

На правах рукописи



Сысоева Марина Вячеславовна

**Математическое и радиофизическое
моделирование эпилептической активности
мозга**

1.3.4. – Радиофизика

1.5.2. – Биофизика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора физико-математических наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю. А.»

Научные консультанты: **Сысоев Илья Вячеславович**,
доктор физико-математических наук, доцент
Купцов Павел Владимирович,
доктор физико-математических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Иванченко Михаил Васильевич**, доктор физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой прикладной математики ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского»

Куркин Семён Андреевич, доктор физико-математических наук, доцент, ведущий научный сотрудник ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»

Фрисман Ефим Яковлевич, член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУН Институт комплексного анализа региональных проблем ДО РАН

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова»

Защита состоится 17 ноября 2023 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета 24.2.392.01 в ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Московская, 155, 10 корпус, 511 аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевич ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского» и на сайте: <https://sgu.ru/research/dissertation-council/24-2-392-01/doktorskaya-dissertaciya-sysoevoy-mariny>

Автореферат разослан 7 июля 2023 г.

Председатель диссертационного совета,
профессор, д.ф.-м.н.



В. М. Аникин

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга человека, характеризующееся повторяющимися припадками, которые возникают в результате чрезмерных нейронных разрядов и сопровождаются разнообразными клиническими симптомами. В мире в настоящий момент насчитывается около 50 миллионов людей с установленным диагнозом эпилепсии. Распространённость заболевания в популяции 0.3 – 2%. Эпилепсия представляет собой неоднородную группу заболеваний: клинические и энцефалографические проявления при различных видах эпилепсии сильно различаются, сильно различаются и физиологические механизмы запуска и протекания приступов. По информации Международной лиги по борьбе с эпилепсией (англ. International League Against Epilepsy; ILAE), существует около 40 различных форм эпилепсии и разных типов приступов. В данной работе будут рассматриваться только две формы: абсансная и лимбическая.

Абсансная эпилепсия является неконвульсивной генерализованной эпилепсией неизвестной этиологии. Клинически абсансные разряды проявляются как внезапное короткое ухудшение сознания (абсансы), когда нормальная активность прерывается, быстрота реагирования уменьшается и мыслительное функционирование подавляется. Эта форма эпилепсии регистрируется у детей 5-12 лет, затем приступы либо самопроизвольно прекращаются в подростковом возрасте, либо переходят в другие формы эпилепсии. На энцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов на отведениях обоих полушарий мозга приступ сопровождается типичным пик-волновым разрядом (ПВР) с выраженной основной частотой колебаний. Для учёных, занимающихся обработкой данных и математическим моделированием, этот тип эпилепсии привлекателен тем, что регистрируемые ПВР обладают большой индивидуальной (для одного и того же испытуемого) и популяционной (для разных испытуемых) повторяемостью. Соответственно, на этих данных удобно тестировать новые методы обработки сигналов, применять методы математической статистики.

Среди многих форм эпилепсии одной из наиболее распространённых является височная эпилепсия. Своё название она получила благодаря тому, что при снятии поверхностной ЭЭГ у пациентов очаг регистрировался в височных отведениях. Но источником эпилептических приступов при этой форме болезни служат отделы лимбической системы (гиппокамп, миндалевидное тело, гипоталамус, средний мозг). С этой точки зрения следует признать ограниченность и условность общепринятого клинического термина «височная эпилепсия», более адекватно название «лимбическая эпилепсия». Это сложная форма, при которой возникновение и распространение эпилептической активности происходят в несколько этапов. У пациентов и животных-моделей латентная форма эпилепсии, когда эпилептический фокус уже сформирован, но генерализация не происходит, может длиться месяцами и даже годами, у

многих распространены односторонние формы лимбических приступов, когда вторая половина мозга не вовлекается. Поэтому понять (а значит, и смоделировать) механизмы генерализации чрезвычайно важно для определения путей лечения лимбической эпилепсии.

При изучении эпилепсии математическое моделирование применялось достаточно давно, ещё с 1970-х, но поскольку тогдашние знания о механизмах в мозге, сопутствующих эпилептиформной активности различного типа, были весьма несовершенны, всерьёз можно рассматривать только модели последних двух–трёх десятилетий. На данный момент остался ряд существенных нерешённых вопросов:

- Для того чтобы построить адекватную модель (математическую или радиофизическую) любой физиологической системы мозга, необходимо знать детали взаимодействия задействованных структур мозга из эксперимента. К сожалению, данный вопрос, будучи неоднократно рассмотрен ранее^{1,2,3,4}, не был решён на таком уровне точности и статистической значимости, чтобы можно было безусловно полагаться на эти результаты. Одна из наиболее значимых проблем — использование не совсем подходящих, слишком примитивных или недостаточно специализированных мер связанности, в том числе определение направления связанности методом сдвига реализаций друг относительно друга, что, как было показано, чревато серьёзными ошибками⁵. Ранее полученные результаты на экспериментальных данных⁶ указали на необходимость построения специализированных математических моделей для тестирования методов и разработки новых принципов построения прогностических математических моделей для метода причинности по Грейнджеру⁷. Решению вопроса о выборе методов исследования посвящена глава 1 данной работы, а непосредственно анализу экспериментальных данных с помощью прогностических моделей — главы 2 и 3 данной рабо-

¹ Meeren H., Pijn J., van Luijtelaar E., Coenen A., Lopes da Silva F. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats // *Journal of Neuroscience*. 2002. Vol. 22. P. 1480–1495.

² Meeren H., van Luijtelaar G., Lopes da Silva F., Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory // *Archives of neurology*. 2005. Vol. 62. P. 371–376.

³ Sitnikova E., Dikanov T. V., Smirnov D. A., Bezruchko B. P., van Luijtelaar G. Granger causality: cortico-thalamic interdependencies during absence seizures in WAG/Rij rats // *Journal of Neuroscience Methods*. 2008. Vol. 170, no. 2. P. 245–254.

⁴ Lüttjohann A., van Luijtelaar G. The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy // *Neurobiology of Disease*. 2012. Vol. 47. P. 47–60.

⁵ Vakorin V. A., Mišić B., Krakovska O., Bezgin G., McIntosh A. R. Confounding Effects of Phase Delays on Causality Estimation // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, no. 1. P. 1–12.

⁶ Sysoeva M. V., Sitnikova E., Sysoev I. V., Bezruchko B. P., van Luijtelaar G. Application of adaptive nonlinear Granger causality: Disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model // *Journal of Neuroscience Methods*. 2014. Vol. 226. P. 33–41.

⁷ Kornilov M. V., Medvedeva T. M., Bezruchko B. P., Sysoev I. V. Choosing the optimal model parameters for Granger causality in application to time series with main timescale // *Chaos, Solitons & Fractals*. 2016. Vol. 82. P. 11–21.

ты. В главе 4 с помощью простейших макромасштабных математических моделей воспроизведены основные типы динамики, возникающие при генерации эпилептиформной активности, и переходы от нормальной динамики к патологической, показаны ограничения таких моделей и, самое главное, возможности их использования для тестирования методов связанности.

- Для абсансной эпилепсии — наиболее изученной формы заболевания классической стала модель нейронных масс⁸ и её производные, например, ещё более упрощённая модель⁹. Эти модели воспроизводят ряд основных характеристик пик-волновых разрядов, включая частоту, амплитуду колебаний, предлагая бифуркационные механизмы перехода между нормальным и эпилептическим поведением, в то же время слабо удовлетворяют целому ряду требований, которые к ним следовало бы применить. Во-первых, они описывают каждую задействованную в генерации эпилептиформной активности популяцию клеток как сосредоточенный элемент, а не сеть, что сильно ограничивает как достоверность описательных возможностей, так и возможность описания популяционной вариабельности наблюдаемых явлений. Во-вторых, эти и иные модели предлагают для перехода от нормальной к эпилептической активности и назад принцип переключения между аттракторами, что, с одной стороны, выглядит более правдоподобно, чем изменение параметра системы, но, с другой стороны, требует существенных дополнительных предположений, например, обязательность наличия внешнего входа⁸, или большую роль шума неясного происхождения⁹. Устранение этих недостатков в парадигме использования моделей нейронных масс невозможно, для этого необходимо перейти к мезомасштабным моделям, где каждому типу нейронов соответствует ансамбль модельных клеток, число которых тем не менее много меньше реального числа нейронов. Так можно, с одной стороны, учесть распределённое взаимодействие нейронов разных групп друг с другом и внутри популяции, а с другой стороны, провести расчёты за вменяемое время. Построение таких мезомасштабных математических моделей описано в главе 5 данной работы.
- Хотя построенная математическая модель, более или менее адекватно описывающая измерения, может рассматриваться как окончательный этап в изучении явления, такая модель имеет ряд недостатков, которые можно хотя бы частично устранить, если перейти от моделей математических к моделям натурным. Во-первых, натурные модели будут гораздо точнее математических описывать процесс измерений, в том числе

⁸ *Suffczynski P., Kalitzin S., Lopes Da Silva F.* Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network // *Neuroscience*. 2004. Vol. 126, no. 2. P. 467–484.

⁹ *Taylor P. N.* [et al.]. A Computational Study of Stimulus Driven Epileptic Seizure Abatement // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9, no. 12. e114316.

все сопутствующие ему сложности с шумами, конечным диапазоном АЦП, трендом среднего, конечным уровнем квантования и дискретизации во времени. Во-вторых, натурные модели дают возможность совершенно естественным образом смоделировать неидеальность и неидентичность компонентов модели. Конечно, самым совершенным видом моделей были бы модели, собранные из биологических нейронов, но прямой переход от математических моделей к биологическим — чрезвычайно сложный и рискованный подход. Поэтому в данной работе было решено пока довольствоваться половинным шагом в данном направлении — переходом от математической модели к натурной радиофизической модели, состоящей из сделанных «в железе» нейронов. В настоящее время существует довольно много различных вариантов модельных радиофизических нейронов^{10,11,12,13}. Но пока модели таламо-кортикальной и лимбической систем мозга из этих нейронов не были построены. Построению радиофизических моделей этих систем посвящены главы 6 и 7 данного исследования.

Таким образом, актуальность данной работы обусловлена вышеописанным уровнем исследований в области моделирования эпилепсии. Этим же объясняется построение работы из трёх частей: анализ экспериментальных данных с использованием причинности по Грейнджеру (для чего, в свою очередь, строятся специализированные прогностические модели сигналов); моделирование эпилепсии математическими моделями, в том числе их исследование методами теории колебаний; и, наконец, радиофизическая реализация этих моделей в натурном эксперименте.

Цель и задачи исследования. Цель данной работы — построение математических и натуральных радиофизических моделей абсансной и лимбической эпилепсии, воспроизводящих как наблюдаемые свойства сигналов локальных потенциалов мозга при переходе от нормальной динамики к эпилептиформной, так и изменения в связях между структурами мозга при этом переходе.

Для достижения этой цели решались следующие задачи:

1. Выбор адекватных методов диагностики направленной связанности между структурами мозга по сигналам их локальных потенциалов, основанных на построении эмпирических прогностических моделей, их адапта-

¹⁰ *Binczak S., Kazantsev V., Nekorkin V., Bilbault J.* Experimental study of bifurcations in modified FitzHugh-Nagumo cell // *Electronics Letters*. 2003. Vol. 39, no. 13. P. 1.

¹¹ *Thomas A.* Memristor-based neural networks // *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2013. Vol. 46, no. 9. P. 093001.

¹² *Babacan Y., Kaçar F., Gürkan K.* A spiking and bursting neuron circuit based on memristor // *Neurocomputing*. 2016. Vol. 203. P. 86–91.

¹³ *Kulminskiy D., Ponomarenko V., Prokhorov M., Hramov A.* Synchronization in ensembles of delay-coupled nonidentical neuronlike oscillators // *Nonlinear Dynamics*. 2019. Vol. 98, no. 1. P. 735–748.

