

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Саратовского филиала ФГБУН
Института радиотехники и электроники
им. В.А. Котельникова РАН
доктор физико-математических наук,
профессор



Филимонов
Юрий Александрович

«17» сентября 2020 г.

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по НИР ФГБОУ ВО
«СГУ имени Н.Г. Чернышевского»
доктор физико-математических наук,
профессор



Короновский
Алексей Александрович

«17» сентября 2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» и Саратовского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН

Диссертация Медведевой Татьяны Михайловны «Моделирование эпилептиформной активности головного мозга сложными иерархически устроенными сетями нейроосцилляторов» на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальностям 03.01.02 – «Биофизика» и 01.04.03 – «Радиофизика» выполнена на кафедре динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» и в лаборатории СФ-6 моделирования в нелинейной динамике Саратовского филиала ФГБУН Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова Российской академии наук.

В 2016 году Т. М. Медведева окончила магистратуру ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по направлению «Биотехнические системы и технологии».

В период подготовки диссертации соискатель проходила обучение в аспирантуре ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» с 1 сентября 2016 г. по настоящее время, а также работала младшим научным сотрудником в лаборатории моделирования в нелинейной динамике Саратовского филиала ФГБУН Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова Российской академии наук.

Тема диссертации утверждена приказом ректора ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» №241-Д от 24.11.2016 г. и переутверждена приказом ректора №121-Д от 09.09.2020 г.

Справка №48-2020 об обучении в аспирантуре ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» выдана 14.09.2020 года.

Научные руководители: Сысоев Илья Вячеславович, доктор физико-математических наук, доцент, профессор кафедры динамического моделирования и

биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского»; Сысоева Марина Вячеславовна, старший научный сотрудник лаборатории моделирования в нелинейной динамике Саратовского филиала ФГБУН Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, утверждены приказами ректора ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» №235-Д от 22.11.2016 г и №121-Д от 09.09.2020 г.

Научную экспертизу диссертация проходила на расширенном совместном заседании кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» и лаборатории СФ-6 моделирования в нелинейной динамике Саратовского филиала ФГБУН Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН с приглашением специалистов по профилю диссертации из других структурных подразделений СГУ и СФ ИРЭ РАН.

На заседании присутствовали:

1. Селезнёв Евгений Петрович, д.ф.-м.н., доцент, заместитель директора СФ ИРЭ РАН по науке, заведующий кафедрой динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий СГУ,
2. Прохоров Михаил Дмитриевич, д.ф.-м.н., доцент, профессор РАН, заведующий лабораторией СФ-6 СФ ИРЭ РАН,
3. Безручко Борис Петрович, д.ф.-м.н., профессор, профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий СГУ, член диссертационного совета по специальности 01.04.03 «Радиофизика»,
4. Вадивасова Татьяна Евгеньевна, д.ф.-м.н., профессор, профессор кафедры радиофизики и нелинейной динамики физического факультета СГУ, член диссертационного совета по специальности 01.04.03 «Радиофизика»,
5. Постнов Дмитрий Энгелевич, д.ф.-м.н., профессор, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ, член диссертационного совета по специальности 03.01.02 «Биофизика»,
6. Павлов Алексей Николаевич, д.ф.-м.н., профессор, профессор кафедры физики открытых систем СГУ, член диссертационного совета по специальности 03.01.02 «Биофизика»,
7. Москаленко Ольга Игоревна, д.ф.-м.н., доцент, профессор кафедры физики открытых систем СГУ, член диссертационного совета по специальности 03.01.02 «Биофизика»,
8. Пономаренко Владимир Иванович, д.ф.-м.н., профессор, ведущий научный сотрудник СФ ИРЭ РАН, профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий СГУ,
9. Сысоев Илья Вячеславович, д.ф.-м.н., доцент, профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий СГУ, старший научный сотрудник СФ ИРЭ РАН
10. Караваев Анатолий Сергеевич, д.ф.-м.н., доцент, старший научный сотрудник СФ ИРЭ РАН, профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий СГУ,

