

На правах рукописи

Медведева Татьяна Михайловна

**Моделирование эпилептиформной активности
головного мозга сложными иерархически
устроенными сетями нейроосцилляторов**

03.01.02 – Биофизика
01.04.03 – Радиофизика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского» и Саратовском филиале Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова Российской академии наук.

- Научные руководители:** **Сысоев** Илья Вячеславович,
доктор физико-математических наук, доцент
Сысоева Марина Вячеславовна,
кандидат физико-математических наук
- Официальные оппоненты:** **Полежаев** Андрей Александрович,
доктор физико-математических наук, профессор, г.н.с. лаборатории нелинейной динамики и теоретической биофизики ФГБУН «Физический институт им. П.Н. Лебедева Российской академии наук»
Захаров Денис Геннадьевич,
кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Института когнитивных нейронаук ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»
- Ведущая организация:** Институт математических проблем биологии РАН — филиал Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук»

Защита состоится «21» декабря 2020 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.243.18 на базе ФГБОУ ВО Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Университетская, 40, III корпус, ауд. 34.

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://www.sgu.ru/research/dissertation-council/d-212-243-18/kandidatskaya-dissertaciya-medvedevoy-tatyany>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,

Генина

доктор физ.-мат. наук, доцент

Элина Алексеевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы работы. Сложные динамические сети (сети осцилляторов) используются в качестве моделей различных биологических систем [1, 2], в том числе для моделирования эволюции популяций живых организмов [3], сосудов [4], нейронных сетей в норме и при моделировании различных заболеваний: болезни Паркинсона [5], таламо-кортикальной дизритмии [6] и эпилепсии.

Традиционно считается, что эпилептический приступ, или разряд, есть проявление патологически избыточной синхронной активности нейронов головного мозга [7, 8]. Абсансная эпилепсия характеризуется повторяющимися приступами (абсансами) с внезапным началом и прекращением обычно у детей 5–12 лет. Приступы либо самопроизвольно прекращаются в подростковом возрасте, либо переходят в другие формы эпилепсии. Абсансы начинаются без ауры, и их длительность редко превышает 10 секунд, а на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов на отведениях обоих полушарий мозга приступ сопровождается типичным пик-волновым разрядом (ПВР) с выраженной основной частотой.

Тот факт, что пик-волновая активность во время абсансных разрядов возникает внезапно и синхронно во всех отведениях поверхностной ЭЭГ, заставил первых исследователей ошибочно полагать, что патогенез абсансов происходит из глубоких подкорковых структур (ствол мозга или таламус), откуда патологическая активность распространяется на оба полушария [9]. Поскольку у пациентов нет клинических показаний для установки глубинных электродов в мозг, для более детальных исследований механизмов генерации ПВР были выведены генетические животные-модели, наиболее известными из которых являются крысы линий WAG/Rij [10] и GAERS [11]. Эти модели, впервые выведенные в восьмидесятых годах прошлого века, хорошо документированы и подтверждены как модели абсансной эпилепсии у детей. Они показывают такие клинические сопутствующие симптомы абсансной эпилепсии, как легкий миоклонус лица (подергивание вибрисс у крыс [12]), учащенное дыхание и многие другие характеристики, влияющие на достоверность выявления, прогнозирования и подтверждения диагноза [10].

В настоящее время существует ряд моделей пик-волновых разрядов, которые довольно сильно отличаются друг от друга, включая феноменологические [13] и биофизические модели [14–16]; таламические [17], корковые [18, 19] и таламокортикальные [20]; микро- [17, 21], мезо- [7, 22] и макромасштабные (модели нейронных масс) [21, 23, 24]. Большинство моделей направлены на воспроизведение характеристик ПВР, но некоторые из них фокусируются на влиянии аномальной активности в таламокортикальной сети [25, 26]. Эти модели показывают, что существует базовое понимание вклада различных типов внутренних токов и синаптических рецепторов, а также физиологических условий, при которых может происходить синхронизированная деятельность в виде сонных веретён и ПВР, включая необходимые обратные связи таламуса с корой и наоборот, а также роль четырех ключевых элементов: кортикальных пира-

мидалльных клеток и интернейронов, таламо-кортикальных релейных клеток и нейронов ретикулярного таламического ядра.

В данной работе выдвигается гипотеза о том, что способность к генерации ПВР обусловлена патологией структуры связей в головном мозге, которая развивается с возрастом. В популяции существует небольшая вероятность появления и закрепления этой патологии, которая использовалась при выведении генетических моделей WAG/Rij и GAERS от нормальных крыс линии Wistar. Поэтому, чтобы воспроизвести такую патологию, нужна сетевая модель, где именно матрица связей в сети обуславливала бы возможность эпилептиформной активности. Широко распространенные макромодели имеют три ограничения. Во-первых, они не позволяют воспроизвести то, что относительно небольшие изменения в матрице связей ответственны за ПВР. Во-вторых, взаимосвязи внутри структур мозга, т. е. внутри ретикулярного ядра таламуса и внутри коры, не могут быть включены, но они, как известно, важны для генерации ПВР. В-третьих, нет возможности смоделировать отклонение заболевания от популяции, поскольку патологическим состояниям соответствует только один набор параметров (в сетевых моделях это возможно путем изменения матрицы связности).

Объекты исследования. Объекты исследования в данной работе — это сложные, иерархически устроенные сети нейронных осцилляторов, а также электроэнцефалограммы крыс-моделей абсансной эпилепсии.

Цель и задачи исследования. Целью работы является создание математической модели пик-волновых разрядов, воспроизводящей основные характеристики и механизмы перехода от нормальной к эпилептиформной активности и обратно, и верификация модели с использованием различных подходов радиофизики (нелинейной динамики), основанных на анализе сигналов.

Для достижения цели были решены следующие задачи:

1. Разработка стохастической мезомасштабной модели, воспроизводящей характерные черты пик-волновых разрядов на электроэнцефалограмме при абсансной эпилепсии.
2. Определение возможностей построенной модели: масштабирование, способность генерировать сцепленные разряды, анализ устойчивости матрицы связей к удалению элементов.
3. Разработка динамической мезомасштабной модели пик-волновых разрядов.
4. Сравнение динамики отдельных модельных нейронов с динамикой реальных индивидуальных клеток.
5. Спектральный анализ электроэнцефалограмм крыс-моделей абсансной эпилепсии до и во время пик-волновых разрядов и его сопоставление со спектральным анализом временных рядов, полученных с помощью предложенных моделей.
6. Апробация методов расчёта старшего ляпуновского показателя по временным рядам путём сравнения результатов с оценками, полученными по

уравнениям эталонных моделей радиофизики. Выбор наилучшего метода для работы с короткими зашумленными временными рядами.

7. Оценка сложности внутричерепных электроэнцефалограмм при переходе от нормальной к эпилептиформной активности во время абсансных разрядов, временных рядов макроскопической модели пик-волновых разрядов, описанной в литературе, и рядов предложенной модели.
8. Анализ связанности между структурами предложенных моделей методом адаптированной нелинейной причинности по Грейнджеру и сравнение этих оценок с результатами, полученными в литературе по реальным данным.

Использованные методы, подходы, модели. В работе использованы следующие основные идеи, методики и подходы, известные в литературе.