- ция к специфике данных, в том числе подбор параметров этих методов для обеспечения наилучшей чувствительности и специфичности.
2. Анализ многоканальных сигналов локальных потенциалов поля от различных отделов таламокортикальной системы мозга для определения динамики связанности между ними, сопутствующей возникновению, развитию и завершению пик-волновых разрядов, в том числе сопоставление и интеграция результатов, полученных из различных экспериментов.
 3. Анализ взаимодействия различных отделов лимбической системы мозга и интегрированных с нею структур при лимбических разрядах по многоканальным сигналам локальных потенциалов мозга, в том числе определение стадий развития лимбических разрядов с точки зрения динамики связанности структур мозга.
 4. Построение малоразмерных макромасштабных математических моделей абсансной и лимбической эпилепсии, воспроизводящих основные характеристики наблюдаемых сигналов локальных потенциалов мозга при переходе от нормальной к эпилептиформной активности и обратно.
 5. Построение сетевых мезомасштабных математических моделей эпилептиформной активности большой размерности, способных воспроизвести не только спектральные и амплитудные изменения в сигналах мозга при переходе к патологической динамике, но и различные сценарии перехода между типами активности, распределение длительности эпилептических приступов, изменения в связанности, сопутствующие таким переходам; исследование масштабируемости моделей, устойчивости основных колебательных режимов к малым изменениям архитектуры связей.
 6. Построение сетевых мезомасштабных радиофизических моделей пик-волновых разрядов, воспроизводящих основные свойства и механизмы активности ранее построенных математических моделей, исследование явлений и процессов в этих моделях, обусловленных неидентичностью и неидеальностью элементной базы, нестационарностью условий эксперимента, конечной точностью измерительной аппаратуры.
 7. Построение радиофизических моделей эпилептического фокуса лимбической эпилепсии, в том числе разработка новых радиофизических моделей нейронов и синапсов.

Научная новизна исследования.

1. В работе впервые произведена адаптация методов оценки направленной связанности на основе причинности по Грейнджеру и расчёта частной направленной когерентности к экспериментальным данным локальных потенциалов мозга. Эта адаптация включает выбор большого числа параметров методов на основе анализа временных масштабов экспериментальных сигналов и изучения динамики их феноменологических математических моделей. Она позволяет значимо повысить чувствительность и специфичность, сократить, иногда в несколько раз, требования

к длине временных рядов. Таким образом, работа открывает возможность исследования динамики взаимодействий в мозге с ранее недостижимым временным разрешением.

2. Полученные в работе результаты по организации связей в таламокортикальной и лимбической системах мозга являются новыми и уникальными как с точки зрения временного разрешения динамики процессов, так и с точки зрения числа задействованных структур мозга и повторения ряда оценок на основе данных из различных нейрофизиологических экспериментов. В частности, осуществлена ранее недостижимо ранняя (за 3 с до начала разряда) диагностика изменений в связанности, сопутствующих началу пик-волновых разрядов, а также детектировано наличие как минимум двух заметно различных по структуре связей стадий протекания лимбических эпилептических разрядов.
3. В работе впервые построены и исследованы мезомасштабные математические модели пик-волновых разрядов в таламокортикальной системе мозга. В литературе известны мезомасштабные модели таламокортикальной системы, построенные только для моделирования переходов между сном и бодрствованием, либо формальные модели, «объявленные» таковыми, но далёкие от физиологически обоснованных, в которых, например, все нейроны моделировались фазовыми осцилляторами, что очень ограничивает возможности: ни рост амплитуды или изменение формы колебаний, ни различие между возбуждающими и тормозящими взаимодействиями, ни специфика организации таламокортикальной сети (разрешённые и запрещённые физиологически типы связей) не могли быть учтены. Для построенных мезомасштабных моделей впервые проведён целый цикл исследований, в том числе:
 - построение различных по размеру моделей эпилептической подсети (проверка масштабируемости модели), в том числе малых, редуцированных моделей, их частичный бифуркационный анализ;
 - построение класса моделей, различающихся конкретными матрицами связей и демонстрирующих различия в выраженности эпилептиформной активности;
 - реализация в одной модели нескольких различных известных из литературы сценариев запуска и прекращения воздействия, включая моделирование лечебного электрофизиологического воздействия;
 - тестирование построенных моделей методами анализа связанности, ранее применявшимися к экспериментальным данным.
4. В работе впервые разработаны ряд принципов генерации основного ритма лимбической эпилепсии, предложена схема генератора ритма с перестраиваемой частотой и запаздыванием в связях.

5. В работе впервые выполнено натурное радиофизическое моделирование генерации пик-волновых разрядов с помощью экспериментальной схемы, также созданной впервые на основе ранее полученных в математических моделях результатов. В этой схеме проведён частичный бифуркационный анализ, впервые в натурном эксперименте обнаружены и исследованы длинные, квазирегулярные переходные процессы, имеющие ряд свойств, присущих экспериментально наблюдаемым пик-волновым разрядам. Существование таких длинных переходных процессов ранее считалось многими исследователями маловероятным в силу предположения об их структурной неустойчивости и поэтому, трудности наблюдения в эксперименте. Это предположение было опровергнуто в данной работе.
6. В работе впервые собрана и исследована натурная схема генератора ритма лимбической эпилепсии в виде кольца однонаправлено связанных нейронов. Для его реализации создана оригинальная, ранее неизвестная аналоговая схема синапса, реализующего запаздывание при распространении сигнала через реальный химический синапс. Показано, что в собранной схеме реализуются те же режимы генерации, что и в математической модели.

Объект исследования. Первичный объект исследования в данной работе — временные ряды локальных потенциалов мозга. Однако первые же результаты показали, что важнейшим этапом в их обработке является исследование математических прогностических моделей, построенных по этим временным рядам, на предмет чувствительности, специфичности, адекватности экспериментальным данным. Таким образом, предметом исследования выступают:

- 1) эмпирические математические модели, предназначенные для исследования связанности методом причинности по Грейнджеру (модели, полученные в результате решения обратной задачи, — реконструированные по временным рядам);
- 2) макромасштабные математические феноменологические модели, воспроизводящие определённые характеристики экспериментальных сигналов мозга в разных режимах и переключения между этими режимами;
- 3) мезомасштабные математические модели эпилептиформной активности, построенные из физиологических принципов;
- 4) радиофизические модели, построенные как натурные сети радиофизических нейронов в согласии с принципами построения математических моделей эпилепсии.

Методы исследования.

1. Базовые методы нелинейной динамики. Построение фазовых портретов в различных проекциях, бифуркационных диаграмм, карт динамических режимов, расчёт старшего ляпуновского показателя.
2. Статистический анализ данных. Построение гистограмм длительностей исследуемых временных эпох. Применение критериев Шварца и Акаике для построения оптимального вектора состояния. Критерий Фишера, тест χ^2 -квадрат, t-тест Стьюдента для сопоставления средних значений. Тест Манна-Уитни для сопоставления распределений. Использование суррогатных временных рядов для определения значимости оценок связанности.
3. Численные методы. Для численного решения дифференциальных уравнений использовались метод Эйлера, метод Эйлера-Маруямы, явный и неявный методы Рунге-Кутты 4-го порядка, метод Адамса. Для аппроксимации вектора состояния при построении прогностической модели использовался метод наименьших квадратов. Методы численного дифференцирования и интегрирования.
4. Спектральный анализ данных. Для стационарных временных рядов: построение амплитудных спектров, для нестационарных временных рядов: спектрограмм. Построение взаимных спектров и функции когерентности.
5. Методы анализа связанности. Для определения разных типов взаимодействия были использованы следующие методы: линейное ненаправленное взаимодействие — кросскорреляционная функция; линейное направленное частотноразрешённое взаимодействие — частная направленная когерентность; нелинейное ненаправленное взаимодействие — функция взаимной информации, коэффициент фазовой синхронизации; нелинейное направленное взаимодействие — энтропия переноса, нелинейная причинность по Грейнджеру, в частности разработанный автором адаптированный метод причинности по Грейнджеру⁶.
6. Для решения обратной задачи. Реконструкция вектора состояния методом временных задержек¹⁴, в том числе с неравномерным вложением¹⁵, методом дифференцирования¹⁶ и интегрирования¹⁷. Аппроксимация внешнего неизвестного периодического воздействия тригонометрическими полиномами¹⁸.

¹⁴ Packard N. H., Crutchfield J. P., Shaw R., Farmer J. D. Geometry from a Time Series // Physical Review Letters. 1980. Vol. 45. P. 712–715.

¹⁵ Kugiumtzis D. State space reconstruction parameters in the analysis of chaotic time series — the role of the time window length // Physica D: Nonlinear Phenomena. 1996. Vol. 95, no. 1. P. 13–28.

¹⁶ Gouesbet G., Letellier C. Global vector-field reconstruction by using a multivariate polynomial L_2 approximation on nets // Physical Review E. 1994. Vol. 49, issue 6. P. 4955–4972.

¹⁷ Сысоева М. В., Сысоев И. В., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д. Реконструкция уравнений нейрноподобного осциллятора, моделируемого системой фазовой автоподстройки частоты с запаздыванием, по скалярному временному ряду // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2020. Т. 28, № 4. С. 397–413.

¹⁸ Сысоева М. В., Корнилов М. В., Такашвили Л. В., Матросов В. В., Сысоев И. В. Реконструк-

7. Для решения прямой задачи (математическое моделирование из первых принципов) – использование мезомасштабных моделей, когда один узел сети моделирует большое число близких в пространстве или по параметрам элементов.
8. Радиотехническое моделирование, в том числе использование различных систем проектирования схем (эмуляторов): Multisim, LTSpice, ngSPICE и иных для первоначальной разработки макета. Использование аналоговых моделей нейронов и синапсов, в которых нелинейные функции аппроксимировались с помощью каскадов умножителей на операционных усилителях или с помощью диодных схем^{18,19}. Использование фильтров Бесселя и их каскадов для моделирования запаздывания в связях в нейронах.

Теоретическая и практическая значимость исследования. В работе проиллюстрирована принципиальная важность использования всех основных достижений нелинейной динамики при анализе сигналов: только применение нелинейных, специализированных моделей с неравномерным вложением дало возможность добиться качественно новых, статистически значимых, стабильных и согласованных с экспериментом результатов. Таким образом, на примере практически важной задачи было показано, что достигнутый за последние десятилетия прогресс в разработке подходов к эмпирическому моделированию не является «результатами в себе», а действительно при должном мастерстве исследователя и учёте специфики объекта исследования можно качественно улучшить понимание наблюдаемых явлений при том же уровне измерительной техники.

Построенные в работе макромасштабные модели эпилептиформной активности показали свою высокую полезность для тестирования алгоритмов оценки связанности в сложных случаях, когда аналогичные изменения амплитуды и спектра сигнала могут быть обусловлены различными причинами или когда изменения взаимодействия в течение длительного времени не проявляются в динамике.

Полученные в работе результаты по воспроизведению длинных переходных процессов в радиофизическом эксперименте имеют огромное фундаментальное значение, поскольку показывают грубость такого типа динамики в системах реального мира и, значит, доказывают перспективность использования описания в виде переходных процессов для многих колебательных процессов, которые ранее рассматривались как колебания на аттракторе, возмущённые шумом.

Разработанные в рамках радиофизического моделирования модели от-

ция интегрированных уравнений системы фазовой автоподстройки частоты под периодическим внешним воздействием по скалярному временному ряду // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2022. Т. 30, № 4. С. 391–410.

¹⁹ *Li H., Yang Y., Li W., He S., Li C.* Extremely rich dynamics in a memristor-based chaotic system // The European Physical Journal Plus. 2020. Vol. 135. P. 579.

дельных нейронов могут быть использованы как для построения систем искусственного интеллекта и принятия решений, так и для нейропротезирования.

Построенный в рамках работы над радиофизическим моделированием фокальной подсети лимбической эпилепсии генератор периодических колебаний импульсных, перестраиваемый по частоте, может быть полезен как источник сигналов в различных радиофизических приложениях.

Достоверность полученных результатов. Достоверность выводов о направлении и временной динамике связанности отделов мозга, полученных в работе, основана: во-первых, на использовании различных методов статистической оценки, включая как статистические критерии, так и использование суррогатных данных и введение поправок на множественное тестирование, во-вторых, на апробации подходов на модельных данных, имеющих аналогичные форму, амплитуду и спектральный состав.

Адекватность мезомасштабных математических моделей эпилептиформной активности и достоверность воспроизведения ими наблюдаемой динамики основана на сопоставлении не только амплитудных и спектральных характеристик модельных и экспериментальных сигналов, но и на результатах анализа связанности по модельным данным, которые с использованием тех же эмпирических моделей воспроизводят оценки, полученные в эксперименте.

