. Цель работы — на основе анализа значимости оценок связанности различными статистическими подходами построить целостную картину протекания пик-волновых разрядов у крыс-моделей абсансной эпилепсии с точки зрения динамики взаимодействия различных структур мозга. Для решения данной задачи сопоставлялись различные методы оценки связанности, включая нелинейный коэффициент корреляции, функцию взаимной информации, энтропию переноса и причинность по Грейнджеру (линейную и нелинейную); сопоставлялись два способа статистической обработки оценок связанности: с помощью t-теста и ANOVA и на основе построения суррогатных временных рядов; различными методами выявлялись основные временные масштабы колебаний до, во время и после окончания пик-волновых разрядов; разрабатывался метод для автоматического детектирования разрядов по временному ряду одноканальной внутричерепной энцефалограммы.

**Научная новизна.** При расчёте различных индивидуальных и взаимных мер по временным рядам активности мозга, в частности по рядам локальных потенциалов животных-моделей и пациентов с эпилепсией, принято усреднять результаты по эпизодам для каждого животного и затем по различным животным. Такой подход практически всегда используется, когда взаимодействия структур мозга изучаются с помощью корреляционных мер, методов теории информации и причинности по Грейнджеру. В работе впервые показано, что в действительности животные демонстрируют очень большую вариабельность, потому результаты усреднения часто не совсем верно отражают существующую архитектуру. Даже в том случае, когда общее явление, например, возрастание связанности между теменной и лобной долями коры с началом разряда, проявляется у всех рассмотренных животных, временной интервал этого возрастания и

преимущественное направление различны. При анализе связанности методом причинности по Грейнджеру для улучшения чувствительности и специфичности параметры метода подбирают в соответствии с временными масштабами сигнала. К сожалению, использование моделей с разной структурой не позволяет сравнивать напрямую значения улучшения прогноза до и во время разряда. В работе впервые показано, что основной временной масштаб порядка 0.1–0.14 с, характерный для эпилептиформной активности у крыс — генетических и фармакологических моделей абсансной эпилепсии, появляется в сигнале локальных потенциалов мозга за несколько секунд до начала разряда. Это доказывает адекватность применения моделей с одной и той же структурой и подтверждает обоснованность ранее сделанных выводов о динамике связанности во время разряда. При анализе связанности любым методом часто сопоставляют оценки, полученные во время различных состояний, например, во время фоновой динамики (как правило — пассивное бодрствование) и эпилептического разряда. В большинстве работ основным инструментом является t-тест Стьюдента или ANOVA. При этом делаются не вполне обоснованные предположения о характере распределения этих оценок: как правило, предполагается нормальное распределение. В данной работе впервые на модельных и экспериментальных примерах впервые систематизирован статистический анализ на основе построения суррогатных данных и результаты тестирования этим методом сопоставлены с результатами применения t-теста и ANOVA. Абсансная эпилепсия считается первично генерализованной формой заболевания, при которой пик-волновые разряды практически одновременно появляются во всех задействованных структурах таламокортикальной системы обоих полушарий. Систематическое изучение асимметрии в проявлениях между полушариями не проводилось. В данной работе впервые показано, что по крайней мере для крыс, фармакологических моделей пик-волновых разрядов, сформированных введением пентилентетразола в малых дозах, возможно проявление как симметричных, так и асимметричных по полушариям разрядов в коре больших полушарий. При этом динамика связанности между неокортексом обоих полушарий всегда более-менее идентична и различия в сигналах, вероятно, являются следствием различий в работе таламуса. Этот вывод требует дальнейшей проверки, для чего необходимо поставить дополнительные эксперименты с электродами, вживлёнными как в неокортекс, так и в таламус обоих полушарий.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Детектирование связанности практически любыми методами как направленными, так и ненаправленными бессмысленно без дальнейшего статистического анализа результатов. Данная работа показывает, что применение суррогатных временных рядов для определения значимости оценок связанности не только реализуемо на практике для различных мер связанности: причинности по Грейнджеру, методов теории информации, нелинейной корреляции и коэффициента фазовой синхронизации, но и позволяет существенно снизить зависимость от колебаний амплитуды и формы сигнала при анализе нестационарных данных. Этот результат можно, несомненно, распространить не только на изучение мозга, но и на анализ сигналов другой природы, везде, где изучаемые события доступны для измерения многократно. Для изучения абсансной эпилепсии практическую значимость представляет полученный в работе результат анализа связанности, указывающий на то, что в первые

две секунды после клинически диагностируемого завершения разряда связанность в неокортексе ещё не возвращается в норму. Это значит, что разряд не только не начинается внезапно, как это было показано ранее (увеличение связанности можно зарегистрировать разными мерами за 3-0.5 с до его начала), но и заканчивается не сразу, то есть общее время патологического функционирования мозга существенно больше по времени длительности визуально диагностируемого на электроэнцефалограмме разряда. В этом смысле можно утверждать, что влияние абсансных приступов на качество жизни было недооценено.