1. Методы Эйлера и Эйлера–Маруямы были использованы при численном интегрировании систем дифференциальных уравнений, описывающих ансамбли осцилляторов ФитцХью–Нагумо, представляющих собой структурные единицы в предложенных моделях (как в стохастической, так и в динамической).
2. Для реконструкции вектора состояний на основании рядов данных использовался метод временных задержек [27].
3. Были реализованы методы расчёта старшего ляпуновского показателя по временным рядам [28–30]. Показано, что наиболее подходящим является метод, предложенный в [30].
4. Адаптированный нелинейный метод причинности по Грейнджеру, который был предложен специально для изучения ПВР [31] и использовался в данной работе для верификации моделей.
5. Для верификации моделей использовался спектральный анализ (построение спектрограмм с окном Ханнинга).
6. Методы проверки гипотез: t-тест Стьюдента, ANOVA использовались для сопоставления средних значений улучшения прогноза (метод причинности по Грейнджеру) при анализе связанности между отведениями в моделях и по экспериментальным данным, критерий Манна–Уитни использовался для сопоставления распределений значений ляпуновского показателя, полученных по модельным и экспериментальным данным.

Кроме того, для тестирования методов расчёта старшего ляпуновского показателя были использованы классические модели радиофизики и нелинейной динамики, в частности: генератор Анищенко–Астахова, генератор Кияшко–Пиковского–Рабиновича, автогенератор Дмитриева–Кислова с 1,5 степенями свободы, система Лоренца, система Рёсслера, а также данные радиофизического эксперимента.

Научная новизна. Научная новизна работы заключается в использовании комбинации методов математического моделирования из первых принципов (прямое моделирование) и методов моделирования путем решения обратной задачи (обратное моделирование)[32]. 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 фокальной области. Впервые было выполнено моделирование различных структур таламокортикальных сетей мозга большими ансамблями иерархически организованных осцилляторов для моделирования пик-волновых разрядов.

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 радиофизики (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 как устойчивые режимы, которым соответствуют различные значения параметров модели.

Достоверность полученных результатов. Достоверность результатов исследований, выполненных в рамках диссертации, определяется использованием в ходе работы современных биофизических и радиофизических методов, в том числе методов анализа экспериментальных сигналов, 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.

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 их 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.

Апробация результатов исследования. Результаты работы были

доложены на следующих всероссийских и международных конференциях диссертантом лично: 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 «Хаотические 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).

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

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.

Публикации по теме работы. Результаты диссертации опубликованы в 5 статьях в рецензируемых журналах из списка ВАК, все они индексируются в базах данных Web of Science и SCOPUS, также в 2 трудах конференций, индексируемых Web of Science и SCOPUS, и 12 иных тезисах и материалах конференций; также в ходе работы над диссертацией получены 2 свидетельства об официальной регистрации программ для ЭВМ. Общий объём опубликованных по теме диссертации работ составил 119 мп. стр., в том числе в журналах из

перечня ВАК — 88 мп. стр.

Положения, выносимые на защиту.

1. Предложенная стохастическая мезомасштабная модель пик-волновых разрядов, состоящая из иерархически связанных математических модельных нейронов ФитцХью–Нагумо, воспроизводит спектральные свойства пик-волновых разрядов, известные благодаря наличию животных-моделей — крыс линий WAG/Rij и GAERS, позволяет смоделировать инициацию эпилептиформной активности путём увеличения связи от тройничного нерва к таламусу и её спонтанное завершение, а также различия между животными в популяции, обладая масштабируемостью: свойства модели сохраняются при изменении числа модельных нейронов, начиная с минимального их количества порядка 170.
2. Предложенная динамическая мезомасштабная модель пик-волновых разрядов воспроизводит спектральные свойства сигналов локальных потенциалов мозга животных-моделей абсансной эпилепсии и позволяет смоделировать три известных в литературе сценария инициации пик-волновых разрядов: стимуляцию таламуса тройничным нервом, увеличение взаимодействия между клетками соматосенсорной коры и внешнюю электрическую стимуляцию коры, а также их спонтанное завершение и известное в литературе прерывание разрядов с помощью высокочастотной стимуляции, что достигается увеличением общего числа клеток относительно стохастической модели примерно втрое и их разделением на меньшую (фокальную) группу и большую группу, ответственную за генерацию нормальной активности и вовлекаемую в генерацию эпилептиформной активности только пассивно; при этом обе группы состоят из 4 популяций, моделирующих пирамидные клетки и интернейроны соматосенсорной коры, а также таламо-кортикальные и ретикулярные клетки таламуса.
3. Оценки старшего ляпуновского показателя по временным рядам как экспериментальных, так и модельных энцефалограмм коры и ядер таламуса, сделанные методом, адаптированным для коротких временных рядов, положительны и для фоновой, и для иктальной активности, обосновывая заложенную при моделировании гипотезу, что пик-волновой разряд — нерегулярный процесс, однако, полученные для фона значения в среднем больше, чем для разрядов; при этом оценки по временным рядам предложенной в работе динамической мезомасштабной модели ближе к оценкам, полученным по экспериментальным данным, чем оценки, полученные по временным рядам моделей нейронных популяций.
4. Предложенный подход, основанный на анализе многоканальных экспериментальных и модельных сигналов путём построения по ним прогностических моделей в виде динамических систем и оценке связанности с помощью этих моделей методом адаптированным нелинейным методом причинности по Грейнджеру между генерирующими сигналами объектами, позволяет выявить сходства и различия в динамике взаимодействий меж-

ду источниками экспериментальных сигналов с одной стороны и между моделями этих источников — с другой, и предоставляет дополнительные возможности по верификации и исследованию существующих моделей.

Содержание работы

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

В первой главе предлагается стохастическая модель пик-волновых рядов. Она относится к классу мезомасштабных моделей, в которых каждый «нейрон» фактически является группой расположенных рядом однотипных нейронов, имеющих общее назначение. Модель организована в два уровня.

Первый (верхний) уровень состоит из трех элементов: входной слой, представленный тройничным нервом, второй элемент — группа таламических нейронов (не разделенная на возбуждающую и тормозящую популяции, поэтому нельзя сказать, какое конкретно ядро таламуса моделируется этой структурой), третий элемент — соматосенсорная кора. Считается, что соматосенсорная кора содержит очаговую иницирующую зону с кортико-кортикальными, кортико-таламическими и таламо-кортикальными взаимодействиями, которые имеют решающее значение для возникновения и развития судорог. Тройничный нерв, обеспечивающий тактильную, проприоцептивную и но-

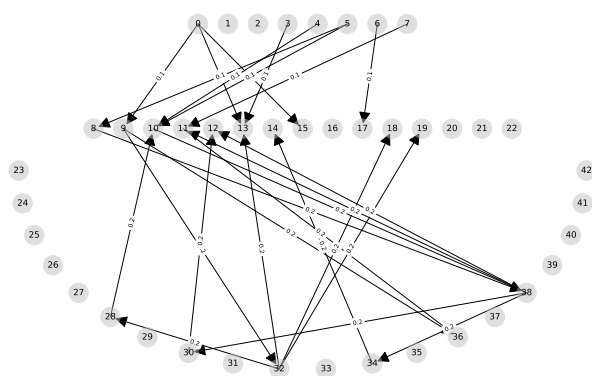


Рис. 1. Пример архитектуры связей предлагаемой модели. Различные уровни показывают различные структуры нейронов: верхний — периферические, средний — таламические нейроны, нижний — нейроны неокортекса. Направленная связь показана в виде линий; стрелка на конце линии обозначает направление связи. ноцицептивную связь лица с дорсальным таламусом и соматосенсорной корой, включён в модель, так как было показано, что вход от периоральной области и вибрисс является обязательным для возникновения ПВР.

