

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО «Ярославский  
государственный университет  
им. П.Г. Демидова»  
кандидат биологических наук,  
Е.А. Флёрова



«12» 10 2023 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова»

о диссертации Сысоевой Марины Вячеславовны

«Математическое и радиофизическое моделирование эпилептической активности мозга»,  
представленной на соискание учёной степени доктора физико-математических наук  
по научным специальностям 1.3.4. «Радиофизика» и 1.5.2. «Биофизика».

**Значимость, актуальность и новизна полученных результатов.** Развитие науки невозможно без математического моделирования наблюдаемых объектов природы как подхода к обобщению накопленных в результате экспериментальной работы знаний. Изучение работы мозга и его патологических режимов с точки зрения нелинейной динамики (то есть описательного аппарата в рамках моделей в виде динамических и стохастических систем) несомненно, является актуальным вопросом. Построение натуральных моделей нейронов представляет большой интерес для общетеоретических исследований (проверка наших представлений об устройстве и режимах функционирования нервных клеток, включая механизмы болезней и памяти) и прикладной — для создания нейроинтерфейсов, нейропротезирования, систем принятия решений и искусственного интеллекта. Таким образом, актуальность области исследований, проделанных в работе М. В. Сысоевой, а также значимость поставленных задач не вызывают сомнения.

Структура диссертационной работы отвечает ее целям и задачам в области моделирования эпилептической активности мозга. Работа состоит из введения, семи глав, заключения и списка литературы, она содержит 318 страниц и список литературы из 250 наименований. Отметим наиболее важные результаты автора.

**В первой главе** автором построены специализированные математические модели для описания сигналов мозга при эпилепсии. Эти модели предназначены не для описания или прогнозирования сигнала, а для оценки функционального взаимодействия между подсистемами — генераторами измеренных сигналов. Автору удалось существенно уменьшить требования к объёму экспериментальной выборки (длине временных рядов и частично также частоте

выборки) по сравнению с уже известными подходами. Это позволило в дальнейшем реализовать анализ сигналов в скользящем временном окне, то есть исследовать эволюцию связей в мозге.

*Во второй главе* были проанализированы три ранее полученных набора сигналов — векторных временных рядов, в которых каждая компонента отражала активность одной из структур мозга вовлечённых в генерацию пик-волновой активности (патологических разрядов, сопутствующих абсансной эпилепсии). Для анализа были использованы методы, подготовленные в первой главе. В результате анализа была впервые целиком описана динамика изменения взаимодействий (на языке математических моделей — изменения коэффициентов связей) между различными частями коры и ядрами таламуса. Полученные в разных экспериментах для одних и тех же областей мозга результаты хорошо воспроизводят друг друга. Статистический анализ позволил выявить значимое увеличение взаимодействий за 2-3 с до начала приступа, когда корреляционные, спектральные и иные классические методы не позволяют обнаружить никаких предвестников, а также значимое падение связанности сразу после начала разряда и его дальнейший рост между только некоторыми областями мозга. Вскрытие такой сложной, разрешённой во времени динамики имеет большое фундаментальное значение, показывая высокую нестационарность приступа и большое значение динамики перед приступом. Нестационарность параметров таламокортикальной системы, обнаруженная в работе, позволяет объяснить невозможность прекратить разряды путём внешней стимуляции (импульсного электрического воздействия). Также работа показала доступный на сегодня горизонт предсказания приступов, составляющий порядка 4 с, обусловленный сочетанием среднего ляпуновского времени и точности (квантования, частоты выборки, шумов и погрешностей аналого-цифрового преобразования) измерений.

*В третьей главе* были проанализированы временные ряды, полученные при эксперименте с другим типом эпилепсии — лимбическим. Этот тип является клинически более сложным и важным. Для того, чтобы провести усреднение и получить статистически значимые результаты, авторы разделили все имеющиеся разряды на две стадии, которые могут иметь различную длительность в каждом конкретном случае, и отличаются как по спектральным и корреляционным свойствам, так и по динамике взаимодействий между задействованными областями лимбической системы. Выявление стадий на основе анализа динамики взаимодействий было проведено впервые и показывает сложность происходящих процессов. Этот результат имеет большое как теоретическое так и практическое значение. Теоретически это означает, что в основе генерации разрядов лежит не просто усиление связей между нейронами, как это часто рассматривалось ранее, а сложная динамика взаимодействий, различных процессов. Практически это значит, что при попытках повлиять на протекание разрядов с помощью разного рода типов стимуляции (например, «сбить» разряд импульсами) частоту и профиль воздействия, вероятно, придётся подбирать отдельно для различных стадий отдельно.