11. Гришин Сергей Валерьевич, к.ф.-м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой электроники, колебаний и волн,
12. Корнилов Максим Вячеславович, к.ф.-м.н., доцент кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий СГУ,
13. Сысоева Марина Вячеславовна, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник СФ ИРЭ РАН, зав. Редакционно-издательским отделом журнала «Известия вузов - прикладная нелинейная динамика» СГУ,
14. Боровкова Екатерина Игоревна, к.ф.-м.н., доцент кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий СГУ,
15. Кульминский Данил Дмитриевич, к.ф.-м.н., научный сотрудник СФ ИРЭ РАН, доцент кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий СГУ,

Рецензенты диссертации:

Безручко Борис Петрович, д.ф.-м.н., профессор, профессор кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий СГУ, предоставил положительный отзыв;

Вадивасова Татьяна Евгеньевна, д.ф.-м.н., профессор, профессор кафедры радиофизики и нелинейной динамики физического факультета СГУ, предоставила положительный отзыв;

Постнов Дмитрий Ангелевич, д.ф.-м.н., профессор, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ, предоставил положительный отзыв;

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

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

По итогам обсуждения диссертации единогласно принято следующее

Заключение.

Работа посвящена моделированию механизмов инициации, поддержания и прекращения эпилептиформной активности головного мозга иерархически устроенными сетями модельных нейронов — нейроосцилляторов. Актуальность работы обусловлена следующим. Известно, что эпилептическая активность часто является результатом патологии структуры связей в мозге, однако достаточно подробные математические модели механизмов формирования эпилептиформной активности вследствие появления такой патологии для большинства форм эпилепсии не созданы, либо носят сильно упрощённый характер. Целью работы является создание математических моделей пик-волновых разрядов, воспроизводящих основные характеристики и механизмы перехода от нормальной к эпилептиформной активности и обратно, и их верификация с использованием различных подходов нелинейной динамики, основанных на анализе сигналов. Для решения данной задачи были использованы методы нелинейной динамики: реконструкция вектора состояния в пространстве состояний методом временных

задержек, метод расчёта старшего показателя Ляпунова по экспериментально наблюдаемой временной реализации, метод нелинейной адаптированной причинности по Грейнджеру для оценки связанности по экспериментальным и модельным данным, а также статистический критерий Манна-Уитни и t-тест Стьюдента.

Научная новизна работы заключается в использовании комбинации методов математического моделирования из первых принципов (прямое моделирование) и методов моделирования путем решения обратной задачи (обратное моделирование). Такой подход впервые предложен в данной работе и использован для сравнения экспериментальных данных, полученных от генетических моделей эпилепсии — крыс линий GAERS и WAG/Rij, и сигналов, генерируемых предложенными моделями. Основная идея создания моделей заключается в предположении, что структура сети играет главную роль в генерации высокосинхронизированной активности в корковых и таламических нейронах, и эта деятельность является функцией всей сети, а не только целевой области. Моделирование различных структур таламокортикальных сетей мозга большими ансамблями иерархически организованных осцилляторов для моделирования пик-волновых разрядов было выполнено впервые.

Предложенные модели впервые позволяют воспроизвести сразу три известных в литературе сценария перехода от нормальной к эпилептиформной активности, а также завершение пик-волновых разрядов с помощью внешней высокочастотной стимуляции коры головного мозга.

С точки зрения нелинейной динамики самопроизвольное прекращение пик-волновых разрядов, известное из экспериментальных исследований и реализованное в предложенных моделях, означает, что каждый разряд представляет собой длительный переходный процесс, а не режим движения на аттракторе. Такой подход использован впервые: ранее режимы эпилептиформной и нормальной активности рассматривались либо как два сосуществующих в фазовом пространстве аттрактора, либо устойчивые режимы, которым соответствуют различные значения параметров модели.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты работы могут использоваться на практике при исследовании вопроса о прекращении пик-волнового разряда путём электрической стимуляции структур головного мозга больных абсансной эпилепсией. Предложенная динамическая мезомасштабная модель воспроизводит такое прекращение, показанное экспериментально на животных, и может быть полезна для выбора правильной фазы и частоты стимуляции.