Достоверность результатов радиофизического эксперимента обоснована их соответствием теоретически ожидаемым рассчитанным в математическом моделировании значениям и повторяемостью в различных экспериментах.

Апробация результатов исследования. Основные результаты диссертации докладывались на следующих конференциях:

- “Saratov Fall Meeting” (Saratov, 2016, 2020, 2021, 2022),
- “Dynamics of Complex Networks and their Application” (Saratov, 2017, 2018; Innopolis, 2020, Kaliningrad, 2021, 2022),
- “Actual Problems of Electron Devices Engineering” (Saratov, 2020),
- “Nanoparticles, nanostructured coatings and microcontainers: technology, properties, applications” (Saratov, 2015),
- “Neuroscience for Medicine and Psychology” (Sudak, 2018, 2020, 2022),
- «Современная нейробиология: достижения, закономерности, проблемы, инновации, технологии» (Уфа, 2015),
- «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» (Саратов, 2015, 2019, 2020, 2021),
- «Современные проблемы биофизики, генетики, электроники и приборостроения» (Саратов, 2015, 2018),
- «Нелинейные волны» (Нижний Новгород, 2016, 2020),
- «Актуальные вопросы фундаментальной и экспериментальной биологии» (Уфа, 2016),

- «Нанoeлектроника, нанoфотоника и нелинейная физика» (Саратов, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021),
- «ХАОС» (Саратов, 2016, 2019),
- «Молекулярная биотехнология» (Уфа, 2017),
- «Информационные технологии и технологии коммуникации: современные достижения» (Астрахань, 2018, 2020),
- «Информационные технологии и технические средства управления» (Астрахань, 2021, 2022),
- Съезд биофизиков России (Сочи, 2019, Краснодар, 2023),
- «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях» (Нижний Новгород, 2019, 2021),
- «Нелинейные дни в Саратове для молодых» (Саратов, 2021, 2023),
- «Математические методы в технологиях и технике» (Ярославль, 2022),
- «Нейроинформатика» (Долгопрудный, 2022),
- «Современная нейробиология: фундаментальные исследования и практические аспекты» (Уфа, 2022).

Гранты научных фондов. Исследования, вошедшие в данную диссертационную работу, были поддержаны следующими научными фондами:

- Российский научный фонд, проекты №14-12-00291 (исполнитель), №19-12-00201 (исполнитель), №19-72-10030 (основной исполнитель), №21-72-00015 (руководитель).
- Российский фонд фундаментальных исследований, проекты №13-02-00227 (исполнитель), №14-02-00492 (исполнитель), №16-34-00203 (исполнитель), №17-02-00307 (исполнитель), №19-02-00071 (исполнитель).
- Грант Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ, НШ-1726.2014.4 (исполнитель).
- Стипендия Президента РФ молодым учёным и аспирантам СП-3605.2018.4 (руководитель).

Публикации по теме исследования. Результаты диссертации опубликованы в 1 монографии, 23 статьях в рецензируемых журналах из списка ВАК, все из которых индексируются в базах данных Web of Science и/или Scopus (6 статей в журналах из группы Q1, 4 статьи — из группы Q2, 9 статей — из группы Q3 и 4 статьи — из группы Q4), 11 статьях в сборниках трудов конференций, индексируемых Web of Science и/или Scopus; также в ходе работы над диссертацией получены 6 свидетельств о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Личный вклад автора. Все излагаемые и защищаемые положения и результаты работы получены непосредственно автором либо под её руководством. Автор принимала участие в написании всех статей по теме диссертации и постановке задачи всех исследований. Автором диссертации были

разработаны алгоритмы программ для реализации предложенных в диссертации подходов и методик, получены свидетельства об официальной регистрации программ для ЭВМ: «Программа для математического моделирования эпилептиформной активности мозга с помощью биофизических осцилляторов» №2018661380, «Программа для расчёта функции взаимной информации по временным рядам методом ближайших соседей» №2019612411, «Программа для оценки связанности систем по их временным рядам с помощью энтропии переноса» №2019612589, «Программа, реализующая метод частной направленной когерентности, для оценки направленного взаимодействия в ансамблях колебательных систем» №2019612732, «Программа для расчёта старшего ляпуновского показателя по временному ряду с использованием вычислительных возможностей видеоускорителя» №2020614595, «Генерация эпилептиформной активности ансамблем иерархически связанных нейроосцилляторов» №2020612206.

Работы, посвящённые обработке экспериментальных биологических данных, были выполнены совместно с зарубежными и российскими коллегами-физиологами: Ж. ван Луйтелааром, К. ван Рейн, А. Люттйоханн, М. Перескисом, М. Шмык, Г.Д. Кузнецовой, Л.В. Виноградовой, Е.Ю. Ситниковой. Физиологами были предоставлены экспериментальные данные и сделана физиологическая интерпретация результатов математической обработки, полученных непосредственно автором, в том числе с помощью программных комплексов, написанных автором, на которые были получены свидетельства об официальной регистрации. Работы, посвящённые разработке методов обработки данных, прямому математическому и радиофизическому моделированию, были выполнены совместно с учениками автора: Т.М. Медведевой, А.А. Грищенко, А.Ю. Долининой, Н.М. Егоровым. Кроме них, вклад в работу в части консультирования по проведению радиофизического эксперимента внёс профессор В.И. Пономаренко.

Положения, выносимые на защиту:

1. Изменения силы и направления связанности между долями коры больших полушарий (лобной, височной, затылочной) и ядрами таламуса (ретикулярным, вентропостериальным медиальным, передним, задним) приводят к запуску пик-волновых разрядов — инициации приступа абсансной эпилепсии; содействуют поддержанию разряда, увеличивая его длительность; различные части таламокортикальной системы вовлекаются в синхронную эпилептиформную активность неодновременно; непосредственно после начала разряда наблюдается падение связанности между всеми исследованными парами отведений, затем имеет место однонаправленное увеличение воздействия со стороны ретикулярного ядра таламуса на соматосенсорную кору; процессы в связанности, ответственные за завершение разряда, не обнаруживаются.
2. Спектральный анализ и анализ связанности сигналов локальных по-

тенциалов мозга при приступах лимбической эпилепсии (лимбических разрядах) выявляет как минимум две стадии, первая из которых характеризуется падением связанности в лимбической и таламокортикальной системах мозга и относительно высокой основной частотой (15 Гц и выше) колебаний, а вторая — частичным восстановлением связанности и относительно низкой (порядка 2 Гц) основной частотой с большим числом высших гармоник в спектре.

3. Макромасштабные модели эпилептиформной активности, где каждая структура мозга или тип клеток представлены одним или несколькими дифференциальными уравнениями, позволяют адаптировать методы выявления связанности (задать их параметры: размерность вектора состояния, тип и количество нелинейных функций, дальность прогноза) для их дальнейшего применения к обработке экспериментальных данных, но не способны воспроизвести механизмы генерации эпилептиформной активности.
4. Представление пик-волновых разрядов (основное энцефалографическое проявление абсансной эпилепсии) как длинных переходных процессов вблизи точки седлоузловой бифуркации цикла (но не как движения на аттракторе) позволяет непротиворечивым образом учесть в математической модели совокупность научных фактов, полученных как на основе обработки экспериментальных данных, включая анализ связанности между областями мозга, так и путём феноменологического моделирования таламокортикальной системы мозга.
5. Радиофизическое моделирование с использованием собранных на твердотельных элементах модельных нейронов подтверждает структурную устойчивость (невырожденность) специфических динамических режимов (длительных квазирегулярных переходных процессов) в сетях нейроосцилляторов, моделирующих пик-волновые разряды в таламокортикальной системе мозга, в том числе устойчивость к неидентичности параметров элементов сети, неидеальности реализации нелинейных функций и функций связи, тепловым изменениям параметров во время эксперимента и изменениям в матрице связей от ансамбля к ансамблю.
6. При изменении числа элементов (модельных радиофизических генераторов-нейронов) в ансамбле и параметров запаздывания в связях между ними удаётся воспроизвести как ступенчатое, так и плавное изменение основной частоты колебаний, наблюдаемое на временных рядах локальных потенциалов мозга при лимбических эпилептических разрядах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения и библиографии. Общий объем диссертации составляет 318 страниц. Библиография включает 252 наименования цитируемой литературы и 41 научную публикацию по теме диссертации.

Содержание работы

Во Введении обоснована актуальность диссертационной работы, сформулирована цель и аргументирована научная новизна исследований, показана практическая значимость полученных результатов, представлены выносимые на защиту научные положения.

В первой главе описываются различные методы анализа связанности на основе построения эмпирических моделей, их преимущества и недостатки, а также рассказывается о модификациях этих методов, реализованных автором.

Так как перед автором стояла задача анализа нейрофизиологических данных, которые представляют собой нестационарные, сильно нелинейные сигналы систем, вероятнее всего, связанных нелинейными одно- и двунаправленными связями, то в первую очередь проводилось исследование и модификация метода причинности по Грейнджеру.

Основные достоинства метода:

- Метод способен определить направление связи даже в достаточно коротком временном окне в 1024 точки, что составляет примерно 8 характерных периодов. Однонаправленная, двунаправленная и отсутствующая связи различимы в большинстве случаев, хотя специфичность и особенно чувствительность метода часто ниже желаемых.
- Метод может быть применён в случае достаточно высокой синхронности колебаний подсистем даже во временном окне, в частности при индексе фазовой синхронизации $\Phi_{x,y} \approx 0.9$. При этом можно выявить, является ли синхронность результатом взаимодействия (двунаправленного или однонаправленного) либо случайного совпадения ритмов колебаний.
- Метод способен определить реальный момент изменения оператора эволюции, а не реагировать на изменение амплитуды и формы сигнала.
- Метод способен выявить причину изменения режима.

Основные недостатки метода:

- Чувствительность метода часто недостаточна при анализе сигналов сильно нелинейных систем (вероятно, из-за недостаточно полной аппроксимации нелинейности моделями).
- На границе режимов (при быстрых переходных процессах) наблюдается эффект ложного увеличения связанности.

В итоге переменный во времени метод причинности по Грейнджеру с использованием специально сконструированных моделей оказался работоспособен для очень коротких временных рядов длиной в 4–16 характерных периодов, что для реальных данных ЭЭГ означает необходимое для адекватного

анализа временное разрешение в 0.5–2 с. Результаты первой главы опубликованы в работах [A1-A4, A24, A25, A36-A39].

Во второй главе решается задача реконструкции по экспериментальным данным процессов изменений связанности, сопутствующих абсансным эпилептическим разрядам. В данной главе изучение ПВР проводилось по данным из трёх серий экспериментов с крысами генетической линии WAG/Rij.

Анализ связанности проводился переменным во времени адаптированным методом причинности по Грейнджеру. Для расчёта улучшения прогноза PI были использованы следующие параметры моделей: дальность прогноза $\tau = T/4$, лаг вложения $l = T/10$, размерности $D_s = 4$, $D_a = 1$, степень полинома $P = 2$, где $T \approx 1/8$ с — основной период колебаний во время разряда. Статистический анализ проводился с помощью двустороннего t-теста Стьюдента ($p < 0.05$). Для второй и третьей серии экспериментов для дополнительной верификации результатов, полученных с помощью причинности по Грейнджеру, рассчитывалась функция взаимной информации.

После детального изучения результатов обработки экспериментальных данных возникла гипотеза о существовании трёх различных процессов в динамике связей кортикальных и таламических структур: процесс, отвечающий только за инициацию разряда, процесс, отвечающий только за поддержание разряда, процесс, отвечающий только за прекращение разряда. Эти процессы не проявляются в сигналах, снимаемых с отдельных структур мозга, в том числе их сложно обнаружить визуально, поэтому предполагается, что они проявляются только во взаимодействии между различными структурами. При этом в некоторых парах отведений могут иметь место как отдельные процессы, так и разные их сочетания. Тогда динамику изменений причинности по Грейнджеру во время процесса инициации, поддержания и прекращения ПВР, можно представить в виде модели (рис. 1). Процесс инициации разряда — резкое кратковременное увеличение связанности между исследованными областями мозга до начала ПВР. Процесс, отвечающий за поддержание разряда, — резкое увеличение связанности в начале разряда и резкое падение связанности в конце разряда. Процесс прекращения разряда — либо завершение процесса поддержания разряда, либо самостоятельный процесс, выразившийся в резком кратковременном увеличении связанности в таламо-кортикальной системе перед окончанием разряда.