Второй (нижний) уровень — это уровень отдельных нейронов, принадлежащих к одной из трех моделируемых структур. Каждый нейрон может быть связан с другими нейронами в модели по следующему правилу:

1. тройничный нерв (внешний вход) влияет на нейроны таламуса,
2. таламические нейроны влияют на нейроны соматосенсорной коры,
3. корковые нейроны влияют на другие нейроны соматосенсорной коры и нейроны таламуса.

Пример модели, состоящей из 43 нейронов, показан на рис. 1. В большинстве случаев использовалось больше нейронов: 32 периферических, 60 таламических и 80 корковых нейронов (всего 172).

Уравнения ФитцХью–Нагумо (1) [33] были использованы для моделирования нейронов каждого типа в форме [34]. Все параметры системы во всех численных экспериментах были фиксированы таким образом, что каждый осциллятор находился в неколебательном режиме.

$$\begin{aligned}\frac{dx_i}{dt} &= x(a - x)(x - 1) - y_i + \xi_i + \sum_{j \neq i} C_{i,j} h(x_j(t - \tau)), \\ \frac{dy_i}{dt} &= bx_i - \gamma y_i, \\ h(x) &= 1 + \frac{\text{th}(x)}{2},\end{aligned}\tag{1}$$

где $a = 0.8, b = 0.008, \gamma = 0.0033$, ξ — это белый гауссовский шум с нулевым средним и дисперсией, равной 0.07, C — матрица связей между нейронами, в которой номер строки соответствует ведомому нейрону, а номер столбца — воздействующему. Матрицы связи были сгенерированы случайным образом с помощью следующего набора условий: нейроны таламуса получают входные сигналы от тройничного нерва и посылают свои проекции на нейроны в коре. Нейроны коры могут быть связаны с несколькими другими кортикальными нейронами и с нейронами в таламусе. Вероятность возникновения связи зависит от участвующих структур: $0.5/N_e$ для связей от внешнего входа к нейронам таламуса, и $1/N_e$ — во всех остальных случаях, где N_e — количество нейронов ведущей структуры. Значение коэффициентов связи (ненулевых элементов C) было равно 0.1 для связей от внешнего входа к нейронам таламуса и 0.2 во всех остальных случаях.

Время запаздывания τ в связи было выбрано для каждой матрицы индивидуально в диапазоне от 5 до 15 единиц безразмерного времени и было одинаковым для всех связей внутри одной матрицы. Уравнения модели решались численно методом Эйлера–Маруямы с шагом 0.5. Основной характерный масштаб колебаний составил 200 точек, поэтому шаг 0.5 можно считать достаточно малым. Безразмерная единица времени была сопоставлена 1 мс, что соответствует обычной частоте дискретизации 2 кГц, типичной для экспериментальных исследований на животных–моделях — см. [35].

Временные ряды модельных локальных потенциалов поля таламуса и коры показаны на рис. 2 вместе с соответствующими спектрограммами. Разряд начинается с сильно нелинейных колебаний на основной частоте около 8 Гц. Первые несколько секунд (в то время как присутствует усиленная связь с внешним входом) сопровождаются низкочастотной составляющей около 4 Гц ($1/2$ субгармоника). Начало разряда на спектрограмме появляется примерно на 1 с раньше, чем становится заметно на временных рядах. Амплитуда сигнала во время разряда во много раз больше по сравнению с фоновой активностью, и сигналы

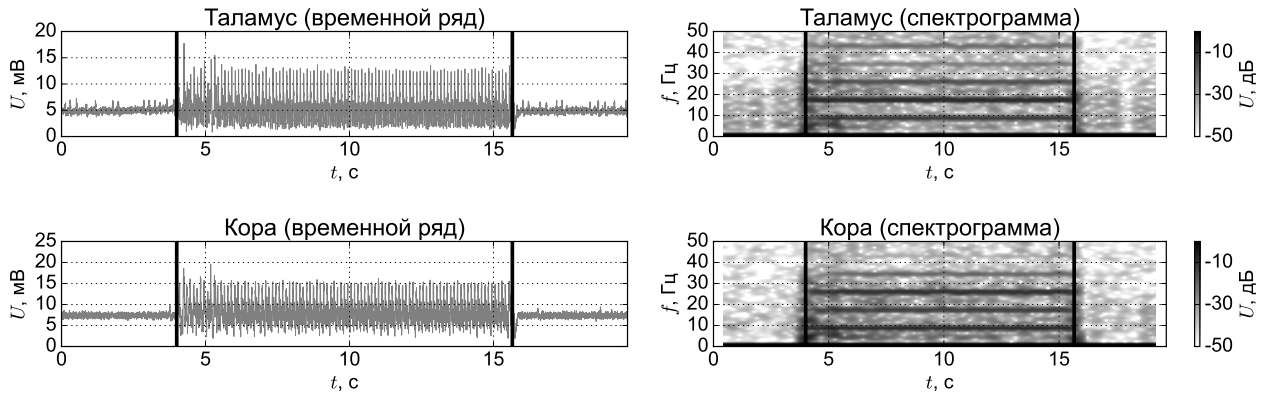


Рис. 2. Модельные сигналы локальных полевых потенциалов таламуса и коры, полученные из модели (1) и соответствующие им спектрограммы

становятся более регулярными, но не полностью периодическими. Это может быть связано как со сложными взаимодействиями в сети, так и с наличием шума. Таким образом, 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), ее высших гармоник (одновременно колебания становятся более нелинейными),
- почти внезапное переключение от нормальной к патологической активности и наоборот,
- синхронизация как между отдельными клетками, так и между крупными структурами (областями соматосенсорной коры и ядрами таламуса).

Результаты главы опубликованы в работе [39] и тезисах докладов конференций [44–46].

Во второй главе описывается более сложная модель пик-волновых разрядов, которая отличается от первой предложенной модели следующим:

1. относящаяся к генерации ПВР часть таламуса разделена на вентропостеромедиальное ядро таламуса (VPM, ТС-клетки) и тормозное ретикулярное таламическое ядро (RTN, РЕ-клетки), тогда как ранее таламус рассматривался как единая структура;
2. рассматриваются два типа кортикальных клеток: пирамидные (PY) клетки и интернейроны (IN) в соотношении 4:1, тогда как ранее интернейроны не учитывались;
3. корковые интернейроны и РЕ-клетки обеспечивают тормозные проекции, включая проекции на другие клетки в той же структуре, в то время как проекции PY и ТС-клеток являются возбуждающими; ранее не было разделения между возбуждающей и тормозящей связями;
4. новая модель обеспечивает как нормальную, так и патологическую динамику с помощью архитектуры связи, шум не нужен для получения нормальной динамики, поэтому все вычислительные эксперименты полностью воспроизводимы;

5. как таламическая, так и корковая части сети разделены на фокальную и окружающую область, которая также частично участвует в генерации ПВР;
6. в этой модели возможны три различных способа инициации ПВР: путём увеличения внутрикорткальных связей, посредством внешнего входа от тройничного нерва и низкочастотной стимуляции, тогда как ранее рассматривался только внешний вход;
7. добавлен процесс поддержания разряда: его целью было получение средней длины ПВР, близкой к длине, наблюдаемой в экспериментах;
8. была исследована возможность использования высокочастотной стимуляции (130 Гц) для прекращения ПВР, как сообщалось в литературе [36].