Теоретическая значимость исследования состоит в том, что впервые предложены мезомасштабные модели пик-волновых разрядов, воспроизводящие как спектральные свойства и колебаний, так и их механизмы инициации и завершения за счёт свойств сети. Обе предложенные модели демонстрируют важность структуры сети для генерации пик-волновых разрядов, что может являться ключом к пониманию патологии, приводящей к абсансной эпилепсии.

Личный вклад автора. Все основные результаты работы получены непосредственно автором при содействии руководителей, в том числе с помощью компьютерных программ, написанных автором в соавторстве с руководителями. Автор

выполнила основной объём исследования самостоятельно, а также принимала участие в постановке задачи исследования, формулировке результатов, написании статей по материалам исследования и устранении выявленных рецензентами недочётов.

Достоверность результатов исследований, выполненных в рамках диссертации, определяется использованием в ходе работы современных методов анализа экспериментальных данных, применением современных, широко апробированных, высоконадежных численных алгоритмов, согласованием результатов математического моделирования и экспериментальных исследований между собой и с литературными данными других авторов, использованием статистических методов обработки полученных результатов.

Апробация результатов. Результаты работы были доложены на следующих всероссийских и международных конференциях:

- Всероссийские школы-семинары «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» 2014 и 2015, Саратов;
- Всероссийские молодежные научные конференции «Современные биоинженерные и ядерно-физические технологии в медицине» 2014 и 2015, Саратов;
- 6th International Conference “Nanoparticles, Nanostructured Coatings and Microcontainers: Technology, Properties, Applications”, Saratov, 2015;
- Всероссийская научная конференция «Актуальные вопросы фундаментальной и экспериментальной биологии», Уфа, 2017;
- “Saratov Fall Meeting”, Saratov, 2015;
- 5th annual International Conference—School “Dynamics, Bifurcations, and Chaos”, Nizhny Novgorod, 2018;
- XI международная школа–конференция «Хаотически автоколебания и образование структур», Саратов, 2016;
- 17, 18 и 19 Всероссийские научные школы «Нелинейные волны — 2016, 2018, 2020», Нижний Новгород;
- 2nd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR), Saratov, 2018;
- IX–XIII научные школы «Нанопотоника, наноэлектроника, нелинейная физика — 2014–2018», Саратов;
- “Baikal Neuroscience Meeting”, Irkutsk oblast, Bolshie Koty, 2019;
- VII International Conference “Frontiers of Nonlinear Physics”, Nizhny Novgorod, 2019;
- VI съезд биофизиков России, Сочи, 2019;
- VI Всероссийская конференция «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях», Нижний Новгород, 2019.

Также диссертант выступала с результатами работы на научных семинарах в Институте Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН (6 раз), на научных семинарах СФ ИРЭ имени В.А. Котельникова РАН (4 раза).

Материалы диссертационной работы использовались при выполнении исследований в рамках следующих проектов:

- РФФИ, проект №14-02-00492, 2014–2016 гг. (исполнитель);

- РФФИ, проект №16-34-00203, 2016 г. (исполнитель);
- РФФИ, проект №16-02-00091, 2016–2018 гг. (исполнитель);
- РФФИ, проект №18-015-00418, 2018–2020 гг. (исполнитель);
- РНФ, проект №19-72-10030, 2019–2020 гг. (основной исполнитель).

Публикации и регистрация результатов интеллектуальной деятельности

Результаты диссертации отражены в 5 научных статьях в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, 2 статьях в сборниках трудов конференций, также индексируемых Scopus и Web of Science, 2 свидетельствах о регистрации программ для ЭВМ и 12 тезисах и статьях в сборниках трудов конференций.