**Личный вклад автора.** Все основные результаты были получены лично автором. Так, автором были лично проведены расчёты всех мер связанности: линейной и нелинейной причинности по Грейнджеру, нелинейного коэффициента корреляции, функции взаимной информации и энтропии переноса, кроме коэффициента фазовой синхронизации в 3-ей главе, расчёты которого проводились студенткой А. С. Ершовой под руководством диссертанта. Для этого были написаны самостоятельно программы за исключением программ для вычисления энтропии переноса с несколькими ближайшими соседями и нелинейной причинности по Грейнджеру, где были использованы программы руководителей. Вся статистическая обработка результатов, за исключением расчёта критериев Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова в 3-ей главе, которые также проводила А. С. Ершова под руководством диссертанта. Постановка задачи осуществлялась совместно с руководителями. В интерпретации результатов и написании публикаций по теме диссертации помимо диссертанта и руководителей участвовали др. Клементина ван Рейн, которой принадлежат экспериментальные данные крыс линии WAG/Rij, и Л. В. Виноградова и Е. М. Сулейманова, которым принадлежат экспериментальные данные крыс с фармакологически инициированными пик-волновыми разрядами.

**Достоверность** оценок связанности подтверждена результатами статистического анализа, в том числе путём использования двух различных статистических критериев или подходов к одним и тем же выборкам: например, t-теста Стьюдента и расчётов на основе эмпирических оценок распределения по суррогатным сигналам, тестов Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни. Достоверность и точность оценок коэффициентов моделей основана на использовании многократно проверенных библиотек численных методов из библиотек numpy и scipy.

**Апробация результатов.** Результаты работы были доложены на следующих международных и всероссийских научных конгрессах, съездах и конференциях диссертантом лично: «Съезд биофизиков России», 2023, Краснодар; «Съезд биофизиков России», 2019, Сочи; Международная конференция «Технические средства систем управления и связи» (“International Scientific Forum on Control and Engineering”), 2021, 2022, Астрахань; Всероссийская научная конференция «Нелинейные дни в Саратове для молодых», 2021, Саратов; Международная научная конференция «Нелинейные волны 2020, Нижний Новгород; Международная научная конференция “Saratov Fall Meeting”, 2019, Саратов; Всероссийская школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине», 2015, 2017, 2018, 2019, Саратов; Всероссийская конференция молодых ученых «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика», 2016, 2017,



2019, Саратов; Международная школа-конференция «Хаотические автоколебания и образование структур», 2019, Саратов; Международная школа-конференция молодых учёных “Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics”, 2018, 2019, Саратов; Всероссийская научная конференция для молодых ученых, студентов и школьников «Актуальные вопросы биомедицинской инженерии», 2017, Уфа; Международная школа-конференция молодых учёных «Динамика сложных сетей и их применение в интеллектуальной робототехнике», 2017, Саратов; Всероссийский семинар памяти профессора Ю. П. Волкова «Современные проблемы биофизики, генетики, электроники и приборостроения», 2015, 2017, Саратов; Международная молодежная научная школа-конференция «Современные проблемы физики и технологий», 2017, Москва; Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», 2020, 2022, Судак.

### **Публикации и регистрация результатов интеллектуальной деятельности**

Результаты диссертации опубликованы в 5 статьях в рецензируемых журналах из списка ВАК, все из которых индексируются в базах данных Web of Science и/или Scopus, 14 статьях в сборниках трудов конференций, индексируемых РИНЦ и/или Scopus.

*Статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, индексируемых Web of Science и Scopus :*

1. **Грищенко А. А.**, ван Рейн К. М., Сысоев И. В. Сравнительный анализ методов оценки ненаправленной связанности между внутричерепными отведениями ЭЭГ коры головного мозга крыс-моделей абсансной эпилепсии // Математическая биология и биоинформатика. — 2017. — Т. 12, № 2. — С. 317—326. — DOI: 10.17537/2017.12.317.
2. **Грищенко А. А.**, Сысоева М. В., Сысоев И. В. Определение основного временного масштаба эволюции информационных свойств сигнала локальных потенциалов мозга при абсансной эпилепсии // Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. — 2020. — Т. 28, № 1. — С. 98—110. — DOI: 10.18500/0869-6632-2020-28-1-98-110.
3. **Grishchenko A. A.**, Sysoeva M. V., Medvedeva T. M., van Rijn C. M., Bezruchko B. P., Sysoev I. V. Connectivity detection in application to spike-wave discharge study // Cybernetics and Physics. — 2020. — Vol. 9, no. 2. — P. 86–97. — DOI: 10.35470/2226-4116-2020-9-2-86-97.
4. **Grishchenko A. A.**, van Rijn C. M., Sysoev I. V. Methods for Statistical Evaluation of Connectivity Estimates in Epileptic Brain // Journal of Biological Systems. — 2023. — Vol. 31, no. 02. — P. 673–690. — DOI: 10.1142/S0218339023500237.
5. Ershova A. S., Suleymanova E. M., **Grishchenko A. A.**, Vinogradova L. V., Sysoev I. V. Interhemispheric Symmetry and Asymmetry of Absence Type Spike-Wave Discharges Caused by Systemic Administration of Pentylenetetrazole // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. — 2023. — Vol. 59, no. 1. — P. 293–301. — DOI: 10.1134 / S0022093023010246.

*Тезисы и статьи в сборниках трудов конференций, индексируемых Web of Science и Scopus:*

1. **Грищенко А. А.**, Сысоев И. В., ван Рейн К. М. Вариабельность и временная динамика связей между областями коры головного мозга у крыс линии WAG/Rij – генетических моделей абсансной эпилепсии // Материалы III Всероссийского семинара памяти профессора Ю.П. Волкова. — 2017. — С. 39—40.
2. **Grishchenko A. A.**, Sysoev I. V. Individual features of the dynamics of coupling from Time Series of Intracranial EEGs of Cortex of WAG/Rij's Rats before and after of the drug // Proceedings of the 2nd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics. — 2018. — P. 90–93. — DOI: 10.1109/DCNAIR.2018.8589214.
3. **Грищенко А. А.**, Сысоева М. В., Сысоев И. В. Определение оптимального времени запаздывания для моделирования пик-волновых разрядов крыс линии WAG/Rij - генетических моделей абсансной эпилепсии // Сборник статей Всероссийской школы-семинара «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине — 2019», посвященной 110-летию Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского / под ред. А. В. Скрипаля. — 2019. — С. 184—187.
4. **Грищенко А. А.**, Медведева Т. М., van Rijn C. M., Сысоева М. В., Сысоев И. В. Определение времени запаздывания для моделирования спайкволновых разрядов по экспериментальным данным // Материалы XII Международной школы-конференции «Хаотические автоколебания и образование структур». — 2019. — С. 68.
5. **Grishchenko A. A.**, Sysoeva M. V., van Rijn C. M., Sysoev I. V. Detecting best lag of embedding for modeling spike-wave discharges from experimental data // Progress in Biomedical Optics and Imaging — Proceedings of SPIE. Vol. 11459. — 2020. — 114590H. — DOI: 10.1117/12.2563453.
6. **Грищенко А. А.**, Сысоева М. В., Сысоев И. В., ван Рейн К. М. Определение наилучшего лага для моделирования пик-волновых разрядов по экспериментальным данным крыс линии WAG/Rij // Тезисы докладов XIX научной школы «Нелинейные волны — 2020». — 2020. — С. 95—96.
7. **Грищенко А. А.**, Кузнецова Г. Д., Сысоев И. В. Поиск связанности на различных этапах развития абсансных разрядов с помощью нелинейной корреляционной функции // Материалы VI Международной молодежной научной школы-конференции, посвященной 75-летию НИЯУ МИФИ и 95-летию академика Н.Г. Басова. — 2017. — С. 40—41.
8. **Грищенко А. А.**, Медведева Т. М., van Rijn C. M., Сысоева М. В., Сысоев И. В. Сопоставление методов оценки направленной связанности между структурами мозга крыс WAG/Rij – генетических моделей абсансной эпилепсии // VI Съезд биофизиков России. Сборник научных трудов. — 2019. — С. 295—296.