Из-за описанных свойств модели она была названа динамической мезомасштабной моделью (ДММ) по сравнению с предыдущей стохастической мезомасштабной моделью (СММ), описанной в главе 1, где фоновая динамика была невозможна без шума.

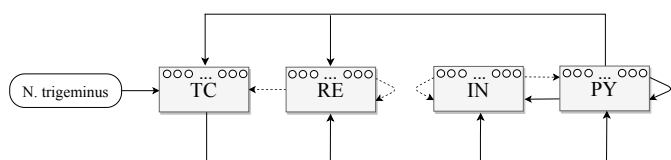


Рис. 3. Архитектура связей предлагаемой модели. Тормозные связи показаны пунктирными линиями, возбуждающие — сплошными. «PY» — пирамидные клетки в коре, «IN» — кортикальные интернейроны, «ТС» — таламокортикальные клетки, «РЕ» — тормозные клетки в ретикулярном таламическом ядре, N. trigeminus служит внешним входом

(PY и IN вместе), VPM (медиальное вентропостериальное ядро таламуса, TC) и RTN (ретикулярное таламическое ядро, RE). Тройничный нерв (N. trigeminus), иннервирующий вибриссы (у крыс) и лобную область лица (у пациентов), рассматривается как внешний вход в модель.

Каждая часть состоит из относительно большого количества модельных клеток и разделена на две субпопуляции. Одна, меньшая по численности группа, моделирует фокальные зоны как таламуса, так и коры. Другая, более крупная группа, моделирует окружающие области. Эти окружающие области соответствуют другим таламическим ядрам для клеток TC и RE (некоторые из них также могут быть вовлечены в ПВР, см., например, [35]), а также областям коры, связанным с соматосенсорной корой (теменной корой у крыс) для клеток PY и IN, включая лобную и затылочную кору, которые обычно участвуют в ПВР. Включение этих окружающих областей в модель было необходимо для обеспечения нерегулярной колебательной динамики между разрядами, иначе фоновая активность должна моделироваться, используя шум, как в главе 1. Для моделирования отдельного узла снова была использована модель ФитцХью–Нагумо

Архитектура связей модели была получена из работ [23, 37] и др. — см. рис. 3. Модель состоит из четырех частей: «PY» и «IN» — пирамидальных клеток и интернейронов в коре и «ТС» и «РЕ» — таламокортикальных клеток и ГАМК-эргических ретикулярных таламических нейронов в таламусе, соответственно. Кроме того, чтобы иметь возможность сравнивать результаты модели с экспериментально наблюдаемыми явлениями, эти части также рассматриваются как кора

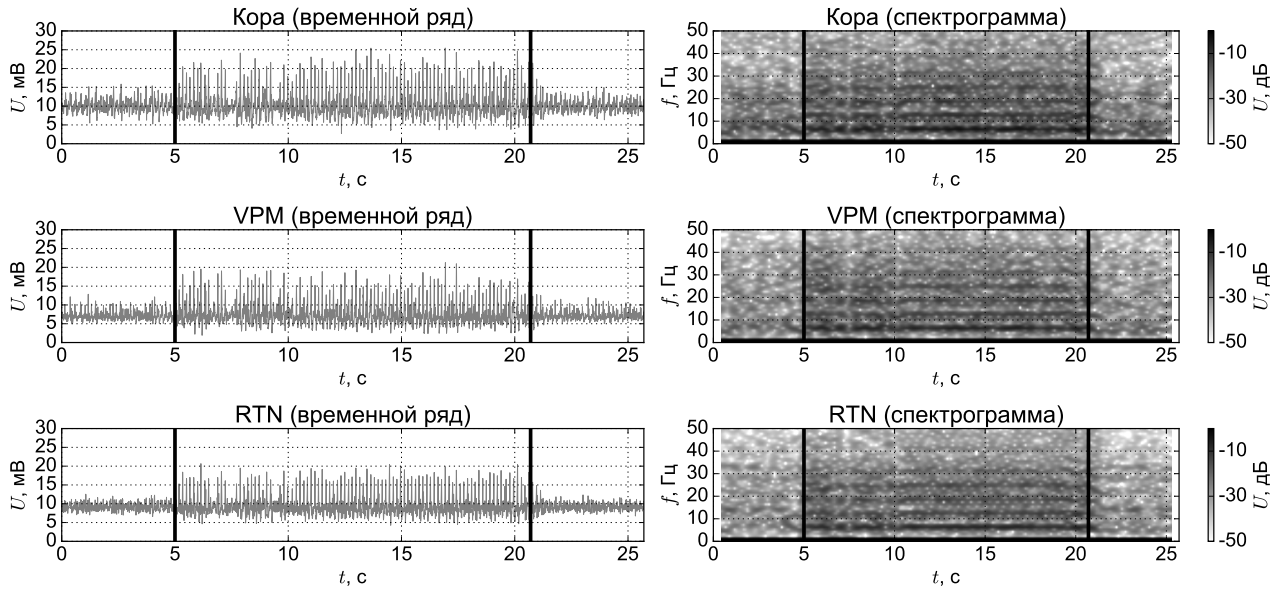


Рис. 4. Временные ряды и спектрограммы ДММ из соматосенсорной коры (суммарный сигнал от клеток «PY» и «IN» вместе), VPM (суммарный сигнал от клеток «ТС») и RTN (суммарный сигнал от клеток «RE»)

[33], уравнения элементов сети со связями представлены формулой (1).

Модельные временные ряды для локальных потенциалов поля были получены как сумма временных рядов для всех соответствующих ячеек. В частности, временные ряды для коры были рассчитаны как сумма активностей всех ячеек «PY» и «IN», модельные временные ряды для VPM были построены как сумма активностей всех ячеек «ТС», а модельные временные ряды для RTN были построены как сумма активностей всех ячеек «RE».

Кроме того, в модели были воспроизведены три различных описанных в литературе механизма возникновения разрядов: 1) короткое увеличение внутрикортикальных связей, 2) увеличение связи от внешнего входа (тройничного нерва) и 3) низкочастотная стимуляция. Все эти механизмы являются сетевыми механизмами, основанными на относительно небольших по амплитуде и коротких во времени изменениях силы связи только между небольшим количеством нейронов в пределах фокальной области. Никаких изменений параметров отдельных узлов или архитектуры связей не требовалось. Были исследованы механизмы прекращения разрядов с помощью высокочастотной стимуляции. Модель корректно имитирует завершение ПВР из-за высокочастотной односторонней стимуляции, в соответствии с экспериментальными данными [36].

Результаты главы опубликованы в работах [47, 40, 48, 41] и тезисах докладов конференций [49–52].

В третьей главе исследуется сложность сигналов, полученных с помощью динамической мезомасштабной модели ПВР, путём расчёта старшего ляпуновского показателя (СЛП). Для тестирования метода расчёта старшего ляпуновского показателя были использованы классические модели радиофизики и нелинейной динамики. Полученные значения сравнивались со значениями оцен-

ки СЛП по сигналам локальных полевых потенциалов крыс-моделей абсансной эпилепсии, а также по временным рядам макромасштабной модели ПВР, описанной в литературе.