Процесс инициации разряда представляет собой постепенное повышение связанности между различными областями коры и таламуса, предшествующее началу разряда. Связанность возрастает всегда монотонно и достигает максимума непосредственно в момент начала приступа. В этом процессе активно участвуют все три слоя соматосенсорной коры и моторная кора (связанность между этими областями начинает возрастать раньше всего), а также затылочная кора, вентропостериальное медиальное, постериальное, антериальное и каудальная часть ретикулярного ядра таламуса. Ростральная часть ретикулярного ядра и гиппокамп участвуют только пассивно (связь на них

повышается, а в обратную сторону — нет).

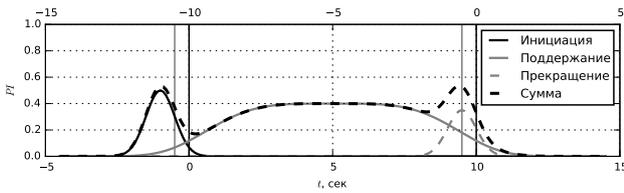


Рис. 1. Схема процессов инициации, поддержания и завершения разряда. Чёрная сплошная линия — процесс, отвечающий только за инициацию ПВР, серая сплошная линия — процесс, отвечающий только за поддержание ПВР, серая пунктирная линия — процесс, отвечающий только за прекращение ПВР, чёрная пунктирная линия — сумма всех трёх процессов.

ретикулярного ядра, а также взаимная связанность между пятым и шестым слоями соматосенсорной коры. Процесс поддержания развивается во времени, таким образом захватывая всё новые структуры мозга, в том числе 4-й слой соматосенсорной коры, антериальное, вентропостериальное медиальное и постериальное ядра таламуса.

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.

Таким образом, в результате обработки экспериментальных данных адаптированным методом причинности по Грейнджеру с верификацией полученных результатов функцией взаимной информации были обнаружены процессы инициации, поддержания и прекращения абсансных эпилептических разрядов. Результаты второй главы опубликованы в работах [A1, A5-A8, A26, A27].

В третьей главе решается задача реконструкции по экспериментальным данным процессов изменения связанности, сопутствующих лимбическим эпилептическим разрядам. В отличие от абсансной эпилепсии, для которой существуют генетические животные-модели, для лимбической эпилепсии есть только фармакологические модели. В данной серии экспериментов спонтанные приступы лимбической эпилепсии индуцировались хроническим введением препарата SLV326 — антагониста CB1-рецепторов.

Целью данной главы был анализ направления функциональной связанности между неокортексом, гиппокампом, таламусом и средним мозгом во время иктального периода таких спонтанных разрядов. Как и в первой главе, для достижения цели использовалась переменная во времени адаптированная

Процесс потери связанности начинается непосредственно после начала разряда и выражается в падении связанности между различными структурами мозга до фонового уровня и даже значимо ниже. Этот процесс не затрагивает связи от соматосенсорной коры в направлении каудальной части ретикулярного ядра, что обуславливает её ведущее место в последующем процессе поддержания таламокортикальной петли.

Процесс поддержания разряда начинается через 1.5–1.7 с после его инициации. Ключевую роль в этом процессе играет каудальная часть ре-

причинность по Грейнджеру. И вновь для дополнительной верификации результатов, полученных с помощью причинности по Грейнджеру, рассчитывалась функция взаимной информации. Также в первую очередь был проведён частотно-временной анализ полученных в эксперименте разрядов.

Полная схема всех изменений в сети представлена на рис. 2. В итоге основные результаты могут быть сформулированы следующим образом. В течение лимбических разрядов выделяются две стадии: высокочастотная (15–20 Гц), за которой следует низкочастотная (2 Гц). Примерно за 2 секунды до начала разряда происходит падение связанности во всех рассматриваемых парах каналов. Это падение продолжается в течение, по крайней мере, первых 10 с высокочастотной стадии. В течение всего разряда воздействие от лобной коры к гиппокампу остаётся сниженным. Для всех остальных пар каналов связь восстанавливается во время высокочастотной стадии с некоторым возрастанием во время переходных процессов. В постиктальный период все взаимодействия достаточно низкие по сравнению с фоновыми.

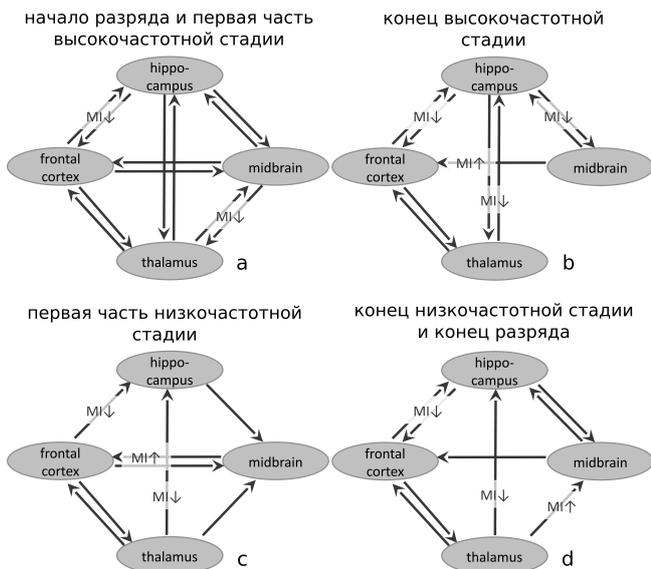


Рис. 2. Схемы значимых изменений связанности на разных стадиях разряда. Синие/красные стрелки показывают значимое снижение/увеличение улучшения прогноза PI_0 , значимые изменения в функции взаимной информации показаны рядом со стрелками знаками $MI \uparrow$ и $MI \downarrow$.

Также показано, что кортикоталамическая петля, лежащая в основе поддержания абсансных разрядов, демонстрирует падение в связанности в течение всего генерализованного лимбического разряда, что соответствует снижению таламокортикальной функциональной связности у пациентов с височной эпилепсией. С другой стороны, во время лимбических разрядов лобная кора воздействует на гиппокамп, который активно вовлекается в механизмы генера-

Снижение воздействия со стороны лобной коры на подкорковые структуры и увеличение воздействия со стороны подкорковых участков на неокортекс, описанные в ходе исследования генерализованных лимбических разрядов, согласуются с результатами визуализационных исследований как у эпилептических крыс, так и у пациентов с височной эпилепсией. Наши результаты показывают, что, несмотря на вовлечение лобной коры в экспрессию разрядов, она играет лишь пассивную роль, будучи управляемой подкорковыми структурами. Зато гиппокамп и средний мозг могут являться активаторами разрядов, а их взаимное возбуждающее взаимодействие во время лимбических разрядов может представлять собой петлю положительной обратной связи, приводящей к разрядам.

ции в отличие от абсансных разрядов, для которых наблюдалось падение связанности в кортико-гиппокампальных и кортикоталамических парах.

Таким образом, используя адаптированный метод причинности по Грейнджеру с верификацией полученных результатов функцией взаимной информации, удалось по временным рядам сигналов локальных потенциалов мозга, измеренных в таламусе, лобной коре, среднем мозге и гиппокампе крыс, выявить изменения в структуре взаимодействий (как усиления, так и ослабления) при развитии спонтанных лимбических судорог после хронического введения антагониста эндоканнабиноидных CB1 рецепторов SLV326. Частотно-временной анализ выявил двухфазную структуру спонтанных лимбических судорог с начальной высокочастотной фазой и последующей низкочастотной активностью, что частично подтверждается анализом связанности. Результаты третьей главы опубликованы в работах [A9, A10, A28].

В четвёртой главе предлагаются простейшие математические макромасштабные осцилляторные модели эпилептиформной активности. Они необходимы, чтобы понять зависимость результатов анализа связанности отдельных областей мозга методом причинности по Грейнджеру от выбранных временных параметров предсказательных математических моделей. Выбор подходящих параметров модели (параметризация) очень важен для успеха метода. Ошибочная параметризация может стать причиной ложных результатов: будут детектированы связи, которых в реальности нет (ошибка первого рода, плохая специфичность метода), или не будут обнаружены реально существующие связи (ошибка второго рода, плохая чувствительность метода).

Как было показано в²⁰, параметры, оптимальные для индивидуальной модели, не всегда являются оптимальными для метода грейнджеровской причинности. Поэтому метод нуждается в дополнительном тестировании, без чего выводы о наличии, направлении и изменении связанности оказываются ненадёжными. Тестировать метод причинности по Грейнджеру непосредственно на экспериментальных данных невозможно, поскольку для этого нужно знать реальную архитектуру связей (имеется в виду в первую очередь связанность с точки зрения физиологии и теории информации, поскольку связанность с точки зрения морфологии уже достаточно хорошо изучена). Поэтому для такого тестирования предлагается прибегать к моделям — эталонным системам, которые должны воспроизводить основные свойства экспериментальных сигналов, по крайней мере, те, которые существенны и учитываются при поиске связанности и при этом быть достаточно просты.

Были построены макромасштабные модели как абсансной, так и лимбической эпилептиформной активности.

Переход от фоновой активности к эпилептиформной и обратно можно сопоставить с рождением и разрушением колебательного цикла в результате бифуркации, например, бифуркации Андронова–Хопфа. При этом фоновые

²⁰ Корнилов М. В., Сысоев И. В. Влияние выбора структуры модели на работоспособность метода нелинейной причинности по Грейнджеру // Известия вузов. ПНД. 2013. Т. 21, № 2. С. 74–88.

колебания могут быть смоделированы как отклик системы на внешнее шумовое воздействие, которое также может быть использовано для моделирования отклонений от строго периодического поведения при эпилептиформной активности. Базовая модель теории колебаний, используемая для демонстрации бифуркации рождения предельного цикла, — осциллятор ван дер Поля. Однако теоретическое рассмотрение и численные эксперименты показали, что оригинальный осциллятор ван дер Поля не может демонстрировать переходов из состояния подпороговых колебаний, возбуждаемых шумом, в состояние сильно нелинейных релаксационных колебаний, обусловленных внешним воздействием $f(y)$. Для того, чтобы добиться этих переходов в модели, необходимо ввести воздействие параметрически — в качестве модуляции коэффициента нелинейности r . Чтобы хотя бы в некоторой степени передать характер колебаний пик-волна, сочетающих быстрые и медленные движения и имеющих несимметричный профиль, был использован потенциал Тоды, так что итоговая система для моделирования динамики отдельного отведения приняла вид:

$$\frac{d^2x}{dt^2} - (r(t) - x^4 + k(t)y^2) \frac{dx}{dt} + 1 - e^{-x} = \xi(t), \quad (1)$$

где $k(t)$ — изменяющийся во времени коэффициент связи, $r(t)$ — параметры нелинейности, равные: $r_1 = -0.08$, $r_2 = -0.14$, $\xi(t)$ — шум. Систему (1) можно назвать осциллятором с жёстким возбуждением и потенциалом Тоды (далее сокращённо «с ж/в — Тоды»).

В системе (1) переход от подпороговых, возбуждаемых шумом колебаний к высокоамплитудным сильно нелинейным может быть осуществлён двумя способами: за счёт значительного увеличения коэффициента связи при невысоких по модулю отрицательных значениях r (например $r = -0.1$) или за счёт увеличения параметра нелинейности до больших положительных значений ($r = 1$ и более) при сохранении слабой связанности осцилляторов. При этом временные ряды высокоамплитудных колебаний, полученных обоими способами, оказываются визуально неотличимыми.

В качестве второй эталонной системы был выбран известный осциллятор Рёсслера. Добиться роста амплитуды колебаний в системе Рёсслера можно за счёт вариации параметра c , поэтому внешнее воздействие разумно вводить как его модуляцию:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -x_2 - x_3, \\ \dot{x}_2 &= x_1 + ax_2, \\ \dot{x}_3 &= b - x_3(c(t) - x_1 - 2.5k(t)y_3) + \xi(t), \end{aligned} \quad (2)$$

где y_3 — третья координата воздействующей системы, $a_i = 0.2$, $b_1 = 0.15$, $b_2 = 0.2$, $c_1 = 2.6$, $c_2 = 2.8$ в режиме низкоамплитудных колебаний. Осуществление связи через координату y_3 удобно, поскольку значение этой координаты всегда положительны, в результате коэффициент c смещается всегда

в одну и ту же сторону. Коэффициент 2.5 перед коэффициентом связи k был введён, чтобы изменения k в эталонных осцилляторах обоих типов: (1) и (2) на равную величину приводили бы к примерно равному эффекту с точки зрения увеличения или уменьшения амплитуды колебаний.

