

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата физико-математических наук,

Грубова Вадима Валерьевича

на диссертацию Грищенко Анастасии Александровны

«Сопоставление и оценка надежности методов выявления направленной связанности между отделами мозга крыс-моделей абсансной эпилепсии»,

представленную на соискание учёной степени

кандидата физико-математических наук по специальностям

1.3.4. «Радиофизика» и 1.5.2. «Биофизика».

Актуальность работы, обоснованность предмета и методов исследования.

На данный момент существует широкий выбор математических методов, позволяющих анализировать взаимосвязи между колебательными системами на основе их временных рядов. Эти методы, начиная от простых до сложных, помогают оценить степень взаимного влияния систем друг на друга. Разнообразие методов анализа позволяет исследователям глубже понять взаимодействие систем и их поведение, что делает эти подходы мощным инструментом для изучения сложных динамических процессов. Однако возникает проблема в интерпретации полученных результатов, например, большинство методов дают нормированные оценки от 0 (отсутствие связи) до 1 (динамика одной системы полностью определяется внешним воздействием), имеются различные теоретические ограничения (некоторые методы работают точно только при бесконечно длинных рядах данных или при бесконечно большой частоте выборки) и недостатки процедуры измерения, такие как наличие помех и шумов при измерениях. Необходимость выбора подходящих статистических методов, настройки параметров и моделей, а также определение временных рамок для анализа динамики являются ключевыми задачами как для получения новых результатов, так и для проверки уже имеющихся. Исследование мозга, включая работу с моделями, такими как крысы с абсансной эпилепсией,

предоставляет уникальную возможность изучения взаимодействия систем и проверки методов анализа на хорошо изученных объектах.

Таким образом, полагаю, что актуальность и значимость работы несомненны, предмет исследования важен и методы исследования хорошо обоснованы автором.

Научная новизна.

Среди значимых научных результатов работы, полученных впервые, можно выделить следующие:

- Показано, что при реконструкции вектора состояния выбор лага вложения может быть осуществлён одинаково для фоновой, преиктальной и иктальной активности.
- Для сопоставления методов были построены модельные системы, воспроизводящие предполагаемую систему связей в биологическом объекте и основные режимы динамики; результаты, полученные с использованием этих систем, сравнивались с результатами, полученными по экспериментальным сигналам.
- Проведено подробное сопоставление различных подходов к тестированию результатов на значимость, в том числе основанных на использовании суррогатных данных.
- Показано, что для крыс, у которых пик-волновые разряды вызваны введением пентилентетразола в малых дозах, возможно появление как симметричных, так и асимметричных по полушариям разрядов.

Таким образом, можно заключить, что все основные результаты работы и положения, выносимые на защиту, являются новыми и не могут быть сведены к ранее известным.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов.

Для подтверждения достоверности сформулированных в работе положений и выводов были использованы следующие подходы:

- статистический анализ оценок связанности, включая использование статистических тестов t-теста Стьюдента, тестов Колмогорова–Смирнова

и Манна–Уитни и расчётов на основе эмпирических оценок распределения по суррогатным сигналам.

- оценка воспроизводимости результатов с помощью модели с различной структурой связей;
- сопоставление полученных в работе результатов между собой и с результатами, полученными ранее в литературе;
- использование многократно проверенных библиотек численных методов из библиотек numpy и scipy.

Систематическое использование такого широкого набора подходов к проверке положений и выводов диссертационной работы позволяет сделать вывод о том, что все основные результаты, несомненно, заслуживают доверия, обоснованность и достоверность научных положений не вызывает сомнения.

Объём и структура диссертационной работы.

Диссертация составляет 119 страниц, помимо общего введения и заключения разделена на три главы, имеет объёмный список библиографии, в том числе 5 статей автора в рецензируемых журналах из списка ВАК, все из которых индексируются в базах данных Web of Science и/или SCOPUS, а также 14 статей в сборниках трудов конференций, индексируемых РИНЦ и/или SCOPUS.

Основные научные результаты.

Во *введении* даётся развёрнутая постановка задачи и описывается прогресс в её достижении, достигнутый к настоящему моменту, сформулированы основные результаты и положения, выносимые на защиту.

Первая глава описывает методы анализа сигналов, использованные далее, главным образом коэффициент нелинейной корреляции и функцию взаимной информации. Эти методы сравниваются между собой, а также проводится статистический анализ полученных результатов. Автор приходит к выводу, что далее использование функции взаимной информации предпочтительнее, так как она более чувствительна, хотя оба метода и показывают в целом похожие результаты. Также в этой главе показано, что для перехода от ненаправленных мер поиска связанности к направленным нужно определить основной временной

масштаб сигнала на разных этапах развития эпилептического разряда, для этого была использована функция взаимной информации.

Вторая глава посвящена подходам к анализу направленной связанности. Автор выделяет линейный метод причинности по Грейнджеру, нелинейный адаптированный метод причинности по Грейнджеру и энтропию переноса. Для этих подходов проводится сравнение оценок, полученных по экспериментальным данным и по данным разработанной модели перехода к пиковым разрядам от фоновой активности и обратно. Автор приходит к выводу, что энтропию переноса можно рекомендовать к использованию для предварительного анализа больших объемов данных, т. к. эта мера не требует подбора большого числа параметров, а для выявления более тонких эффектов рекомендует использовать нелинейный метод причинности по Грейнджеру.