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

1. **Medvedeva T. M.**, Sysoeva M. V., van Luijtelaaar G., Sysoev I. V. Modeling spike-wave discharges by a complex network of neuronal oscillators // Neural Networks. — 2018. — Vol. 98. — P. 271–282.
2. **Medvedeva T. M.**, Lüttjohann A. K., Sysoeva M. V., van Luijtelaaar 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.
3. Сысоева М. В., **Медведева Т. М.** Оптимизация параметров метода причинности по Грейнджеру для исследования лимбической эпилепсии // Известия вузов. ПНД. — 2018. — Т. 26, № 5. — С. 39–62.
4. **Medvedeva T. M.**, Sysoeva M. V., Lüttjohann A., van Luijtelaaar G., Sysoev I. V. Dynamical mesoscale model of absence seizures in genetic models // PLoS ONE. — 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0239125
5. Гришин С.В., Дмитриев Б.С., **Медведева Т.М.**, Романенко Д.В., Скороходов В.Н., Сысоев И.В., Сысоева М.В., Шараевский Ю.П. Генерация импульсных сигналов — аналогов временных солитонов — в активном кольцевом резонаторе с клистроном-усилителем и спин-волновой линией передачи // Известия вузов. Радиофизика. — 2019. — т. 62, No 1. — с. 37–57.

Статьи в периодических сборниках трудов конференций, индексируемых Web of Science и Scopus:

6. **Medvedeva T. M.**, Lüttjohann A., van Luijtelaaar G., Sysoev I. V. Evaluation of non-linear properties of epileptic activity using largest Lyapunov exponent // Proceedings of SPIE. — 2016. — Vol. 9917. — P. 991724.
7. **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 // Proceedings of 2nd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics, DCNAIR 2018. — 2018. — Vol. 8589208. — P. 137–138.

Свидетельства о регистрации программ для ЭВМ:

8. **Медведева Т.М., Сысоева М.В., Сысоев И.В.** Генерация эпилептиформной активности ансамблем иерархически связанных нейроосцилляторов. — 2020. — Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2020613787.
9. **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 программ для ЭВМ № 2020614595.

Тезисы и статьи в сборниках трудов конференций:

10. **Голова Т.М., Сысоев И.В.** Выделение эпилептиформной активности на основе оценки старшего ляпуновского показателя по реализации ЭЭГ // Всероссийская молодежная научная конференция «Современные биоинженерные и ядерно-физические технологии в медицине». — Саратов, 2014, с. 45-48.
11. **Golova T.M., van Rijn C.M., van Luijtelaar G., Lüttjohann A., Sysoev I.V.** Measuring non-linear properties of epileptic activity using Lyapunov Exponent // 6th International Conference "Nanoparticles, Nanostructured Coatings and Microcontainers: Technology, Properties, Applications". — Saratov, 2015, p. 38-39.
12. **Голова Т.М., Сысоев И.В.** Оценка нелинейных свойств эпилептической активности путём расчёта старшего ляпуновского показателя // X Всероссийская конференция молодых ученых "Нанoeлектроника, нанофотоника и нелинейная физика". — Саратов, 2015, с. 38.
13. **Медведева Т.М., Сысоев И.В.** Оценка сложности сигнала ЭЭГ путем расчёта старшего ляпуновского показателя при эпилептиформной активности // Ежегодная всероссийская школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине-2015». — Саратов, 2015, с. 178-179.
14. **Медведева Т.М., Люттjоханн А., Луйтелаар Ж., Сысоев И.В.** Оценка старшего ляпуновского показателя по ЭЭГ крыс – моделей абсансной эпилепсии // XVII научная школа "Нелинейные волны-2016". — Нижний Новгород, 2016, с. 99
15. **Медведева Т.М., Сысоева М.В., Сысоев И.В.** Моделирование пик-волновых разрядов с помощью сети нейронных осцилляторов // XI Международная школа-конференция "Хаотические автоколебания и образование структур. Хаос-2016". — Саратов, 2016, с. 96-97.
16. **Медведева Т.М., Сысоева М.В., Сысоев И.В.** Моделирование пик-волновых разрядов с помощью сложной сети нейронных осцилляторов // XVIII научная школа "Нелинейные волны-2018". — Нижний Новгород, 2018, с.102-104.
17. **Медведева Т.М., Сысоева М.В., Lüttjohann A., van Luijtelaar G., Сысоев И.В.** Моделирование абсансной эпилепсии сложной осцилляторной нейронной сетью // VI Всероссийская конференция «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях». — Нижний Новгород, 2019, с. 120.
18. **Medvedeva T. M., Sysoeva M. V., van Luijtelaar G. and Sysoev I. V.** Evaluation of largest Lyapunov exponent from time series of neuro-oscillators complex network // Proceedings of VII International Conference "Frontiers of Nonlinear Physics. — Nizhny Novgorod, 2019, P. 70.
19. **Medvedeva T. M., Sysoeva M. V., Lüttjohann A., van Luijtelaar G. and Sysoev I. V.** Dynamical modeling of absence seizures by a complex network of neuronal oscillators // Proceedings of Baikal Neuroscience Meeting. — Bolshie Koty, 2019, с. 16.