В итоге были построены две простые математические модели, способные качественно воспроизводить свойства экспериментальных внутричерепных ЭЭГ крыс — генетических моделей абсансной эпилепсии. Модели способны демонстрировать два различных режима колебаний. Первый представляет собою низкоамплитудные колебания со сложным спектром, сходные с фоновой динамикой. Второй — высокоамплитудные колебания с явным пиком в спектре и наличием кратных гармоник (у одной из моделей). Модели способны переключаться из одного состояния в другое за счёт изменения в силе связи.

Кроме того, модели могут переключаться между режимами не только за счёт изменения в связанности, но и за счёт изменения одного из внутренних параметров подсистем. Смоделировав два различных способа переключения, можно выяснить, способен ли тот или иной метод выявить причину изменения режима. Одна из моделей демонстрирует затягивание потери устойчивости: явление, когда изменение формы и амплитуды сигнала, а также его спектральных характеристик может существенно (на десятки периодов колебаний) запаздывать по отношению к изменению оператора эволюции или силы связи. Таким образом можно проверить, способен ли тот или иной подход выявить истинный момент изменения оператора эволюции (или силы связи), либо он только реагирует на изменение амплитуды и формы колебаний.

Сопоставление результатов анализа экспериментальных данных с результатами анализа временных рядов предложенных моделей даёт возможность интерпретировать экспериментальные результаты следующим образом. Метод верно выявляет начало изменения связанности для модельных систем при затягивании потери устойчивости. Следовательно, изменение связанности (её существенное возрастание), выявленное в преиктальной фазе, когда динамика в целом ещё похожа на фоновую (до первого спайка), следует считать достоверным. Таким образом, можно сформулировать гипотезу, что возникновение разряда не происходит внезапно, а имеет место переходной процесс между одним состоянием, характерным для фоновой активности, уже потерявшим устойчивость, и другим состоянием, характерным для эпилептиформной активности, ещё не установившимся. Напротив, обнаружить какие-либо разрешённые во времени механизмы завершения разряда на основании имеющихся данных пока невозможно. Метод в целом верно диагностирует увеличение связанности во время разряда. При этом выявленные у модельных систем вариации уровня связанности во время разряда являются ложными и обусловлены локальными особенностями конкретных реализаций. Таким образом, аналогичные вариации уровня связанности во время разряда, обнаруженные по экспериментальным данным, следует пока счи-

тать незначимыми. Метод может показывать значимое уменьшение связи во время разряда по сравнению с фоном, когда в действительности связь не меняется. Аналогичное уменьшение связанности отмечено в ряде пар отведений при анализе экспериментальных данных. Следовательно, такое уменьшение связанности следует трактовать как ложное и считать, что связь значимо не отличается от фонового уровня.

Таким образом, простейшие математические макромасштабные модели оказались полезны для анализа эффективности определения направленной связанности методом причинности по Грейнджеру. Сопоставление результатов, полученных в ходе анализа экспериментальных и модельных сигналов, с одной стороны, выявляет ряд артефактов метода, а с другой — доказывает его эффективность для исследования механизмов абсансной и лимбической эпилепсии. Результаты четвёртой главы опубликованы в работах [A11-A14, A40].

В пятой главе предлагаются более сложные математические мезомасштабные сетевые модели эпилептиформной активности. Целью данной главы является построение модели, которая будет воспроизводить экспериментально наблюдаемые характеристики ПВР, опираясь в основном на свойства иерархически организованной сети (осцилляторы собраны в группы, соответствующие структурам мозга, имеющим отношение к эпилепсии) большого числа осцилляторов. Каждый осциллятор моделирует группу близко расположенных и сходных по параметрам нейронов, причём эта группа меньше любого ядра таламуса или слоя соматосенсорной коры.

Изначально была предложена упрощённая стохастическая мезомасштабная модель (СММ), а затем улучшенная динамическая мезомасштабная модель (ДММ) таламокортикальной сети мозга. Для обеих моделей в качестве отдельного узла сети были использованы осцилляторы ФитцХью–Нагумо.

СММ состояла из двух уровней (рис. 3). Первый (верхний) уровень состоял из трёх частей: входной слой, представленный тройничным нервом, вторая часть — группа таламических нейронов (не разделённая на возбуждающую и тормозящую популяции, поэтому нельзя сказать, какое конкретно ядро таламуса моделируется этой структурой), третья часть — соматосенсорная кора. Второй (нижний) уровень — это уровень отдельных нейронов, принадлежащих к одной из трёх моделируемых структур. Каждый нейрон может быть связан с другими нейронами в модели по следующему правилу: тройничный нерв (внешний вход) влияет на нейроны таламуса; таламические нейроны влияют на нейроны соматосенсорной коры; корковые нейроны влияют на другие нейроны соматосенсорной коры и нейроны таламуса. Использовалось 32 периферических, 60 таламических и 80 корковых нейронов (всего 172).

Предложенная стохастическая мезомасштабная модель показывает, что переход к патологическому поведению возможен благодаря именно особенностям сетевой организации большого числа индивидуально взаимодействующих

щих узлов.

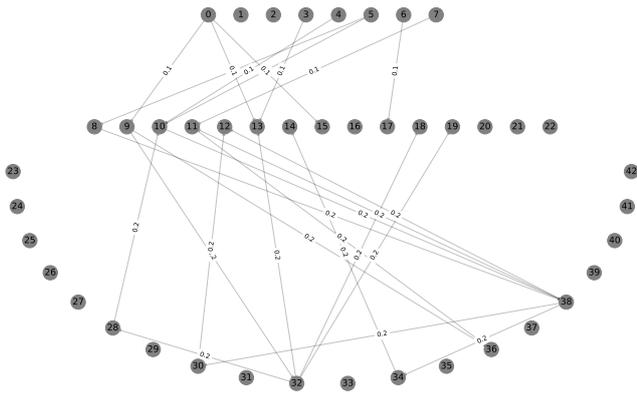


Рис. 3. Архитектура связей для стохастической мезомасштабной модели. Различные уровни показывают различные структуры нейронов: верхний — периферические, средний — таламические нейроны, нижний — нейроны неокортекса. Направленная связь показана в виде линий; стрелка на конце линии обозначает направление связи.

способной воспроизводить большинство эффектов (как в отношении характеристик ПВР, так и переходных эффектов от нормальной активности к ПВР и обратно) благодаря организации сети, а не индивидуальным свойствам узлов.

Архитектура связей модели была получена из работ^{8,9} (рис. 4). В соответствии с принципами, по которым строятся мезомасштабные модели, каждый отдельный нейрон моделирует собой группу близких нейронов: PY — кортикальные пирамидные нейроны, IN — кортикальные интернейроны, TC — таламокортикальные нейроны и RE — ретикулярные нейроны. Кроме того, чтобы иметь возможность сравнивать результаты модели с экспериментальными данными, эти части также рассматриваются как SI (первичная соматосенсорная кора, PY и IN вместе), VPM (медиальное вентропостериальное ядро таламуса, TC) и RTN (ретикулярное таламическое ядро, RE). Тройничный нерв (NT), иннервирующий вибриссы (у крыс) и лобную область лица (у пациентов), рассматривается как внешний вход в модель.

Основные отличия ДММ от СММ и других моделей, описанных в литературе, заключаются в следующем. Модель состоит из относительно большого количества узлов (500) в отличие от макроскопических моделей (моделей нейронных популяций)^{8,9}, где рассматривалось только 4 узла, соответствующих типам клеток. Это привело к значительно большей сложности модели (1000 уравнений) по сравнению с⁸, где использовалось 23 уравнения, и⁹ с 4 уравнениями. Эти 500 узлов-клеток были структурированы аналогично сетевой модели аритмии¹⁴ и организованы в 5 отделов, моделирующих два таламических ядра (VPM и RTN), два типа клеток коры (пирамиды и интернейроны)

Модель также воспроизводит основные особенности перехода от нормальной активности к эпилептиформной и обратно: увеличение амплитуды колебаний во время ПВР; появление основной частоты (около 8 Гц для крыс-моделей) и её высших гармоник (одновременно колебания становятся более нелинейными); почти внезапное переключение от нормальной к патологической активности и наоборот; синхронизацию как между отдельными клетками, так и между крупными структурами (областями соматосенсорной коры и ядрами таламуса); способность генерировать сцепленные разряды.

ДММ развивает идеи СММ — построение мезомасштабной модели,

и внешний вход (тройничный нерв). Четыре отдела за исключением внешнего входа были разделены на две части: фокус и окружающие области, в то время как в²¹ модельные клетки были разделены только на два отдела (таламус и кору). Тормозные и возбуждающие связи рассматривались как и в работе⁸ при том что в СММ наличие тормозных связей не учитывалось. Небольшие временные задержки в связи были введены в модель, поскольку проводимость аксона занимает конечное время, поэтому модель должна рассматриваться как система дифференциальных уравнений с запаздыванием, имеющая формально бесконечное число степеней свободы.

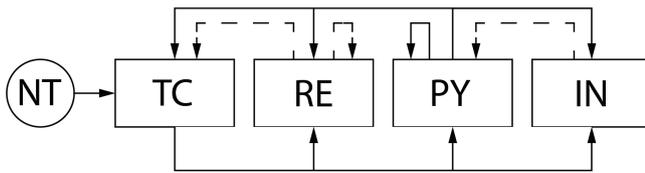


Рис. 4. Архитектура связей для динамической мезомасштабной модели. Сплошные линии – положительные связи, штриховые линии – отрицательные связи. PY – кортикальные пирамидные нейроны, IN – кортикальные интернейроны, TC – таламокортикальные нейроны и RE – ретикулярные нейроны, TC – тройничный нерв.

соответствии с экспериментальными данными²². Некоторые аналогичные результаты уже были продемонстрированы с использованием макромасштабной модели судорог гиппокампа²³. Однако успешность работы Mina стала возможна в значительной степени из-за того, что гиппокампальные судороги носят очаговый характер и изначально не генерализуются в отличие от абсансных разрядов. Три различных описанных в литературе механизма возникновения разрядов были воспроизведены в модели: 1) коротким увеличением внутрикортикальных связей, 2) в результате прихода последовательности импульсов от внешнего входа (тройничного нерва) и 3) низкочастотной стимуляцией. Все эти механизмы являются сетевыми механизмами, основанными на относительно небольших по амплитуде и коротких во времени воздействиях или изменениях проводимости только между небольшим количеством нейронов в пределах фокальной области. Никаких изменений параметров отдельных узлов или архитектуры связей не требовалось. Большинство известных моделей, включая модели^{8,9}, рассматривали фоновую динамику и ПВР как два

Эти изменения в структуре модели привели к ряду новых эффектов. Модель является динамической системой, добавление шума больше не требуется, и все эффекты стали воспроизводимыми. В частности, это дало возможность исследовать механизмы прекращения разрядов с помощью высокочастотной стимуляции, так как теперь было известно, как развиваются ПВР без стимуляции. Модель корректно имитирует завершение ПВР после высокочастотной односекундной стимуляции коры в

²¹ Wilson M. T., Robinson P. A., O'Neill B., Steyn-Ross D. A. Complementarity of Spike- and Rate-Based Dynamics of Neural Systems // PLoS Computational Biology. 2012. Vol. 8, no. 6. e1002560.

²² van Heukelum S., Kelderhuis J., Janssen P., van Luijtelaar G., Lüttjohann A. Timing of high-frequency cortical stimulation in a genetic absence model // Neuroscience. 2016. Vol. 324. P. 191–201.

²³ Mina F., Modolo J., Recher F., Dieuset G., Biraben A., Wendling P. Model-guided control of hippocampal discharges by local direct current stimulation // Scientific Reports. 2017. Vol. 7. P. 1708.

