

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Пономарева Валерия Александровича «Скрытые источники электроэнцефалограммы и связанных с событиями потенциалов и их значение», представленную в диссертационный совет Д 002.020.01 на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Актуальность темы выполненной работы. Диссертационное исследование Пономарева В.А. посвящено решению важнейшей проблемы электрофизиологии: разработке эффективных методов компьютерной идентификации источников спонтанной электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и связанных с событиями потенциалов (ПСС) и поиску электрофизиологических коррелят когнитивно-мнестической деятельности и ее нарушений. Необходимость разработки таких подходов обусловлена тем, что электроэнцефалограмма и связанные с событиями потенциалы широко используются в исследованиях фундаментальных механизмов работы мозга и при поиске электрофизиологических маркеров психических нарушений. Однако возможность использования спонтанной ЭЭГ и ПСС ограничена, поскольку датчики (электроды) расположены на значительном расстоянии от мозговых источников биоэлектрической активности. Как следствие, на поверхности головы каждый из электродов регистрирует смесь сигналов от множества мозговых источников, что существенно ограничивает возможность оценки функционального состояния какой-либо локальной области мозга и свойств ее реактивности, то есть зависимости ее сигналов от внешних событий и вида выполняемой человеком деятельности. Поэтому разработка подходов, дающих возможность с помощью регистрируемых на поверхности головы электроэнцефалограммы и связанных с событиями потенциалов оценить сигналы локальных областей мозга, может позволить существенно увеличить эффективность научных и клинических исследований.

В исследованиях Пономарева В.А. предлагается несколько подходов к решению указанной проблемы. В частности, в диссертационной работе рассматриваются два типа моделей, так называемые, групповые модели скрытых источников ЭЭГ и групповые модели скрытых источников ПСС.

Основная цель диссертационной работы сформулирована понятно - исследовать возможность получения дополнительной информации, используя анализ сигналов скрытых источников ЭЭГ и ПСС в групповых моделях. Однако в действительности, цель диссертации является более фундаментальной и практически значимой – разработка и внедрение инновационных методов компьютерного определения стереотаксических координат источников генерации основных ритмов ЭЭГ и связанных с событиями потенциалов и их диагностической значимости для оценки функционального состояния мозга в норме и при некоторых видах патологии. Именно достижение такой цели определяется конкретными задачами исследования и полученными результатами. В соответствии с поставленной целью сформулировано 4 задачи, последовательное решение которых позволяет, во-первых, построить модели сигналов для ЭЭГ и ПСС и оценить их адекватность, а, во-вторых, исследовать информативность предлагаемых подходов. При этом предлагается использовать сравнительный анализ свойств сигналов скрытых источников ЭЭГ и ПСС с данными, полученными с помощью традиционных подходов.

Научная новизна исследований. Последовательное выполнение поставленных задач позволило Пономареву В.А. не только доказать адекватность предлагаемых подходов, но также выявить ряд ранее неизвестных зависимостей сигналов ЭЭГ и ПСС от состояния человека, типа предъявляемых стимулов и вида выполняемой деятельности. Выявленные свойства электрических сигналов мозга детально рассматриваются в разделе «Результаты исследований» и «Обсуждение», и на этом основании формулируется 12 выводов, содержащих краткое описание конкретных результатов работы. Особо необходимо подчеркнуть, что на основании проведенных Пономаревым В.А. исследований показано, что предлагаемые подходы являются информативными и позволяют выделить и оценить такие

характеристики мозговых процессов, которые скрыты от наблюдения при использовании традиционных методов. В частности, в работе было впервые показано, что во время ожидания зрительных стимулов и подготовки испытуемого к выполнению моторного ответа в условиях GO/NOGO парадигмы в лобных областях коры левого полушария наблюдается увеличение мощности альфа активности, что свидетельствует о подавлении активности этих зон при выполнении задания. Кроме того, показано, что хорошо известные волны ПСС, такие как лобный компонент N2 и волна P3, являются в действительности сложным сигналом, состоящим из ряда субкомпонентов. Автор впервые показал, что эти субкомпоненты имеют различное функциональное значение. Так, например, величина субкомпонентов волны P3 по-разному изменяется у пациентов с синдромом нарушения внимания с гиперактивностью по сравнению со здоровыми испытуемыми. Впервые выявлена волна ПСС, являющаяся субкомпонентом условно-негативного отклонения, которая наиболее выражена в задневисочных областях. Этот субкомпонент, вероятно, является самостоятельным феноменом, поскольку только его величина, но не других субкомпонентов условно-негативного отклонения, снижена у пациентов с синдромом нарушения внимания с гиперактивностью.

При разработке подходов к оценке сигналов скрытых источников ПСС Пономарев В.А. предложил ряд оригинальных решений. В частности, разработан алгоритм оценки топографий скрытых источников ПСС, основанный на предположениях о том, что индивидуальные отклонения этих сигналов от средне-групповых взаимно некоррелированы. Также, был разработан Байесовский информационный критерий для выбора оптимальной модели скрытых источников ПСС.

