

О Т З Ы В

официального оппонента А.А.Полежаева на диссертационную работу
Медведевой Татьяны Михайловны «Моделирование эпилептиформной
активности головного мозга сложными иерархически устроенными сетями
нейроосцилляторов», представленную на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук по специальностям
03.01.02 – биофизика и 01.04.03 - радиофизика

Диссертационная работа Медведевой Т.М. посвящена разработке и аprobации модели пик-волновых разрядов и решает актуальные задачи в области биофизики и радиофизики. Целью работы является создание математической модели, воспроизводящей основные характеристики и механизмы перехода от нормальной к эпилептиформной активности и обратно, и верификация модели с использованием различных подходов нелинейной динамики, основанных на анализе сигналов. В настоящее время эта тематика привлекает внимание большого числа исследователей, что подтверждает **актуальность** данной диссертационной работы. Её **научная новизна** 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 предложенной моделью. Основная идея работы 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 фокальной области. Впервые было выполнено моделирование различных структур таламокортикальных сетей мозга большими ансамблями иерархически организованных осцилляторов для моделирования пик-волновых разрядов.

Структура и содержание работы. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка использованных источников из 184 наименований, изложена на 136 страницах.

Во **введении** приводится обоснование актуальности темы диссертации, формулируются положения, выносимые на защиту, обсуждается научная новизна и практическая значимость работы.

В **первой главе** представлена стохастическая модель пик-волновых разрядов, относящаяся к классу мезомасштабных моделей, в которых каждый «нейрон» является группой расположенных рядом однотипных элементов, имеющих общее назначение. Показано, что эта модель воспроизводит основные особенности перехода от нормальной активности к эпилептиформной и обратно.

Во **второй главе** рассмотрена более сложная модель пик-волновых разрядов – динамическая мезомасштабная модель. С помощью этой модели воспроизведены три различных механизма возникновения разрядов: коротким увеличением внутрикортикальных связей, увеличением связи от внешнего входа (тройничного нерва) и низкочастотной стимуляцией.

В **третьей главе** проведено исследование сложности сигналов, полученных с помощью динамической мезомасштабной модели, на основе расчёта старшего ляпуновского показателя. Выполнено сравнение полученных результатов со значениями показателей, вычисленных по сигналам локальных полевых потенциалов крыс с абсанской эпилепсией, а также по временным рядам макромасштабной модели.

В **четвертой главе** приведены результаты изучения динамики связанности между корковыми и таламическими частями предложенных моделей с использованием нелинейного метода причинности по Грейндджеру, адаптированного для изучения пик-волновых разрядов. Отмечается увеличение связи как для экспериментальных, так и для модельных данных между всеми рассмотренными структурами во время разрядов и обсуждаются выявленные различия.

Основные результаты работы сформулированы в **заключении**.

Результаты, представленные в диссертационной работе, обладают **научной и практической значимостью**, в частности,

- предложены две модели пик-волновых разрядов, которые воспроизводят переход от нормальной к эпилептиформной активности и обратно за счёт иерархически организованных сетей нейронных осцилляторов;
- стохастическая модель демонстрирует основные характеристики разрядов и является устойчивой к вариациям структуры и масштабированию;
- динамическая модель позволяет исследовать механизмы прекращения разрядов с помощью высокочастотной стимуляции и воспроизводит три описанных в литературе механизма возникновения разрядов.

Достоверность результатов обусловлена тем, что они получены на основе общетеоретического базиса радиофизики и нелинейной динамики и сопровождаются оценкой значимости с использованием хорошо зарекомендовавших себя статистических критериев. Все расчёты, проведённые в рамках работы, согласуются с известными в литературе результатами. Полученные в диссертации основные результаты и сформулированные по ним выводы полностью **обоснованы** и соответствуют положениям, выносимым на защиту.

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 5 научных статей, включённых в перечень рекомендованных ВАК, все они индексируются в базах данных Web of Science и SCOPUS, также в 2 трудах конференций, индексируемых Web of Science и SCOPUS; также в ходе работы над диссертацией получены 2 свидетельства об официальной регистрации программ для ЭВМ.

К диссертационной работе Т.М.Медведевой есть несколько **замечаний**:

1. Автором предложены две модели пик-волновых разрядов – стохастическая и динамическая, при этом при анализе связности рассмотрены обе модели, а при оценке сложности только вторая.
2. Для анализа связности в 4-й главе автором были рассмотрены три модели из четырёх связанных осцилляторов, но только в случае осциллятора Ван дер Поля – Тоды указано явно, каким образом вводится связь, в двух же других член, ответственный за связь, не указан.
3. Рисунок 4.8 скомпонован не вполне удачно: аналогичные фрагменты в частях (а) и (б) расположены случайным образом, что затрудняет его восприятие.
4. В диссертационной работе довольно много опечаток: кое-где пропущены слова, встречается несогласование по падежам, фрагменты рисунка 3.4 обозначены латинскими буквами, а в подписи – кириллицей.

Сделанные замечания не являются принципиальными и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Медведевой Татьяны Михайловны «Моделирование эпилептиформной активности головного мозга сложными иерархически устроенными сетями нейроосцилляторов» представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, выполненное на высоком научном уровне с использованием современных методов, имеет фундаментальную и практическую значимость. Автором продемонстрирована достаточно высокая квалификация в области биофизики, радиофизики и нейрофизиологии. Высокий уровень работы подтверждается и хорошими публикациями по результатам диссертации, включая статьи в журналах "Neural Networks", "PLoS ONE", "AIMS Biophysics", "Известия вузов. Радиофизика" и "Известия вузов. ПНД".

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Оценивая диссертационную работу Т.М. Медведевой в целом, можно сделать вывод, что она отвечает всем требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальностям 03.01.02 "Биофизика" и 01.04.03 - "Радиофизика".

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук,
главный научный сотрудник
лаборатории нелинейной динамики и теоретической биофизики
ФГБУН Физический институт им. П.Н. Лебедева
Российской академии наук



Полежаев Андрей Александрович
16 ноября 2020 г.

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 03.01.02 - Биофизика

Адрес места работы и контактные данные:

119991, ГСП-1, г. Москва, Ленинский проспект, д. 53
ФГБУН Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН
Тел.: +7(499) 132-69-77; e-mail: apol@lpi.ru

Подпись Полежаева А.А. заверяю:

Учёный секретарь ФИАН

канд. физ.-мат. наук



Колобов Андрей Владимирович