сосуществующих аттрактора, причём переключение между ними было возможно из-за шума. Эпилепсия как многогранный феномен рассматривалась и обсуждалась на основе моделирования экспериментальных данных в недавнем обзоре²⁴. В предложенной модели ПВР можно рассматривать не как аттрактор, а как длительный переходный процесс (из-за размерности системы это невозможно доказать непосредственно). Тем не менее для редуцированных моделей только для эпилептической подсети, имеющих в 10 раз меньше клеток, возникновение длинных переходных процессов вблизи бифуркации, приводящей к возникновению колебательного режима (вероятнее всего, седло-узловой бифуркации цикла), было исследовано автором численно. Завершение ПВР является одновременно и детерминированным, поскольку при точном задании начальных условий динамика повторяется в точности, и спонтанным, так как небольшие отклонения в начальных условиях ведут к значимым изменениям в длительности разряда, а в некоторых случаях препятствуют его возникновению. Данное свойство не рассматривается как недостаток модели, поскольку в динамических системах очень большой размерности, таких как предложенная, было обнаружено много долгоживущих переходных явлений, включая химеры²⁵ и гетероклинические орбиты^{26,27}, они, в частности, были обнаружены и в моделях нейронных сетей. Модельные временные ряды локальных потенциалов поля и отдельных клеток были сопоставлены с экспериментальными, в то время как в моделях нейронных популяций можно сравнивать только локальные потенциалы поля. Воспроизведены все основные временные, амплитудные и частотные свойства ПВР и фоновой динамики. Это можно увидеть при сравнении модельных рядов и спектров с экспериментальными записями из наиболее часто используемых животных-моделей абсансной эпилепсии — крыс линий WAG/Rij и GAERS.

В модель был добавлен дополнительный процесс поддержания разряда, описанный в главе 2, чтобы получить среднюю длину разряда, близкую к длине, показанной в экспериментах. Этот подход позволил получить распределение вероятностей длин ПВР, весьма близкое к известному в литературе для крыс WAG/Rij.

Важность задержки в связи (времени, необходимого для распространения сигнала) для генерации ПВР ещё не совсем ясна. Предлагаемые модели: и стохастическая, и динамическая работают только при наличии небольшой задержки в связях (5–15 мс). Несомненно, в реальном мозге также существу-

²⁴ Kalitzin S., Petkov G., Suffczynski P., Grigorovsky V., Bardakjian B., Lopes da Silva F. Epilepsy as a manifestation of a multistate network of oscillatory systems // *Neurobiology of Disease*. 2019. Vol. 130. P. 104488.

²⁵ Majhi S., Bera B. K., Ghosh D., Perc M. Chimera states in neuronal networks: A review // *Physics of Life Reviews*. 2019. Vol. 28. P. 100–121.

²⁶ Afraimovich V. S., Rabinovich M. I., Varona P. Heteroclinic Contours In Neural Ensembles And The Winnerless Competition Principle // *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 2004. Vol. 14, no. 04. P. 1195–1208.

²⁷ Rabinovich M. I., Huerta R., Varona P., Afraimovich V. S. Transient cognitive dynamics, metastability, and decision making // *PLoS Computational Biology*. 2008. Vol. 4. e1000072.

ют задержки между структурами, вызванные, в первую очередь, передачей сигнала через химические синапсы и временем распространения по аксону (реальная задержка может быть меньше). Но неясно, какое влияние такая задержка может иметь на генерацию ПВР. Численные эксперименты с меньшими по числу нейронов динамическими моделями (в 10 раз меньше нейронов каждого типа), построенными только для эпилептической подсети, показывают, что отказаться от задержки в связи в таких малых моделях можно, но длительность разряда сильно уменьшается, что может быть обусловлено как слишком сильным упрощением модели, так и отсутствием запаздывания.

В итоге были созданы математические мезомасштабные модели абсансных разрядов, воспроизводящие основные характеристики реальных экспериментальных сигналов и механизмы перехода от нормальной к эпилептической активности и обратно, обнаруженные в главе 2. Результаты пятой главы опубликованы в работах [A2, A15-A18, A29-A32, A41].

В шестой главе описывается радиофизическая мезомасштабная сетевая модель абсансной эпилептиформной активности. Построение моделей в виде радиофизических схем представляет собой следующий важный этап на пути апробации соображений и выводов, заложенных в ранее построенные математические модели. В первую очередь, таким образом можно проверить грубость модельных представлений: не является ли модельное поведение «хрупким», существующим только в малой, почти вырожденной, недоступной в эксперименте области параметров, устойчиво ли оно к шумам, неидентичности и неидеальности элементов.

Целью данной главы была реализация иерархически организованной сетевой модели части таламокортикальной сети мозга, ответственной за абсансные приступы (эпилептической подсети), в виде имитационной и натурной радиофизической установки. Такая установка создана впервые.

Модель представляла собой сеть из 14 радиотехнических упрощённых нейронов ФитцХью-Нагумо, связанных линейными связями. Сеть была организована в соответствии с современными знаниями о таламокортикальной системе головного мозга. Модель способна генерировать длительные квазирегулярные переходные процессы в ответ на короткие (3-4 импульса) сигналы, поступающие с внешнего входа — электронного нейрона, моделирующего тройничный нерв (рис. 5). Эти переходные процессы похожи на реальные пик-волновые разряды у людей и генетических моделей-животных (крысы штаммов WAG/Rij и GAERS). В частности, наша схема воспроизводит следующие характеристики реальных пик-волновых разрядов. Инициация из-за внешнего воздействия; самопрекращение без какого-либо управляющего сигнала или изменения параметра, как это было предложено в главе 2 на основе результатов анализа связи экспериментальных локальных потенциалов мозга; сильно нелинейные колебания, причём вторая гармоника близка к первой

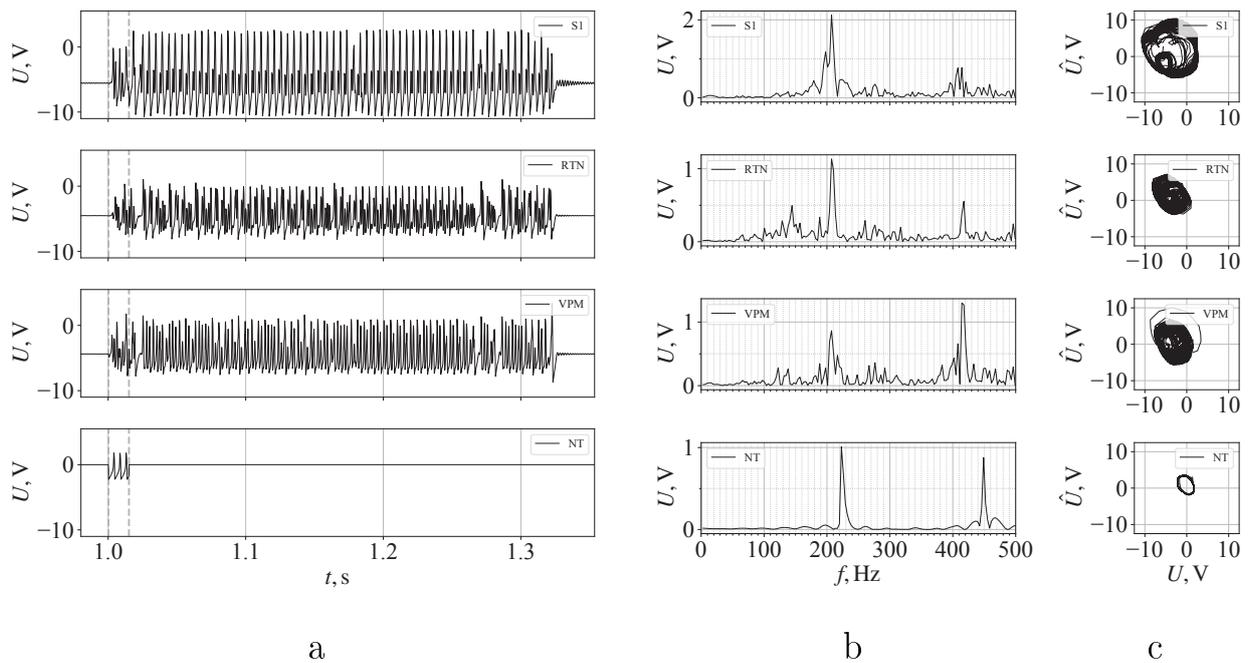


Рис. 5. а — временные ряды; б — амплитудные спектры; с — фазовые портреты интегральных сигналов для каждой моделируемой структуры (сверху вниз на каждом фрагменте): первичная соматосенсорная кора (SI), которая включает PY и IN клетки; ретикулярное ядро таламуса (RTN), которое включает RE клетки; вентропостериальное медиальное ядро таламуса (VPM), которое включает TC клетки; тройничный нерв (NT). Серая пунктирная вертикальная линия показывает начало и конец внешнего воздействия.

по амплитуде, как это имеет место для реальных пик-волновых разрядов²⁸; близкие к регулярным, но не полностью регулярные, синхронные колебания различных нейронов как в коре головного мозга, так и в таламусе, причём колебания коры являются большими и более синхронизированными, как это неоднократно упоминалось в литературе для различных моделей на животных^{29,30,31}; длительность, рассчитанная в количестве колебаний на разряд, аналогична экспериментально измеренной для людей и животных; вариабельность продолжительности разрядов для одной и той же модели (индивидуальная изменчивость), которая не может быть воспроизведена в математической модели, если не применяется шум; популяционная вариабельность, т.е. различное распределение переходных процессов по длине для разных матриц связности, составленных с незначительной перестройкой связей и постоянным числом связей, как это имеет место для генетических моделей.

²⁸ van Luijteleaer E. L., Coenen A. M. Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats // *Neuroscience Letters*. 1986. Vol. 70. P. 393–397.

²⁹ Coenen A. M. L., van Luijteleaer E. L. J. M. Genetic Animal Models for Absence Epilepsy: A Review of the WAG/Rij Strain of Rats // *Behavioral Genetics*. 2003. Vol. 33, no. 6. P. 635–655.

³⁰ Marescaux C., Vergnes M., Depaulis A. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg – a review // *Journal of Neural Transmission (Supplementum)*. 1992. Vol. 35. P. 37–69.

³¹ Russo E. [et al.]. Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016. Vol. 71. P. 388–408.

С точки зрения нелинейной динамики модель обеспечивает новый и многообещающий тип поведения — длительные регулярные переходные процессы. 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. С точки зрения анализа сигналов предлагаемая система может быть очень полезна для тестирования подходов к обнаружению связности на предмет специфичности и чувствительности, поскольку она обеспечивает процедуру измерения и несовершенства отдельных узлов гораздо ближе к биологическому эксперименту, чем в любом вычислительном исследовании, но позволяет устанавливать соединения вручную, что невозможно в клеточной биологии.

В качестве ограничения необходимо отметить, что предлагаемая модель предназначена только для эпилептической подсети таламокортикальной системы, т.е. она не вызывает нормальной активности. Нормальная динамика также может быть реализована, если значительно увеличить количество генераторов. Масштабирование наблюдаемой динамики за счёт увеличения числа генераторов в установке также не было продемонстрировано, хотя в математических моделях и в SPICE-эмуляторе это уже было сделано. В эксперименте это требует кропотливой работы, потому что приходится конструировать больше генераторов и внедрять более сложную, но все ещё надёжную схему соединения.

В результате была создана радиофизическая модель, способная генерировать эпилептиформную активность абсансного типа. Результаты шестой главы опубликованы в работах [A19-A21, A33, A34].

В седьмой главе описывается радиофизическая мезомасштабная сетевая модель лимбической эпилептиформной активности. Для реализации радиофизической модели абсансной эпилептиформной активности использовались упрощённые нейроны ФитцХью–Нагумо, связанные линейной связью. Но в упрощённой модели ФитцХью–Нагумо невозможны тормозные связи: связь с любым знаком будет возбуждающей, просто в разной степени, поэтому связи с $k < 0$ называли отрицательными, а с $k > 0$ — положительными. Чтобы исправить этот недостаток, при реализации радиофизической модели лимбической эпилептиформной активности была реализована схема полного нейрона ФитцХью–Нагумо с двумя бифуркационными параметрами и радиотехническая схема химического синапса, математически представляющего собой сигмоидную функцию. Сочетание этих двух нововведений минимально необходимо, чтобы моделировать возбуждающие и тормозные связи.

В данной главе в очень упрощённом виде воспроизводится функционирование поля CA1 гиппокампа после получения возбуждающего сигнала из третьего слоя энторинальной коры и при увеличении количества связей внут-

ри гиппокампа. Внешний вход (пирамидный нейрон энторинальной коры) находится в колебательном режиме, гиппокампаальные нейроны находятся в подпороговом режиме. Рассматривались два сценария: первый, когда генерирующее кольцо составлено только из возбуждающих нейронов — пирамид, и второй, когда внутри кольца в разных местах могут оказаться два интернейрона, в том числе два подряд.