*В четвертой главе* были построены простые колебательные модели в виде параметрически связанных стохастических осцилляторов второго и третьего порядков, способные демонстрировать ряд обнаруженных ранее в главах 2 и 3 особенностей в динамике. Среди них увеличение и уменьшение амплитуды колебаний вследствие увеличения/уменьшения взаимодействия (коэффициента связи), переход от шумоподобных к почти регулярным

колебаниям и обратно. Важным является объяснение на языке радиофизики факта задержки в 2-3 с между усилением взаимодействия и началом разряда — в системе имеет место затягивание потери устойчивости при переходе от низкоамплитудной динамики (фона) к высокоамплитудной (разряду). Автором построены модели для двух типов эпилептической активности: абсансной и лимбической, при этом достигнуто качественное согласование с экспериментальными данными.

*В пятой главе* построены несколько сетевых математических моделей таламокортикальной системы, как стохастических, так и динамических. Модели имеют очень большую размерность: от 28 до более, чем тысячи дифференциальных уравнений. В этих моделях автор смогла добиться перехода от одного типа динамики (низкоамплитудной, нерегулярной) и другому (высокоамплитудной, близкой к периодической) различными способами. Низкоамплитудная динамика, являющаяся моделью фоновой активности, в стохастической модели генерируется тем же ансамблем осцилляторов, что и высокоамплитудная, но в ответ на шумовое внешнее воздействие. В динамической модели автор выделила для генерации фоновой активности отдельную группу модельных нейронов (ансамбль осцилляторов). Оказалось, что этот ансамбль должен быть в несколько раз большего размера, чем ансамбль осцилляторов, ответственных за генерацию патологической активности. Его элементы находятся в режиме хаотических колебаний. Благодаря специально добавленным односторонним связям этот ансамбль также может вовлекаться в генерацию высокоамплитудной динамики. В рамках динамических моделей автору впервые удалось количественно воспроизвести ряд наблюдаемых в эксперименте результатов. Среди них: отношение амплитуды разряда к фоновой активности; распределение разрядов по длине и ответ на внешнюю периодическую стимуляцию как импульсную, так и гармоническую. Количественное соответствие большого числа показателей говорит о высокой описательной способности построенных моделей и является значительным достижением. Автор предложила два подхода к моделированию эпилептической активности: в виде аттрактора, возмущённого шумом в стохастической модели и в виде длинного переходного процесса вблизи бифуркации рождения цикла для динамической системы. Введение конечной во времени безаттракторной динамики в качестве модели наблюдаемой в эксперименте квазирегулярной активности является новым и значительным достижением работы.

*В шестой главе* реализована схема из нескольких натуральных моделей нейронов, связанных через микроконтроллер. Схема в целом воспроизводит упрощённую схему, построенную ранее в рамках главы 5 для моделирования подсети таламокортикальной системы мозга, ответственной за генерацию квазирегулярных колебаний. Значимым результатом является обнаружение в такой подсети длинной переходной динамики, состоящей из десятков колебаний с примерно постоянными амплитудой и формой, и самопроизвольно завершающейся. Наблюдение длинных переходных процессов в эксперименте в 5 из 8 построенных моделей означает, что такой тип поведения является структурно устойчивым и действительно может наблюдаться в природных объектах. Таким образом, в работе был сделан второй важный шаг к введению в научный оборот переходных процессов как моделей поведения в реальных системах — доказано, что такие процессы легко реализуемы не только в математических моделях, но и в радиотехнических схемах.

*Наконец, в седьмой главе* достигнуты два значимых результата. Во-первых, построена новая натурная модель нейрона и синапса. Затем исследованы два связанных нейрона в различных конфигурациях. Существенная новизна заключается в том, что построенная модель впервые позволяет добиться действительно возбуждающего или ингибирующего воздействия в радиотехнической схеме. Во-вторых, в работе построен кольцевой перестраиваемый генератор, который по замыслу автора моделирует механизм генерации основной частоты лимбических разрядов. Генератор собран из разработанных ранее нейронов и синапсов и представляет не только ценность как модель биологического объекта, но и сам по себе как генератор импульсных колебаний.

**Опубликование результатов диссертации.** Материалы диссертации хорошо опубликованы в российских и зарубежных научных изданиях, включая 23 статьи в рецензируемых журналах, что с большим запасом удовлетворяет требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание учёной степени доктора физико-математических наук. Хорошо, что все опубликованные статьи, а также 11 представленных статей в трудах конференций индексируются в международной базе Scopus и, большей частью, также Web of Science. Это означает, что результаты работы будут доступны самому широкому кругу научной общественности. В рамках работы также была опубликована монография, что является в наши времена относительной редкостью.

**Достоверность результатов исследования.** В работе для тестирования результатов на значимость широко применялся аппарат математической статистики. Большое внимание уделяется общности и повторяемости результатов: сходное поведение фиксируется в моделях с различной топологией связей, подчиняющейся общим принципам, в том числе при различном числе элементов в ансамблях осцилляторов. Проведено прямое соответствие между результатами математического и радиофизического моделирования. В главе 2 сопоставлены результаты анализа данных из различных экспериментов. Для тестирования моделей в главе 5 был проведён анализ связанности методом причинности по Грейнджеру такой же, как и для экспериментальных сигналов. При численных расчётах использованы стабильные и хорошо зарекомендовавшие себя библиотеки алгоритмов. Дано сопоставление полученных в работе выводов с уже имеющимися в литературе. Результаты также хорошо согласуются с общими положениями теории колебаний. Всё это позволяет считать, что полученные в диссертации результаты надёжны и достоверны.