Вычисление ляпуновских показателей, характеризующих эволюцию во времени двух изначально очень близких точек в фазовом пространстве, стало уже классическим методом различения типов динамики. В данной работе оценка ляпуновского показателя использовалась для определения регулярности динамики предложенной ДММ и сопоставления с экспериментальными данными и моделями нейронных популяций. Расчёт старшего ляпуновского показателя по временному ряду проводился методом, адаптированным для коротких временных рядов (около 30 характерных периодов для потоковых систем) [30]. Реконструированная методом задержек [27] траектория может быть представлена как матрица, у которой каждая строка – это вектор состояния в фазовом пространстве, то есть

$$\hat{\mathbf{X}} = (\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M)^T, \quad (2)$$

где \mathbf{x}_n – состояние системы в момент времени n . Для исходного временного ряда $\{x_n\}_{n=1}^N$ с шагом Δt получаем $\mathbf{x}_n = (x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D-1)l})$, где D – размерность вложения, а l – лаг. Так, $\hat{\mathbf{X}}$ – матрица $M \times D$, где $M = N - (D-1)l$. Затем отыскивался ближайший сосед для каждого вектора \mathbf{x}_n полученной траектории, в качестве которого рассматривался такой вектор \mathbf{x}_j , что евклидово расстояние между ними $d_{n,j}$ минимально. Кроме того, следует учитывать, что ближайшие соседи должны находиться друг от друга по времени не ближе, чем на величину лага, т. е. $|j - n| > l$, чтобы рассматривать каждую пару ближайших соседей как начальные состояния различных траекторий. Тогда старший ляпуновский показатель может быть оценен как средняя мера расхождения ближайших соседей.

По определению старшего ляпуновского показателя формула (3) описывает эволюцию расстояний между векторами \mathbf{x}_n и \mathbf{x}_j :

$$d_{n+\theta, j+\theta} \approx d_{n,j} \exp(\Lambda \theta \Delta t), \quad (3)$$

$$\Lambda \theta \Delta t \approx \log(d_{n+\theta, j+\theta}) - \log(d_{n,j}), \quad (4)$$

где θ – это дискретное время, соответствующее непрерывному времени $\theta \Delta t$. Теоретически, уравнение (4) представляет собой набор приблизительно параллельных линий, наклон каждой из которых пропорционален Λ . Чтобы получить надежную оценку для Λ , оценки (4) усреднялись по всем возможным n , рассматривая левую часть (4) как функцию дискретного времени θ :

$$\varphi(\theta) = \frac{1}{\Delta t} \left\langle \ln(d_{n+\theta, j+\theta}) - \ln(d_{n,j}) \right\rangle_n = \frac{1}{\Delta t} \left\langle \ln(d_{n+\theta, j+\theta}) \right\rangle_n - \frac{1}{\Delta t} \left\langle \ln(d_{n,j}) \right\rangle_n. \quad (5)$$

Старший ляпуновский показатель оценивался с помощью метода наименьших квадратов для линейного участка на зависимости $\varphi(\theta)$.

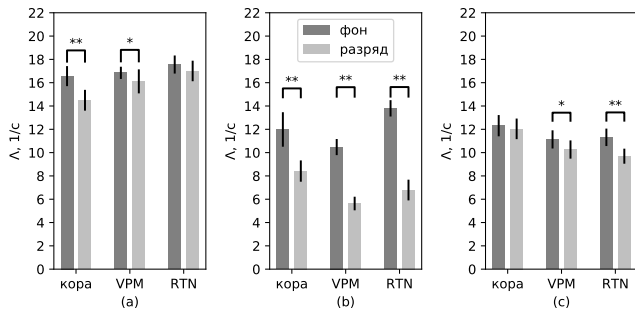


Рис. 5. Оценки старшего ляпуновского показателя со стандартными ошибками среднего (SEMs) для трёх разных отведений (теменная кора, VPM и RTN) для фоновой активности и пик-волновых разрядов для (а) крыс линии WAG/Rij, (б) макромасштабной модели ПВР, (в) мезомасштабной сетевой модели. Маркерами обозначены отличия на различном уровне значимости: «**» $p < 0.001$, а «*» $p < 0.05$, полученное с использованием U-критерия Манна–Уитни.

цами связи. Так, можно считать, что разные матрицы являются моделями отдельных животных. Следовательно, подход, используемый для сетевой модели, такой же, как мы использовали для экспериментальных данных: сначала мы усреднили оценки старшего ляпуновского показателя по всем ПВР и эпизодам фоновой активности для каждой матрицы отдельно, а затем мы усреднили по всем матрицам. Параметры метода [30] выбирались так же, как для экспериментальных данных. В результате этого были получены значения, представленные на рисунке 5.

Из рис. 5 видно, что оценки старшего ляпуновского показателя, полученные для ДММ, меньше, чем для экспериментальных данных, но разница между ПВР и фоновыми участками не так велика, как в модели нейронных популяций.

Результаты третьей главы опубликованы в работах [40, 53, 54, 42] и тезисах докладов конференций [50, 55–59].

В четвёртой главе для исследования динамики связанности между корковыми и таламическими частями предложенных моделей использовался нелинейный метод причинности по Грейнджеру, который был адаптирован специально для изучения ПВР [31]. Метод основан на построении эмпирических нелинейных прогностических моделей со специально подобранными параметрами во временном окне. Для сравнения свойств генерируемых временных рядов с экспериментальными сигналами локальных потенциалов поля была проведена реконструкция прогностических моделей в виде отображений последования (6) с вектором состояний, реконструированным методом задержек с неравномер-

Всего было обработано 300 четырёхсекундных участков сигналов локальных полевых потенциалов крыс-моделей абсансной эпилепсии генетической линии WAG/Rij, соответствующих абсансным разрядам: по 10 временных рядов от каждого из 10 выбранных животных по трём отведениям. Оценки старшего ляпуновского показателя были усреднены сначала по всем разрядам, а затем по всем крысам. Кроме того, старший ляпуновский показатель был рассчитан по временным рядам, полученным по макроскопической модели ПВР [37], усредненным по 20 эпохам как для фоновой активности, так и для ПВР. В сетевой модели, описанной в главе 2, динамика определяется не только параметрами отдельных элементов, но и матри-

ным вложением, следуя [31].

$$x'_{n+\tau} = f(x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l}) + \alpha_{Z_s+1} x_{n-l_T} \quad (6)$$

$$x''_{n+\tau} = f(x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l} y_n, \dots, x_{n-(D_a-1)l}) + \alpha_{Z_j+1} x_{n-l_T} \quad (7)$$

Модель имеет параметры: D_s и D_a — собственная и добавочная размерности (количество предыдущих значений x и y соответственно, использованных для прогноза), l — лаг вложения, l_T — дополнительный лаг для учёта основного масштаба, τ — дальность прогноза, α_i — коэффициенты, оцененные методом наименьших квадратов, Z_s и Z_j — число коэффициентов в нелинейной части модели. Функция f — степенной многочлен степени P . Для определения оптимальных параметров модели был использован критерий Шварца. Основным показателем связанности — улучшение прогноза — рассчитывается по формуле:

$$PI = 1 - \varepsilon_j^2 / \varepsilon_s^2, \quad (8)$$

где ε_j^2 и ε_s^2 суть среднеквадратичные ошибки аппроксимации.

Анализ оптимальных значений размерности D_s и порядка полинома P показал, что линейная модель большой размерности хорошо подходит для фоновой активности, а нелинейная модель — для описания эпилептиформной, что согласуется с результатами анализа экспериментальных данных [38].