Когда нейроны замыкаются в кольцо, между ними возникает связь с задержкой по времени, соответствующей в реальном биологическом нейроне задержке в химическом синапсе, обусловленной конечными временами, необходимыми для ионного транспорта через синапс. Затем на один из нейронов кольца подаётся кратковременное воздействие с частотой колебаний примерно $f_{\text{EntC}} = 242$ Гц. Такая частота внешнего воздействия соответствует минимально возможной частоте автоколебаний нейрона. После подачи внешнего воздействия каждый отдельный узел сети начинает генерировать периодические нелинейные колебания. Эти колебания являются результатом сетевой организации, их появление и частота определяются числом узлов в кольце, временем запаздывания в связи и собственными инерционными свойствами отдельных нейронов.

На рис. 6 показана зависимость основной частоты f колебаний нейронов в цепи от количества элементов в кольце D и от времени запаздывания τ . Рис. 6 а построен для случая, когда все нейроны в кольце возбуждающие. Видно, что чем больше запаздывание в связи, тем меньшее количество нейронов необходимо для того, чтобы во всём кольце начались колебания. 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. Можно видеть, что вначале возникают колебания на частоте около 230 Гц, и далее, по мере увеличения количества нейронов, частота падает вплоть до примерно 140 Гц. Потом при добавлении ещё одного нейрона происходит резкий скачок и основная частота колебаний вновь становится около 225 Гц, что соответствует удвоенной частоте для данного числа элементов: по сети движутся одновременно два импульса, находящиеся в противофазе на расстоянии в половину числа элементов друг от друга. Рис. 6 б построен для случая, когда в кольцо добавлены два интернейрона. Здесь уже нет плавных зависимостей f от τ и D . Тем не менее сама по себе возможность генерации даже при наличии в кольце двух интернейронов (их количество в гиппокампе примерно в 10 раз меньше, чем пирамид) показывает принципиальную структурную устойчивость предложенной схемы.

В данной главе нам удалось создать схему радиотехнического кольцевого генератора, построенного по принципам организации лимбической системы млекопитающих, состоящего всего из нескольких модельных радиотехнических нейронов и радиотехнических синапсов в виде фильтров, реализующих запаздывание. Ключевая особенность генератора в том, что его частоту мож-

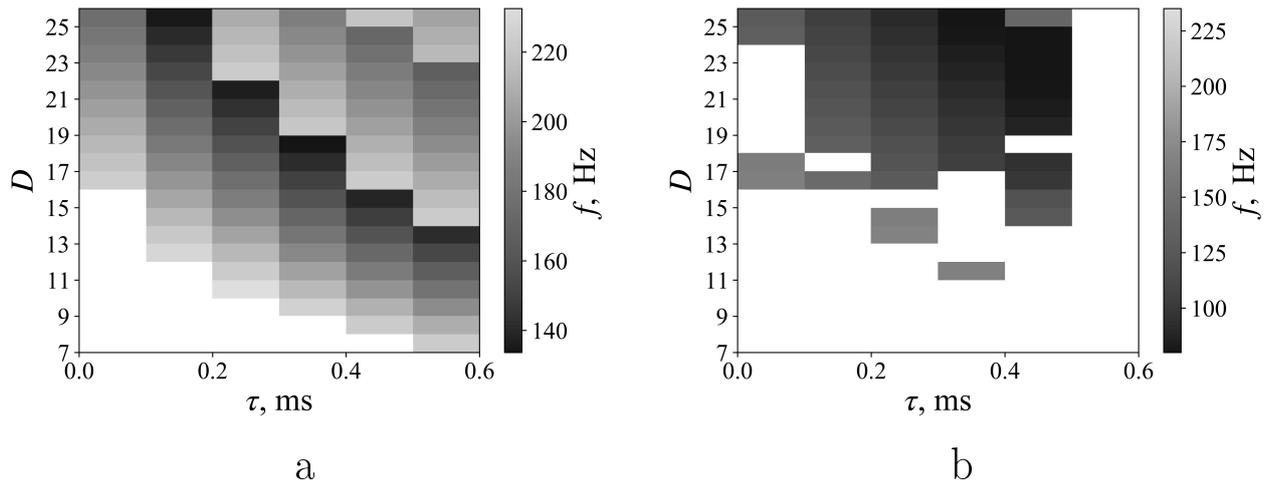


Рис. 6. Зависимость основной частоты колебаний в цепи от количества элементов в кольце D и от времени запаздывания τ . Частота внешнего воздействия $f_{\text{EntC}} = 242$ Гц. Цветом обозначена частота колебаний, возникающих в кольце. Белый цвет соответствует отсутствию колебаний. а — кольцо состоит только из возбуждающих пирамидных нейронов, б — в кольцо включены два тормозных интернейрона.

но перестраивать тремя способами: за счёт изменения времени запаздывания (доступна плавная перестройка в широком 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). Полученный генератор моделирует возможные механизмы формирования основной частоты патологической активности в гиппокампе при фокальной лимбической эпилепсии. Важно, что с биологической точки зрения схема оказалась структурно стабильна: включение в кольцо вместо возбуждающих пирамид одного и даже двух интернейронов, подавляющих активность следующего нейрона, уменьшает область генерации в пространстве параметров (D, τ) — число нейронов, время запаздывания, — но не ликвидирует её полностью. Это существенно повышает биологическую релевантность модели, поскольку значительно увеличивает вероятность образования такой кольцевой структуры на практике. При этом реализуются более низкочастотные режимы, что дополнительно увеличивает разнообразие типов колебательной активности, присущих генератору.

Основная цель работы состояла именно в моделировании биологического объекта — ритмоводителя лимбической эпилепсии. Тем не менее, построенный генератор, вероятно, может быть использован независимо как источник разночастотных периодических импульсных сигналов.

В результате была создана радиофизическая модель очага лимбической эпилептиформной активности. Результаты седьмой главы опубликованы в работах [A22, A23, A35].

В Заключение сформулированы основные результаты работы:

1. Предложены адаптированные эмпирические математические модели, реконструированные по экспериментальным данным, содержащим абсансные и лимбические эпилептические разряды. Разработанные модели оказались способны выявить изменения в связанности, которые не удавалось обнаружить с помощью неспециализированных линейных подходов, а также используя методы теории информации, в том числе функцию взаимной информации и энтропию переноса. В частности, удалось обнаружить эффект падения связанности после начала разряда и механизм поддержания разряда, которые ранее не диагностировались.
2. Разработаны макромасштабные модели, воспроизводящие ряд особенностей, присущих экспериментальным временным рядам локальных потенциалов мозга. Эти модели построены на основе классических автоколебательных систем: осцилляторов ван дер Поля с потенциалом Тоды, системы Рёсслера, а также используя классические модели нейронов ФитцХью–Нагумо и Хиндмарш–Роуз. Такие математические модели оказались очень полезны для тестирования методов оценки связанности. Именно подбор параметров эмпирических моделей, используемых для причинности по Грейнджеру, на основе анализа чувствительности и специфичности метода при реконструкции связанности между составляющими макромасштабные модели осцилляторами позволил в дальнейшем получить новые, существенно более подробные результаты об эволюции связей в мозге при переходе от нормальной к эпилептиформной активности и обратно.
3. Разработаны мезомасштабные модели таламокортикальной и лимбической систем мозга. В первую очередь их разработка нацеливалась на воспроизведение свойств патологической активности, но несколько построенных моделей, например, динамическая мезомасштабная модель абсансов, оказались способны достаточно адекватно воспроизводить и преиктальную / постиктальную динамику, поскольку без этого невозможно было воспроизвести в модели сопутствующие началу и окончанию разряда изменения связанности, обнаруженные при анализе экспериментальных данных. В моделях были реализованы различные механизмы переключения между нормальной и эпилептиформной активностью: как за счёт переключения между аттракторами в модели, так и за счёт длинного переходного процесса. Такой подход позволил впервые для моделей такого рода проверить масштабируемость модели.
4. В SPICE-симуляторе разработаны имитационные модели эпилептиформной активности. Имитационное моделирование преследовало две цели. Во-первых, с его помощью можно сделать разводку платы для последующего натурального моделирования. Во-вторых, оно позволяет отследить часть эффектов, присущих модели «в железе». В построенных имитационных моделях удалось воспроизвести все основные режимы, ранее полученные в редуцированных математических моделях, как для эпилеп-

тической таламокортикальной подсети при абсансной эпилепсии, так и для генератора ритма лимбической эпилепсии. При этом дополнительно было исследовано влияние на динамику неидентичности элементов сети.

5. На основании математических и имитационных моделей были построены радиофизические модели эпилептиформной активности. Для абсансных разрядов были созданы восемь отличающихся деталями организации связей моделей из 14 радиофизических нейронов. Исследование режимов в данной сети показало, что в ней могут существовать длинные квазирегулярные переходные процессы, существенно превышающие те, что наблюдаются в математических моделях аналогичного размера. Большая длина наблюдаемых переходных режимов может иметь два объяснения. Во-первых, общая сложность и размерность системы оказывается всё же существенно выше, чем в математической модели, поскольку использованные полупроводниковые элементы лишь приближённо описываются использованными эквивалентными схемами. Большая размерность автоматически означает возможность существования более сложных многообразий и более разветвлённых их границ. Поскольку искомая динамика имеет место при предбифуркационном значении параметра, это значит, что сильно увеличивается область сгущения фазовых траекторий в многомерном пространстве. Во-вторых, из-за тепловых эффектов параметры модели могут немного меняться в процессе работы, что может приводить к переходам через бифуркационное значение туда-сюда, выражаясь на практике в виде длинного переходного процесса. В итоге в натуральных радиофизических моделях удалось реализовать все заложенные при математическом моделировании идеи, что подтверждает структурную грубость и устойчивость построенных моделей.

Публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, индексируемых в международных базах данных Web of Science и SCOPUS

- A1. *Сысоева М. В., Ситникова Е. Ю., Сысоев И. В.* Таламо-кортикальные механизмы инициации, поддержания и прекращения пик-волновых разрядов у крыс WAG/Rij // Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова. — 2016. — Т. 66, № 1. — С. 103–112. — DOI: [10.7868/S0044467716010123](https://doi.org/10.7868/S0044467716010123).
- A2. *Астахова Д. И., Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Влияние нелинейности на оценки связанности осцилляторов методом частной направлен-

ной когерентности // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. — 2019. — Т. 27, № 6. — С. 8–24. — DOI: [10.18500/0869-6632-2019-27-6-8-24](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2019-27-6-8-24).

- A3. *Грищенко А. А., Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Определение основного временного масштаба эволюции информационных свойств сигнала локальных потенциалов мозга при абсансной эпилепсии // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. — 2020. — Т. 28, № 1. — С. 98–110. — DOI: [10.18500/0869-6632-2020-28-1-98-110](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2020-28-1-98-110).
- A4. *Grishchenko A. A., Sysoeva M. V., Medvedeva T. M., van Rijn C. M., Bezruchko B. P., Sysoev I. V.* Comparison of approaches to directed 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](https://doi.org/10.35470/2226-4116-2020-9-2-86-97).
- A5. *Sysoeva M. V., Lüttjohann A., van Luijtelaar G., Sysoev I. V.* Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges // Neuroscience. — 2016. — Vol. 314. — P. 75–89. — DOI: [10.1016/j.neuroscience.2015.11.044](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.044).
- A6. *Sysoeva M. V., Vinogradova L. V., Kuznetsova G. D., Sysoev I. V., van Rijn C. M.* Changes in cortico-cortical and cortico-hippocampal network during absence seizures in WAG/Rij rats revealed with time varying Granger causality // Epilepsy & Behavior. — 2016. — Vol. 64. — P. 44–50. — DOI: [10.1016/j.yebeh.2016.08.009](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.08.009).
- A7. *Smyk M. K., Sysoev I. V., Sysoeva M. V., van Luijtelaar G., Drinkenburg W. H.* Can absence seizures be predicted by vigilance states?: Advanced analysis of sleep–wake states and spike–wave discharges’ occurrence in rats // Epilepsy & Behavior. — 2019. — Vol. 96. — P. 200–209. — DOI: [10.1016/j.yebeh.2019.04.012](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.012).
- A8. *Dolinina A. Y., van Rijn C. M., Sysoeva M. V., Sysoev I. V.* Detection of spike-wave discharge restarts in genetic rat model based on frequency dynamics // Cybernetics and Physics. — 2022. — Vol. 11, no. 3. — P. 121–130. — DOI: [10.35470/2226-4116-2022-11-3-121-130](https://doi.org/10.35470/2226-4116-2022-11-3-121-130).
- A9. *Sysoev I. V., Perescis M. F., Vinogradova L. V., Sysoeva M. V., van Rijn C. M.* Directional functional coupling during limbic seizures in rats revealed by nonlinear Granger causality // Russian Open Medical Journal. — 2018. — Vol. 7, no. 4. — P. 404. — DOI: [10.15275/rusomj.2018.0404](https://doi.org/10.15275/rusomj.2018.0404).
- A10. *Сысоева М. В., Виноградова Л. В., Перескис М., ван Рейн К. М., Сысоев И. В.* Выявление изменений направленных межструктурных связей при лимбических судорогах, вызванных введением антагониста эндоканнабиноидных рецепторов, методом нелинейной причинно-

сти по Грейнджеру // Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова. — 2019. — Т. 69, № 6. — С. 752–767. — DOI: [10.1134/S0044467719060121](https://doi.org/10.1134/S0044467719060121).