Третья глава посвящена фармакологическим моделям животных с абсансной эпилепсией. Проверяется гипотеза о синхронности полушарий мозга во время абсансной эпилепсии. С помощью разработанного алгоритма для нахождения разрядов автор показывает три вида возможных ситуаций: разряд обнаруживается симметрично в обоих полушариях, разряд обнаруживается только в одном полушарии и разряд обнаруживается асимметрично (его амплитуда или длительность в одном из полушарий заметно меньше). Затем полученные временные ряды тестируются с помощью метода причинности по Грейнджеру. Оказывается, что установить статистически значимые различия во взаимодействиях между полушариями при симметричных и асимметричных разрядах не удаётся, в то время как различия между разрядом и фоном, показанные ранее для генетических моделей, достоверно воспроизводятся. Вероятно, разница в форме сигнала между симметричными и асимметричными разрядами является следствием разной внутрислошарной связанности при пиковых разрядах.

В *заключении* сформулированы основные результаты работы, дано общее обсуждение достигнутого прогресса в области моделирования эпилепсии с прицелом на возможные дальнейшие исследования.

Автореферат *полностью соответствует* содержанию самой диссертационной работы. Автореферат содержит все основные разделы, включая актуальность, новизну, личный вклад автора, положения, выносимые на защиту, список трудов диссертанта по теме работы и др.

Замечания. По диссертационной работе и автореферату существенных нареканий нет. Однако, несмотря на общую положительную оценку, при изучении материалов возникли некоторые вопросы и замечания, требующие уточнения:

1. Во введении к первой главе соискатель четко указывает, что в случае абсансной эпилепсии интерес представляет таламо-кортикальная сеть, однако в настоящем исследовании анализируются отведения лобной и теменной коры большой полушарий. Вероятно, это ограничение в выборе исследуемых структур мозга накладывается особенностями экспериментального исследования, и соискатель ссылается на ранее опубликованные работы с этими данными, однако хотелось бы увидеть более развернутые комментарии на этот счёт.
2. Также во введении к первой главе соискатель упоминает, что существует множество методов выявления связности, в том числе адаптированных к сигналам внутричерепных ЭЭГ, однако для своего исследования выбирает достаточно простые меры – коэффициент нелинейной корреляции и функцию взаимной информации. Соискатель объясняет это тем, что многие существенные результаты в области исследования абсансной эпилепсии были получены с помощью этих мер, однако такая мотивация в выборе методов кажется недостаточной.
3. В третьей главе при рассмотрении данных из обоих полушарий, каждое из них представлено только одним каналом измерения. Остаётся открытым вопрос, почему так мало каналов измерения, почему выбраны именно используемые каналы, достаточно ли их для получения достоверных результатов и как могли бы повлиять многоканальные записи на результаты анализа связности, если принять во внимание наличие не только прямых, но и опосредованных связей.

4. При описании алгоритма разметки пик-волновых разрядов не обоснован выбор пороговых значений, влияющих как на чувствительность, так и на специфичность метода.
5. В диссертационной работе присутствует ряд опечаток, ошибок согласования и неудачных формулировок.

Отмеченные недостатки касаются представления материалов и их обсуждения и не влияют на достоверность и обоснованность положений, выносимых на защиту.

Личный вклад автора не подлежит сомнению: она является автором или соавтором всех работ по теме исследования. Вклад других соавторов корректно обозначен.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения учёных степеней.

Диссертация Грищенко Анастасии Александровны, выполненная в Саратовском государственном университете, по своему содержанию, предмету и методам соответствует специальностям 1.3.4. «Радиофизика» и 1.5.2. «Биофизика» и содержит методы и инструменты радиофизики в приложении к биологическим объектам.

Результаты проведенного исследования отражены в 5 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, индексируемых в международных базах данных Web of Science и SCOPUS, 14 материалах международных конференций, также индексируемых в базах данных Web of Science и SCOPUS. Публикации полностью покрывают все изложенные в работе результаты.

Диссертационная работа Грищенко Анастасии Александровны «Сопоставление и оценка надежности методов выявления направленной связанности между отделами мозга крыс-моделей абсансной эпилепсии» соответствует паспортам специальностей 1.3.4. «Радиофизика», в частности п. 4 «...Создание новых методов анализа и статистической обработки сигналов в условиях помех... Исследование нелинейной динамики, пространственно-временного хаоса и самоорганизации в неравновесных физических,

биологических, химических и экономических системах. » и 1.5.2. «Биофизика», в частности п. 3 «Разработка математических моделей биологических объектов как сложных нелинейных физических систем. Исследование явлений пространственно-временной самоорганизации, саморегуляции и самоуправления в биологических системах, включая методы неравновесной термодинамики и синергетики.».

Официальный оппонент,
кандидат физико-математических наук,
Грубов Вадим Валерьевич

В. В. Грубов

11.03.2024

Подпись Грубова Вадима Валерьевича
заверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета
ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»



Шпилевой А.А.

Отзыв представил официальный оппонент:

Грубов Вадим Валерьевич

Адрес места работы: 236041, Российская Федерация, Калининград, ул. А.
Невского, 14

Телефон: +79033804097

e-mail: vvgrubov@gmail.com