Результаты сравнивались с ранее полученными результатами по экспериментальным временным рядам локальных полевых потенциалов у крыс WAG/Rij [38]. Ширина окна 0.5 с (1000 значений) была использована со смещением между окнами, равным 0.1 с — параметры, близкие к использованным в работе [38]. Анализ также был выполнен аналогично [38]. Начало и окончание всех модельных разрядов были объединены. Фоновый уровень связанности устанавливался с интервалами 10–7 с до ПВР. Полученные значения улучшения прогноза были усреднены сначала для отдельных разрядов для каждой матрицы (матрица была сопоставлена с животным), затем — для всех матриц с учетом нормированных значений. Средние значения, полученные для каждой временной точки для каждой матрицы, рассматривались как ансамбль, а их среднее значение проверялось на значимость отличия от фонового уровня.

Для каждого разряда при применении метода причинности по Грейнджеру использовались интервалы, включая фон (за 1–3 секунды до начала приступа), преиктальную, иктальную и постиктальную активность. На графиках улучшения прогноза в зависимости от времени расстояние между чёрными вертикальными пунктирными и сплошными линиями показывает длину скользящего окна. Серые точки показывают значения усреднённого по популяции улучшения прогноза PI_{mean} , незначительно отличающиеся от нуля (т. е. от фоновой активности), чёрные точки соответствуют значениям PI_{mean} бóльшим уровня, соответствующего фоновой активности, на уровне значимости 0.05. Направление связи и название каналов, между которыми была проверена связь, указаны с использованием обозначения $y \rightarrow x$.

Результаты для стохастической мезомасштабной модели хорошо воспроизводят наблюдавшееся при обработке экспериментальных данных крыс WAG/Rij увеличение связанности во время приступа [38], а также преиктальное увеличение связанности, хотя на более коротком интервале — всего 0.5 с до ПБР, — чем в эксперименте (где преиктальное увеличение начиналось за 2–2.5 с до начала ПБР).

Для динамической мезомасштабной модели удалось получить в целом ещё лучшее по сравнению со стохастической моделью соответствие динамики связанности, выявленной методом причинности по Грейнджеру, экспериментальным данным в сравнении с результатами, полученными по реальным экспериментальным данным — см. рис. 6. Это может быть обусловлено в том числе более подробным учётом различных ядер таламуса в данной модели.

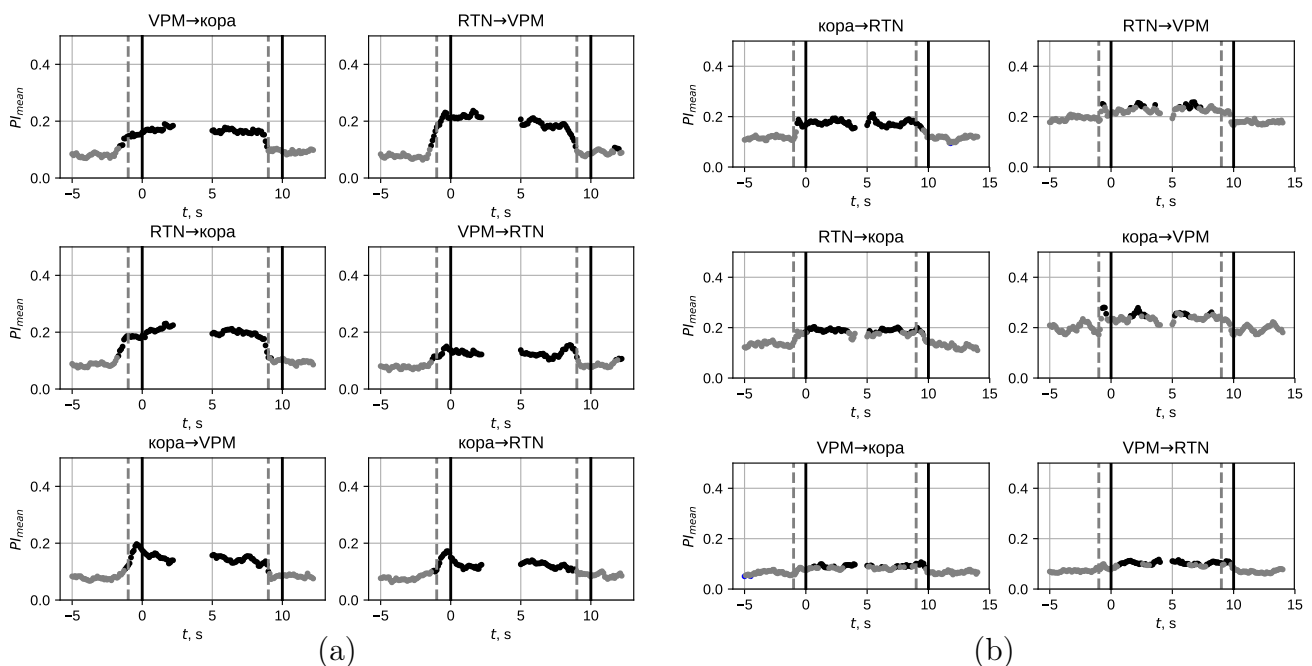


Рис. 6. Анализ связанности с использованием адаптированного метода причинности по Грейнджеру для сигналов локальных потенциалов: (а) записанных у крыс WAG/Rij, (б) сгенерированных ДММ. Показаны интервалы до, во время и после приступа (начало приступа и его окончание отмечены черными вертикальными линиями). Расстояние между черными вертикальными пунктирными и сплошными показывает длину скользящего окна. Серые точки показывают незначимое PI_{mean} , чёрные точки соответствуют значениям PI_{mean} , значительно превышающим базовый уровень на уровне значимости 0.05. В заголовке каждого графика указано направление, с какой системы на какую тестировалась связь ($y \rightarrow x$).

Наблюдается увеличение связи как для экспериментальных, так и для модельных данных между всеми рассмотренными структурами (кора, RTN, VPM) во время ПБР. Тем не менее, есть и некоторые различия: в экспериментальных данных можно увидеть преиктальное (до пунктирной линии) увеличение связанности почти во всех парах каналов, прежде всего, когда увеличивается воздействие со стороны RTN на кору (RTN→кора). Для модели значимое увеличение связанности начинается именно в момент появления ПБР. Во-вторых,

для экспериментальных данных PI_{mean} примерно одинаковы для всех пар каналов, а для данных модели при изучении влияния на VPM значения PI_{mean} значительно выше, чем в других парах каналов. Модель воспроизводит большинство характеристик динамики связи, измеренных по временным рядам [38] для пар каналов, соответствующих каналам сигналов локальных потенциалов.

Результаты главы опубликованы в работах [39, 47, 43] и тезисах докладов конференций [44, 45, 49, 51, 52].