- A11. *Sysoev I. V., Sysoeva M. V.* Detecting changes in coupling with Granger causality method from time series with fast transient processes // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. — 2015. — Vol. 309. — P. 9–19. — DOI: [10.1016/j.physd.2015.07.005](https://doi.org/10.1016/j.physd.2015.07.005).
- A12. *Сысоева М. В., Кузнецова Г. Д., Сысоев И. В.* Моделирование сигналов электроэнцефалограмм крыс при абсансной эпилепсии в приложении к анализу связанности между отделами мозга // *Биофизика*. — 2016. — Т. 61, № 4. — С. 782–792. — DOI: [10.1134/S0006350916040230](https://doi.org/10.1134/S0006350916040230).
- A13. *Сысоева М. В., Медведева Т. М.* Оптимизация параметров метода причинности по Грейнджеру для исследования лимбической эпилепсии // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. — 2018. — Т. 26, № 5. — С. 39–62. — DOI: [10.18500/0869-6632-2018-26-5-39-62](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2018-26-5-39-62).
- A14. *Medvedeva T. M., Lüttjohann A. K., Sysoeva M. V., van Luijtelaar G., Sysoev I. V.* Estimating complexity of spike-wave discharges with largest Lyapunov exponent in computational models and experimental data // *AIMS Biophysics*. — 2020. — Vol. 7, no. 2. — P. 65–75. — DOI: [10.3934/biophy.2020006](https://doi.org/10.3934/biophy.2020006).
- A15. *Medvedeva T. M., Sysoeva M. V., van Luijtelaar G., Sysoev I. V.* Modeling spike-wave discharges by a complex network of neuronal oscillators // *Neural Networks*. — 2018. — Vol. 98. — P. 271–282. — DOI: [10.1016/j.neunet.2017.12.002](https://doi.org/10.1016/j.neunet.2017.12.002).
- A16. *Medvedeva T. M., Sysoeva M. V., Lüttjohann A., van Luijtelaar G., Sysoev I. V.* Dynamical mesoscale model of absence seizures in genetic models // *PLoS ONE*. — 2020. — Vol. 15, no. 9. — e239125. — DOI: [10.1371/journal.pone.0239125](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239125).
- A17. *Капустников А. А., Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Моделирование пик-волновых разрядов в мозге малыми сетями нейроосцилляторов // *Математическая биология и биоинформатика*. — 2020. — Т. 15, № 2. — С. 138–147. — DOI: [10.17537/2020.15.138](https://doi.org/10.17537/2020.15.138).
- A18. *Kapustnikov A. A., Sysoeva M. V., Sysoev I. V.* Transient dynamics in a class of mathematical models of epileptic seizures // *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*. — 2022. — Vol. 109. — P. 106284. — DOI: [10.1016/j.cnsns.2022.106284](https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2022.106284).

- A19. *Егоров Н. М., Пономаренко В. И., Сысоев И. В., Сысоева М. В.* Имитационное моделирование эпилептиформной активности сетью нейроподобных радиотехнических осцилляторов // Журнал технической физики. — 2021. — Т. 91, № 3. — С. 519—528. — DOI: [10.21883/JTF.2021.03.50532.237-20](https://doi.org/10.21883/JTF.2021.03.50532.237-20).
- A20. *Егоров Н. М., Пономаренко В. И., Мельникова С. Н., Сысоев И. В., Сысоева М. В.* Общность механизмов возникновения безаттракторных колебательных режимов в радиотехнических моделях таламокортикальной сети мозга // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. — 2021. — Т. 29, № 6. — С. 927—942. — DOI: [10.18500/0869-6632-2021-29-6-927-942](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2021-29-6-927-942).
- A21. *Egorov N. M., Kulminskiy D. D., Ponomarenko V. I., Sysoev I. V., Sysoeva M. V.* Transient dynamics in electronic neuron-like circuits in application to modeling epileptic seizures // Nonlinear Dynamics. — 2022. — Vol. 108, no. 4. — P. 4231–4242. — DOI: [10.1007/s11071-022-07379-6](https://doi.org/10.1007/s11071-022-07379-6).
- A22. *Egorov N. M., Sysoev I. V., Ponomarenko V. I., Sysoeva M. V.* Complex regimes in electronic neuron-like oscillators with sigmoid coupling // Chaos, Solitons & Fractals. — 2022. — Vol. 160. — P. 112171. — DOI: [10.1016/j.chaos.2022.112171](https://doi.org/10.1016/j.chaos.2022.112171).
- A23. *Егоров Н. М., Сысоева М. В., Пономаренко В. И., Корнилов М. В., Сысоев И. В.* Кольцевой генератор нейроподобной активности с перестраиваемой частотой // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. — 2023. — Т. 31, № 1. — С. 103—120. — DOI: [10.18500/0869-6632-003025](https://doi.org/10.18500/0869-6632-003025).

Монографии по теме диссертации

- A24. *Сысоев И. В., Корнилов М. В., Сысоева М. В.* Причинность по Грейнджеру: разработка, тестирование, приложение к задачам нейрофизиологии. — Саратов : Издательство Саратовского университета, 2019. — С. 164.

Публикации по теме диссертации в трудах конференций, индексируемых в международных базах данных Web of Science и SCOPUS

- A25. *Grishchenko A. A., Sysoeva M. V., van Rijn C., 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](https://doi.org/10.1117/12.2563453).
- A26. **Sysoeva M. V.**, *Kuznetsova G. D., van Rijn C. M., Sysoev I. V.* Cannabis agonist injection effect on the coupling architecture in cortex of WAG/Rij rats during absence seizures // Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. Vol. 9917. — 2016. — P. 99171X. — DOI: [10.1117/12.2225578](https://doi.org/10.1117/12.2225578).
- A27. **Sysoeva M. V.** Rearranging the coupling architecture in the brain in response to the introduction of various endocannabinoid receptor ligands // 4th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics, DCNAIR 2020. Vol. 9216763. — 2020. — P. 242–244. — DOI: [10.1109/DCNAIR50402.2020.9216763](https://doi.org/10.1109/DCNAIR50402.2020.9216763).
- A28. **Sysoeva M. V.**, *Sysoev I. V., Medvedeva T. M., Suleymanova E. M., Vinogradova L. V.* Reconstruction and Modeling of Coupling Architecture in the Brain at Limbic Epilepsys // 2nd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics, DCNAIR 2018. — 2018. — P. 137–138. — DOI: [10.1109/DCNAIR.2018.8589208](https://doi.org/10.1109/DCNAIR.2018.8589208).
- A29. *Medvedeva T. M.*, **Sysoeva M. V.**, *Sysoev I. V.* Coupling analysis between thalamus and cortex in mesoscale model of spike-wave discharges from time series of summarized activity of model neurons // 2nd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics, DCNAIR 2018. — 2018. — P. 137–138. — DOI: [10.1109/DCNAIR.2018.8589208](https://doi.org/10.1109/DCNAIR.2018.8589208).
- A30. *Medvedeva T. M., Kapustnikov A. A.*, **Sysoeva M. V.**, *Sysoev I. V.* Modeling spike and wave discharge initiation, maintenance and termination with hierarchical networks of neurooscillators // 4th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics, DCNAIR 2020. Vol. 9216862. — 2020. — P. 172–174. — DOI: [10.1109/DCNAIR50402.2020.9216862](https://doi.org/10.1109/DCNAIR50402.2020.9216862).
- A31. *Kapustnikov A. A.*, **Sysoeva M. V.**, *Sysoev I. V.* A class of simple networks for modeling spike-wave discharges // Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. Vol. 11847. — 2021. — P. 1184703. — DOI: [10.1117/12.2589493](https://doi.org/10.1117/12.2589493).
- A32. *Kapustnikov A. A.*, **Sysoeva M. V.**, *Sysoev I. V.* Studying response to external driving in a model of thalamocortical system with specialized neuron equations // 6th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Applications, DCNA 2022. — 2022. — P. 116–118. — DOI: [10.1109/DCNA56428.2022.9923221](https://doi.org/10.1109/DCNA56428.2022.9923221).

- A33. *Egorov N. M., Sysoev I. V., **Sysoeva M. V.*** Epileptiform activity simulation by a network of neural-like radioengineering oscillators // International Conference on Actual Problems of Electron Devices Engineering, APEDE 2020. Vol. 9255423. — 2020. — P. 327–331. — DOI: [10.1109/APEDE48864.2020.9255423](https://doi.org/10.1109/APEDE48864.2020.9255423).
- A34. *Egorov N. M., Ponomarenko V. I., **Sysoeva M. V.**, Sysoev I. V.* Epileptiform activity generation by an ensemble of simplified electronic FitzHugh-Nagumo oscillators connected by a linear couplings // 5th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Applications, DCNA 2021. — 2021. — P. 65–68. — DOI: [10.1109/DCNA53427.2021.9586902](https://doi.org/10.1109/DCNA53427.2021.9586902).
- A35. *Egorov N. M., Sysoev I. V., Ponomarenko V. I., **Sysoeva M. V.*** Epileptiform activity generation by an ensemble of complete electronic FitzHugh-Nagumo oscillators connected by a sigmoid couplings // Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. Vol. 12194. — 2022. — P. 1219403. — DOI: [10.1117/12.2623993](https://doi.org/10.1117/12.2623993).

Свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ

- A36. ***Сысоева М. В.**, Сысоев И. В.* Программа для расчёта функции взаимной информации по временным рядам методом ближайших соседей. — 2019. — Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019612411.
- A37. ***Сысоева М. В.**, Сысоев И. В.* Программа для оценки связанности систем по их временным рядам с помощью энтропии переноса. — 2019. — Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019612589.
- A38. *Астахова Д. И., **Сысоева М. В.**, Сысоев И. В.* Программа, реализующая метод частной направленной когерентности, для оценки направленного взаимодействия в ансамблях колебательных систем. — 2019. — Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019612732.
- A39. *Медведева Т. М., **Сысоева М. В.**, Сысоев И. В.* Программа для расчёта старшего ляпуновского показателя по временному ряду с использованием вычислительных возможностей видеоускорителя. — 2020. — Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020614595.

- A40. *Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Программа для математического моделирования эпилептиформной активности мозга с помощью биофизических осцилляторов. — 2018. — Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018661380.
- A41. *Медведева Т. М., Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Генерация эпилептиформной активности ансамблем иерархически связанных нейроосцилляторов. — 2020. — Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020613787.

Сысоева Марина Вячеславовна

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

доктора физико-математических наук на тему:

Математическое и радиофизическое моделирование эпилептической активности мозга

Подписано в печать 27.06.2023.

Бум.офсет.

Тираж 100 экз.

Усл.печ.л. 2,0

Заказ 28.

Формат 60 × 84 1/16.

Уч.-изд.л. 2,0

Бесплатно

Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.

410054, Саратов, ул. Политехническая, 77

Отпечатано в Издательстве СГТУ имени Гагарина Ю.А. 410054, Саратов, ул. Политехническая, 77

Тел.:8(8452)99-87-39, e-mail: izdat@sstu.ru