20. Медведева Т.М., Сысоева М.В., Lüttjohann A., van Luijtelaaar G., Сысоев И.В. Патология структуры связей в мозге, ведущая к развитию пик-волновых разрядов: моделирование сложными иерархически организованными сетями осцилляторов // Сборник научных трудов VI съезда биофизиков России: в 2 томах, том 1. — Сочи, 2019, с.304

21. Медведева Т.М., Сысоева М.В., Люттйоханн А., Луйтelaar Ж., Сысоев И.В. Динамическая мезомасштабная модель пик-волновых разрядов // XIX научная школа "Нелинейные волны-2020". — Нижний Новгород, 2020, с. 172-173.

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

Содержание диссертации соответствует специальностям 03.01.02 «Биофизика» и 01.04.03 «Радиофизика» (физико-математические науки).

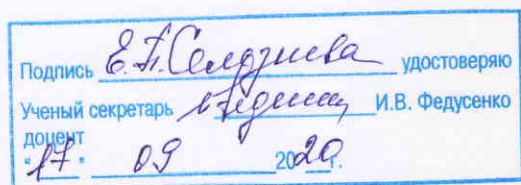
Диссертационная работа Т.М. Медведевой удовлетворяет требованиям пп. 9-11,13,14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям, представляемым на соискание учёной степени кандидата наук.

Диссертация «Моделирование эпилептиформной активности головного мозга сложными иерархически устроенными сетями нейроосцилляторов» Медведевой Татьяны Михайловны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальностям 03.01.02 «Биофизика» и 01.04.03 «Радиофизика».

Заключение принято на расширенном объединённом заседании кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» и лаборатории СФ-6 Саратовского филиала ФГБУН Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН.

Присутствовало на заседании 15 человек, из них с правом решающего голоса 10 докторов наук, 5 кандидатов наук по профилю диссертации. Результаты голосования: «за» — 15 чел.; «против» — 0 чел.; «воздержалось» — 0 чел. (протокол №9 объединённого заседания кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» и Саратовского филиала ФГБУН Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН от «17» сентября 2020 г.).

Председатель заседания



Селезнев Евгений Петрович,
д.ф.-м.н., доцент, заместитель директора
Саратовского филиала ФГБУН Института
радиотехники и электроники им.
В.А. Котельникова РАН, заведующий
кафедрой динамического моделирования и
биомедицинской инженерии факультета нано-
и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО
«СГУ имени Н.Г. Чернышевского»