В Заключение сформулированы основные результаты работы:

1. Предложены две модели пик-волновых разрядов, которые воспроизводят переход от нормальной к эпилептиформной активности и обратно за счёт иерархически организованных сетей нейронных осцилляторов.
2. Стохастическая модель демонстрирует основные характеристики разрядов (повышение амплитуды, основную частоту и её гармоники). Показана устойчивость модели к вариациям структуры и масштабированию. Воспроизведена динамика связанности между модельными структурами.
3. Динамическая модель позволяет однозначно воспроизводить эффекты вследствие отсутствия в ней шума. Кроме того, она даёт возможность исследовать механизмы прекращения разрядов с помощью высокочастотной стимуляции, так как для этой модели однозначно известно, как развиваются ПВР без стимуляции. Три различных описанных в литературе механизма возникновения разрядов были воспроизведены в модели: 1) короткое увеличение внутрикортикальных связей, 2) увеличение связи от внешнего входа (тройничного нерва) и 3) низкочастотная стимуляция. Все эти механизмы являются сетевыми механизмами, основанными на относительно небольших по амплитуде и коротких во времени изменениях силы связи только между небольшим количеством нейронов в пределах фокальной области. Никаких изменений параметров отдельных узлов или архитектуры связей не требовалось.
4. Исследован вопрос о сложности сигналов экспериментальных и модельных сигналов локальных полевых потенциалов путём расчёта старшего ляпуновского показателя. Для трёх рассмотренных отведений старший ляпуновский показатель оказался положительным и меньшим по величине во время разрядов по сравнению с фоном.
5. Показано, что обе предложенные модели демонстрируют динамику связанности, полученную методом причинности по Грейнджеру, аналогичную динамике между каналами сигналов локальных полевых потенциалов, снятых у крыс-моделей абсансной эпилепсии.

Список литературы

1. Complex networks: Structure and dynamics / S. Boccaletti, V. Latora, Y. Morenó, M. Chavez, D.-U. Hwang // Physics Reports. — 2006. — Vol. 424. — P. 175–308.
2. Масленников О., Некоркин В. Адаптивные динамические сети // УФН. — 2017. — т. 187. — с. 745–756.

3. *Lewis E.* Network models in population biology. — Berlin : Springer, 1977.
4. *Shrivastava D., Roemer R. B.* Readdressing the Issue of Thermally Significant Blood Vessels Using a Countercurrent Vessel Network // J. Biomech. Eng. — 2006. — Vol. 128, no. 2. — P. 210–216.
5. *Borrett D. S., Yeap T. H., Kwan H. C.* Neural Networks and Parkinson's Disease // Canadian Journal of Neurological Sciences. — 1993. — Vol. 20, no. 2. — P. 107–113.
6. *Proske J. H., Jeanmonod D., Verschure P. F.* A Computational Model of Thalamocortical Dysrhythmia // The European Journal of Neuroscience. — 2011. — Vol. 33. — P. 1281–1290.
7. *Traub R. D., Wong R. K.* Cellular mechanism of neuronal synchronization in epilepsy // Science. — 1982. — Vol. 216. — P. 745–747.
8. Synchronization phenomena in human epileptic brain networks / K. Lehnertz, S. Bialonski, M.-T. Horstmann, D. Krug, A. Rothkegel, M. Staniek, T. Wagner // J. Neurosci. Methods. — 2009. — Vol. 183, no. 1. — P. 42–48.
9. *Browne T. R., Holmes G. L.* Handbook of Epilepsy. — Philadelphia, PA, USA : Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
10. *Coenen A. M. L., van Luijtelaar G.* Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats // Behav Genetics. — 2003. — Vol. 33. — P. 635–655.
11. *Marescaux C., Vergnes M., Depaulis A.* Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg — a review // J. Neural. Transm. (suppl). — 1992. — Vol. 35. — P. 37–69.
12. *van Luijtelaar E. L., Coenen A. M.* Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats // Neurosci Lett. — 1986. — Vol. 70. — P. 393–397.
13. Dynamics on networks: the role of local dynamics and global networks on the emergence of hypersynchronous neural activity / H. Schmidt, G. Petkov, M. P. Richardson, L. G. Terry // PLoS Comput. Biol. — 2014. — DOI: [10.1371/journal.pcbi.1003947](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003947).
14. *Destexhe A.* Network models of absence seizures // Neuronal Networks in Brain Function, CNS Disorders, and Therapeutics. — Academic Press, 2014. — P. 11–35.
15. The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: II. Network and glial dynamics / G. Ullah, J. R. J. Cressman, E. Barreto, S. S. J. // J Comput Neurosci. — 2009. — Vol. 26. — P. 171–183.
16. Emergent epileptiform activity in neural networks with weak excitatory synapses / W. van Drongelen, H. C. Lee, M. Hereld, Z. Chen, F. P. Elsen, R. L. Stevens // IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. — 2005. — Vol. 13. — P. 236–241.
17. *Destexhe A., Babloyantz A., Sejnowski T. J.* Ionic mechanisms for intrinsic slow oscillations in thalamic relay neurons // Biophys J. — 1993. — Vol. 65, no. 4. — P. 1538–1552.
18. *Thomson A. M., Destexhe A.* Dual intracellular recordings and computational models of slow IPSPs in rat neocortical and hippocampal slices // Neuroscience. — 1999. — Vol. 92. — P. 1193–1215.
19. Simulation of sleep spindles and spike and wave discharges using a novel method for the calculation of field potentials in rats / A. Sargsyan, E. Sitnikova, A. Melkonyan, H. Mkrtchian, G. van Luijtelaar. // J Neurosci Methods. — 2007. — Vol. 164. — P. 161–76.
20. *Pinault D., Deschenes M.* Projection and innervation patterns of individual thalamic reticular axons in the thalamus of the adult rat: A three-dimensional, graphic, and morphometric analysis // Journal of Comparative Neurology. — 1998. — Vol. 391. — P. 180–203.

21. Колосов А. В., Нуйдель И. В., Яхно В. Г. Исследование динамических режимов в математической модели элементарной таламокортикальной ячейки // Известия вузов. ПНД. — 2016. — т. 24, № 5. — с. 72–83.
22. Wright J. J., Liley D. T. J. Simulation of electrocortical waves // Biological Cybernetics. — 1995. — Vol. 72. — P. 347–356.
23. Suffczynski P., Kalitzin S., Lopes da Silva F. H. Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network // Neuroscience. — 2004. — Vol. 126. — P. 467–484.
24. A Unifying Explanation of Primary Generalized Seizures Through Nonlinear Brain Modeling and Bifurcation Analysis / M. Breakspear, J. A. Roberts, J. R. Terry, S. Rodrigues, N. Mahant, P. A. Robinson // Cerebral Cortex. — 2006. — Vol. 16, no. 9. — P. 1296–1313.
25. Nuidel I. V., Sokolov M. E., Yakhno V. G. Dynamic model of information processing and/or self-excitation in thalamo-cortical neuron-like models // Optical Memory & Neural Networks (Information Optics). — 2016. — Vol. 25. — P. 243–254.
26. Симулятор динамических процессов преобразования сенсорных сигналов в таламо-кортикальных сетях / М. Е. Соколов, Г. Д. Кузнецова, И. В. Нуйдель, Я. В. Г. // Известия вузов. ПНД. — 2011. — т. 19, № 6. — с. 117–129.
27. Geometry from a Time Series / N. H. Packard, J. P. Crutchfield, J. D. Farmer, R. S. Shaw // Phys. Rev. Lett. — 1980. — Vol. 45, issue 9. — P. 712–716.
28. Determining Lyapunov exponents from a time series / A. Wolf, J. B. Swift, H. L. Swinney, J. A. Vastano // Physica D. — 1985. — Vol. 16. — P. 285–317.
29. Liapunov exponents from time series / J. P. Eckmann, S. O. Kamphorst, D. Ruelle, S. Ciliberto // Physical Review A. — 1986. — Vol. 34. — P. 4971–4799.
30. Rosenstein M. T., Collins J. J., De Luca C. J. A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets // Physica D: Nonlinear Phenomena. — 1993. — Vol. 65. — P. 117–134.
31. Application of adaptive nonlinear Granger causality: Disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model / M. V. Sysoeva, E. Sitnikova, I. V. Sysoev, B. P. Bezruchko, G. van Luijtelaar // J. Neurosci. Methods. — 2014. — Vol. 226. — P. 33–41.
32. Bezruchko B., Smirnov D. Extracting Knowledge From Time Series. — Springer, 2010.
33. FitzHugh R. Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane // Bull. Math. Biophysics. — 1955. — Vol. 17. — P. 257–269.
34. Сысоева М. В., Диканев Т. В., Сысоев И. В. Выбор временных масштабов при построении эмпирической модели // Известия вузов. ПНД. — 2012. — т. 20, № 2. — с. 54–62.
35. 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.
36. Timing of high-frequency cortical stimulation in a genetic absence model / S. van Heukelum, J. Kelderhuis, P. Janssen, G. van Luijtelaar, A. Lüttjohann // Neuroscience. — 2016. — Vol. 324. — P. 191–201.
37. A Computational Study of Stimulus Driven Epileptic Seizure Abatement / P. N. Taylor, Y. Wang, M. Goodfellow, J. Dauwels, F. Moeller, U. Stephani, G. Baier // PLoS ONE. — 2014. — Vol. 9, no. 12. — e114316. — DOI: [10.1371/journal.pone.0114316](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114316).

38. Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges / M. Sysoeva, A. Lüttjohann, G. van Luijtelaar, I. Sysoev // *Neuroscience*. — 2016. — Vol. 314. — P. 75–89.

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

39. Modeling spike-wave discharges by a complex network of neuronal oscillators / **Т. М. Медведева**, M. V. Sysoeva, G. van Luijtelaar, I. V. Sysoev // *Neural Networks*. — 2018. — Vol. 98. — P. 271–282.
40. Estimating complexity of spike-wave discharges with largest Lyapunov exponent in computational models and experimental data / **Т. М. Медведева**, A. K. Lüttjohann, M. V. Sysoeva, G. van Luijtelaar, I. V. Sysoev // *AIMS Biophysics*. — 2020. — Vol. 7, no. 2. — P. 65–75.
41. Dynamical mesoscale model of absence seizures in genetic models / **Т. М. Медведева**, M. V. Sysoeva, A. Lüttjohann, G. van Luijtelaar, I. V. Sysoev // *PLoS ONE*. — 2020. — e239125. — DOI: [10.1371/journal.pone.0239125](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239125).
42. Генерация импульсных сигналов — аналогов временных солитонов — в активном кольцевом резонаторе с клистроном-усилителем и спин-волновой линией передачи / С. В. Гришин, Б. С. Дмитриев, **Т. М. Медведева**, Д. В. Романенко, В. Н. Скороходов, И. В. Сысоев, М. В. Сысоева, Ю. П. Шараевский // *Известия вузов. Радиофизика*. — 2019. — т. 62, № 1. — с. 37–57.
43. *Сысоева М. В., Т. М. Медведева*. Оптимизация параметров метода причинности по Грейнджеру для исследования лимбической эпилепсии // *Известия вузов. ПНД*. — 2018. — т. 26, № 5. — с. 39–62.

Публикации по теме диссертации в трудах конференций и свидетельства о регистрации программ для ЭВМ

44. **Т. М. Медведева**, *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». — 2016. — с. 96–97.
45. **Т. М. Медведева**, *Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Моделирование пик-волновых разрядов с помощью сложной сети нейронных осцилляторов // XVIII научная школа «Нелинейные волны-2018». — 2018. — с. 102–104.
46. Патология структуры связей в мозге, ведущая к развитию пик-волновых разрядов: моделирование сложными иерархически организованными сетями осцилляторов / **Т. М. Медведева**, М. В. Сысоева, А. Люттйоханн, Ж. Луйтелаар, И. В. Сысоев // Сборник научных трудов VI съезда биофизиков России: в 2 томах, том 1. — 2019. — с. 304.

47. **T. M. Medvedeva**, 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. Vol. 8589208. — 2018. — P. 137–138.
48. **T. M. Медведева**, Сысоева М. В., Сысоев И. В. Генерация эпилептиформной активности ансамблем иерархически связанных нейроосцилляторов. — 2020. — Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2020613787.
49. Моделирование абсансной эпилепсии сложной осцилляторной нейронной сетью / **Т. М. Медведева**, А. Люттйоханн, Ж. Луйтелаар, И. В. Сысоев // Всероссийская конференция «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях». — 2019. — с. 120.
50. Evaluation of largest Lyapunov exponent from time series of neuro-oscillators complex network / **T. M. Medvedeva**, M. V. Sysoeva, G. van Luijtelaa, I. V. Sysoev // Proceedings of VII International Conference “Frontiers of Nonlinear Physics”. — 2019. — P. 70.
51. Dynamical modeling of absence seizures by a complex network of neuronal oscillators / **T. M. Medvedeva**, M. V. Sysoeva, A. Lüttjohann, G. van Luijtelaa, I. V. Sysoev // Proceedings of Baikal Neuroscience Meeting. — 2019. — P. 16.
52. Динамическая мезомасштабная модель пик-волновых разрядов / **Т. М. Medvedeva**, М. В. Сысоева, А. Люттйоханн, Ж. Луйтелаар, И. В. Сысоев // XIX научная школа «Нелинейные волны-2020». — 2020. — с. 172–173.
53. Evaluation of non-linear properties of epileptic activity using largest Lyapunov exponent / **T. M. Medvedeva**, A. K. Lüttjohann, G. van Luijtelaa, I. V. Sysoev // Proceedings of SPIE. Vol. 9917. — 2016. — P. 991724.
54. **T. M. Медведева**, 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.
55. **T. М. Голова**, 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». — 2014. — с. 45–48.
56. Measuring nonlinear properties of epileptic activity using Lyapunov Exponent / **T. M. Golova**, C. M. van Rijn, G. van Luijtelaa, A. Lüttjohann, I. V. Sysoev // 6th International Conference “Nanoparticles, Nanostructured Coatings and Microcontainers: Technology, Properties, Applications”. — 2015. — P. 38–39.
57. **T. М. Голова**, Сысоев И. В. Оценка нелинейных свойств эпилептической активности путём расчета старшего ляпуновского показателя // X Всероссийская конференция молодых ученых «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика». — 2015. — с. 38.
58. **T. М. Медведева**, 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». — 2015. — с. 178–179.
59. Оценка старшего ляпуновского показателя по ЭЭГ крыс – моделей абсансной эпилепсии / **Т. М. Медведева**, А. Люттйоханн, Ж. Луйтелаар, И. В. Сысоев // XVII научная школа «Нелинейные волны — 2016». — 2016. — с. 99.

Научное издание

Медведева Татьяна Михайловна

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата физико-математических наук на тему:

Моделирование эпилептиформной активности головного мозга сложными
иерархически устроенными сетями нейроосцилляторов

Подписано в печать 14.10.2020. Формат 60 × 90 1/16. Тираж 120 экз. Заказ № 93-Т.

Издательство Саратовского университета. 410012, Саратов, ул. Астраханская, 83, <http://sgu.ru>