**Соответствие специальности.** Работа имеет мультидисциплинарный характер, поэтому защита по двум специальностям оправдана. Большую часть работы составляет анализ сигналов в присутствии помех, в том числе разработка методов такого анализа (основное содержание глав 1-3, частично также и в главах 5-7), см. п. 4 паспорта специальности 1.3.4. «Радиофизика» (физико-математические науки) в части «Создание новых методов анализа и статистической обработки сигналов в условиях помех». Также в главах 6-7 разработаны новые принципы генерации нелинейной колебательной активности в биологических системах, см. п. 1 в части «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». Кроме того, в главах 4, 5, 7

значительные результаты получены по исследованию колебательных систем, а сами системы часто построены на основе классических и современных моделей радиофизики, см. п 4 паспорта специальности 1.3.4. в части «Исследование нелинейной динамики, пространственно-временного хаоса и самоорганизации в неравновесных физических, биологических, химических и экономических системах».

К задачам биофизики в работе относится содержание 4 и 5 глав, где построены математические модели таламокортикальной системы и эпилептической активности в ней, см. п. 3 паспорта специальности 1.5.2. (физико-математические науки): «Разработка математических моделей биологических объектов как сложных нелинейных физических систем».

Таким образом, соответствие всех глав диссертации и исследования в целом заявленным специальностям необходимо считать установленным и несомненным.

### **Замечания и вопросы по работе.**

Сделаем несколько замечаний по работе

1. Математическое моделирование ансамблей нейронов выполняется в работе на основе системы ФитцХью–Нагумо, системы Хиндмарш–Роуз и обобщенного осциллятора ван дер Поля–Тоды. Первая и третья из моделей двумерны, третья – трехмерна. Во всех этих моделях уединенный импульсный нейрон генерирует периодические импульсы. В тоже время, имеется ряд моделей, у которых устойчивыми являются пачки импульсов. Представляет интерес вопрос: насколько изменятся полученные автором результаты в случае использования таких моделей.
2. Связи между нейронами моделируются автором либо линейным образом, либо используя функцию с насыщением. Имеется целый ряд моделей синапсов, например, на основе быстрой пороговой модуляции (FFT), которые могли бы, на наш взгляд, улучшить предлагаемые модели.
3. В процессе математического моделирования исследуемых задач авторы часто сталкиваются с различными фазовыми перестройками соответствующих динамических систем, к сожалению, этому аспекту работы уделено мало внимания.

Следующие замечания имеют технический характер

4. В работе содержится определенное количество опечаток и стилистических погрешностей, например, на страницах 152, 172, в моделях связанных нервных клеток в некоторых местах отсутствуют индексы, что затрудняет понимание соответствующих формул. В названии раздела 6.4. слова «имитационная модель» заменены на «эмитационная модель».
5. В ряде случаев автор выполняет в исследуемых моделях нормировки времени, после которых в подписях к рисункам указывает, тем не менее, секунды, а не безразмерные единицы.

Данные замечания не влияют на общую положительную оценку выполненной работы и не ставят под сомнение выводы диссертации.

**Общее заключение по работе.** Диссертация представляет собой законченную научную работу большой сложности и объёма, содержащую решение крупной научной проблемы в области построения моделей биологических объектов как нелинейных колебательных систем, в том числе не только математических (в виде уравнений), но и натуральных (в представленной работе — в виде радиофизических генераторов). Совокупность полученных в диссертации результатов можно квалифицировать как научное достижение. Диссертационная работа полностью удовлетворяет критериям, установленным пунктами 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертации на соискание учёной степени доктора наук, а её автор, Марина Вячеславовна Сысоева, заслуживает присуждение ей учёной степени доктора физико-математических наук по специальностям 1.3.4. «Радиофизика» и 1.5.2. «Биофизика».

Отзыв подготовил:

заведующий кафедрой компьютерных сетей, факультета информатики и вычислительной техники ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова», доктор физико-математических наук (специальность 01.01.02 – дифференциальные уравнения, динамические системы и оптимальное управление), профессор С. Д. Глызин

Доклад Сысоевой М.В. по материалам диссертации был представлен на семинаре кафедры 14 сентября 2023 г. Отзыв обсужден на расширенном заседании кафедры компьютерных сетей (протокол от 20.09.2023 № 1).

заведующий кафедрой компьютерных сетей, факультета информатики и вычислительной техники ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова», доктор физико-математических наук (специальность 01.01.02 – дифференциальные уравнения, динамические системы и оптимальное управление), профессор

С. Д. Глызин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова»

Почтовый адрес: 150003, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Советская, дом 14

тел.: +7 (4852) 78-86-05

факс: 7 (4852) 73-21-50

Адрес электронной почты: rectorat@uniyar.ac.ru

Адрес официального сайта в сети «Интернет»: www.uniyar.ac.ru