9. **Грищенко А. А.**, Сысоева М. В., Сысоев И. В. Различные подходы к статистическому анализу эволюции связанности в ансамблях осцилляторов - моделей эпилептиформной активности // *Материалы XXIX Всероссийской научной конференции «Нелинейные дни в Саратове для молодых — 2021» / под ред. А. А. Короновского.* — 2021. — С. 92—93.
10. **Grishchenko A. A.**, van Rijn C. M., Sysoev I. V. Testing approaches to statistical evaluation of connectivity estimates in epileptic brain based on simple oscillatory models // *Proceedings of the 6th Scientific School “Dynamics of Complex Networks and their Applications”.* — 2022. — P. 97–100. — DOI: 10.1109/DCNA56428.2022.9923310.
11. **Грищенко А. А.**, Сысоев И. В. Тестирование и сравнение методов поиска связанности на моделях абсансной эпилепсии // *Материалы VI Международной конференции «Технические средства систем управления и связи».* — 2022. — С. 58—60.
12. **Грищенко А. А.**, Сулейманова Е. М., Виноградова Л. В., Сысоев И. В. Оценка связанности в кортико-гиппокампальной сети мозга у крыс-моделей эпилепсии // *Сборник научных трудов VII Съезда биофизиков России». Т. 2.* — 2023. — С. 247—248.
13. Ershova A. S., Suleymanova E. M., **Grishchenko A. A.**, Vinogradova L. V., Sysoev I. V. Quantitative analysis of spike-wave discharge patterns in pentylenetetrazole rat model // *Proceedings of the 6th Scientific School “Dynamics of Complex Networks and their Applications”.* — 2022. — P. 82–85. — DOI: 10.1109/DCNA56428.2022.9923081.
14. Ershova A. S., **Grishchenko A. A.**, Suleymanova E. M., Vinogradova L. V., Sysoev I. V. Analysis of connectivity estimates in the pentylenetetrazol rat model of absentee epilepsy using estimating mutual information and phase coherence index // *Proceedings of the 7th Scientific School “Dynamics of Complex Networks and their Applications”.* — 2023. — P. 78– 81. — DOI: 10.1109/DCNA59899.2023.10290339.

Материалы диссертации полностью отражены в научных работах, опубликованных автором. Текст диссертации не содержит заимствованного материала без ссылок на авторов, а также материалов совместных работ без ссылок на соавторов. Диссертация представляет собой целостное, законченное исследование.

**Содержание диссертации соответствует специальностям 1.3.4 «Радиофизика» и 1.5.2. «Биофизика» (физико-математические науки).** В частности, основные результаты диссертации относятся к п. 4 актуального паспорта специальности «Радиофизика» — «Создание новых методов анализа и статистической обработки сигналов в условиях помех. Разработка статистических основ передачи информации. Исследование нелинейной динамики, пространственно-временного хаоса и самоорганизации в неравновесных физических, биологических, химических и экономических системах» и п. 3 актуального паспорта специальности «Биофизика» — «Исследование явлений пространственно-временной самоорганизации, саморегуляции и самоуправления в биологических системах, включая методы неравновесной термодинамики и синергетики».



Диссертационная работа А. А. Грищенко удовлетворяет требованиям пп. 9-11,13,14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям, представляемым на соискание учёной степени кандидата наук.

Диссертация «Сопоставление и оценка надежности методов выявления направленной связанности между отделами мозга крыс-моделей абсансной эпилепсии» Анастасии Александровны Грищенко рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальностям 1.3.4. «Радиофизика» и 1.5.2. «Биофизика».

Заключение принято на объединённом заседании кафедры системного анализа и автоматического управления, кафедры физики открытых систем, электроники, колебаний и волн, кафедры физики открытых систем, кафедры радиофизики и нелинейной динамики ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» с приглашением специалистов по профилю из других подразделений.

Присутствовало на заседании 12 человек с правом решающего голоса: 6 докторов наук, 6 кандидатов наук по профилю диссертации. Результаты голосования: «за» — 12 чел.; «против» — 0 чел.; «воздержалось» — 0 чел. (протокол №10 кафедры системного анализа и автоматического управления СГУ от «18» декабря 2023 г.).

Председатель заседания

Тананко

Тананко Игорь Евстафьевич, к.ф.-м.н.,  
доцент, заведующий кафедрой  
системного анализа и автоматического  
управления