Теоретическая и практическая значимость работы определяется полученными фундаментальными сведениями относительно мозговых механизмов обеспечения ряда психических процессов, таких как внимание, рабочая память, подготовка к действию, и его подавление, что создает предпосылки для разработки новых подходов к диагностике и лечению некоторых заболеваний центральной нервной системы. Помимо этого, полученные в диссертационной работе групповые модели скрытых источников ЭЭГ и ПСС могут быть использованы в дальнейших исследованиях. И, наконец, предложенные в диссертационной работе подходы являются универсальными и могут применяться для широкого круга задач в исследованиях механизмов мозга с помощью электроэнцефалографии и магнитоэнцефалографии. Несомненной заслугой автора диссертации является практическое внедрение своих инновационных разработок. Они доступны для широкого использования, поскольку эти подходы реализованы и встроены в разработанное Пономаревым В.А. программное обеспечение WinEEG, входящее в состав программно-аппаратных комплексов, построенных на базе цифровых электроэнцефалографов «Мицар-ЭЭГ-201» и «Мицар-ЭЭГ-202».

Достоверность и обоснованность положений и выводов диссертации. Экспериментальные данные, лежащие в основе диссертационного исследования Пономарева В.А., получены на большом объеме записей ЭЭГ и ПСС. В частности, в работе был выполнен детальный анализ 472 записей ЭЭГ в состоянии покоя при открытых и закрытых глазах, а также 329 записей ЭЭГ и 770 записей ПСС при выполнении теста в GO/NOGO парадигме. Причем, эти записи были получены у различных здоровых испытуемых и пациентов с синдромом нарушения внимания с гиперактивностью. В работе использовались адекватные методы исследований и грамотно выполнена статистическая обработка данных. Детальное знакомство с рукописью позволяет говорить о высокой степени обоснованности и достоверности представленных в диссертации материалов.

Методический уровень работы. Раздел об использованных в работе методических приемах разнообразен и широк. Работа выполнена на хорошем методическом уровне с привлечением современных методов исследования. К их числу относятся методы оценки матрицы смешивания сигналов в групповые модели скрытых источников ЭЭГ и групповые модели скрытых источников ПСС, такие как метод независимых компонент и метод

приблизительной совместной диагонализации ковариационных матриц. Для выбора оптимальной модели используются информационные теоретические критерии и Байесовские информационные критерии. Для оценки надежности параметров модели применяются подходы, аналогичные методу «складного ножа» и бутстреп-метод. Для оценки параметров сигналов используется широко известный метод когерентного накопления, позволяющий, в частности, вычислить ПСС и динамику спектральной плотности в GO/NOGO тестах. Оценки спектральной плотности, динамики спектральной плотности и когерентности и ряд других параметров сигналов выполняются, используя Фурье и вейвлет преобразования. Статистический анализ данных выполнен традиционными методами дисперсионного анализа и с помощью критерия Стьюдента. Наконец, в работе используется преобразование исходной динамики электрических потенциалов к плотности источников тока путем вычисления поверхностного преобразования Лапласа, и методы решения обратной задачи, такие как оценка координат и момента эквивалентного дипольного источника и метод sLORETA. Следует особо подчеркнуть, что некоторые из перечисленных выше методов разработаны автором диссертационной работы.

Оценивая методическое обеспечение работы в целом, можно сделать вывод, что оно полностью соответствует цели и задачам исследования, а его уровень достаточно высок для докторской диссертации по биологическим наукам.

Структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 676 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех основных глав (обзора литературы, методов исследований, результатов исследований, обсуждения результатов), заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Список литературы включает 2334 работы. Работа иллюстрирована 90 рисунками и 29 таблицами.

Следует особо остановиться на разделе **«Обзор литературы»**. Раздел занимает 193 страницы машинописного текста и состоит из 5 разделов, что в первый момент вызывает некоторое недоумение, почему такой большой обзор? Однако внимательное знакомство постепенно увлекает читателя и вызывает несомненный интерес. Автор работы не только последовательно излагает современные представления о биоэлектрических процессах мозга, но и весьма квалифицированно критически рассматривает отдельные положения, теории, высказывает свои гипотезы, анализирует возможные пути решения спорных вопросов. В первом разделе рассматриваются современные представления о мозговых механизмах генерации осцилляций электрических потенциалов в различных диапазонах частот. Также приводятся сведения относительно динамики мощности этих осцилляций в зависимости от вида выполняемой человеком деятельности. Во втором разделе описываются свойства наиболее известных и часто используемых в исследованиях компонентов ПСС, при этом особое внимание уделено обзору современных представлений относительно локализации их мозговых генераторов. В третьем разделе кратко рассматриваются современные подходы к решению, так называемой, обратной задачи, позволяющие оценить локализацию источников различных электрических феноменов, регистрируемых на поверхности головы. Четвертый раздел содержит краткое введение в проблему слепого разделения источников на примере нескольких популярных алгоритмов. Наконец, пятый раздел содержит описание некоторых предварительных выводов, а также в нем формулируется ряд гипотез, которые в дальнейшем проверяются экспериментально. Обзор литературы хорошо структурирован и демонстрирует прекрасное знание диссертантом современных данных литературы применительно к тематике исследования. Обзор литературы представляет несомненный интерес для специалистов по ЭЭГ и методам ее анализа и заслуживает отдельной публикации в виде монографии. Однако в диссертации он мог бы быть существенно сокращен, например, за счет раздела по молекулярным механизмам, так как эта сторона вопроса не входит в задачи диссертационной работы.

В разделе «Методы исследования» на 30 страницах машинописного текста приведены исчерпывающие сведения об испытуемых, участвовавших в исследованиях, методике регистрации ЭЭГ и ПСС, дается подробное описание используемых в работе

психологических тестов, и, наконец, детальное описание перечисленных ранее методов анализа сигналов.

Глава «**Результаты исследования**» занимает 135 страниц машинописного текста. Изложение результатов очень последовательно и позволяет проследить логику исследования. Следует отметить весьма скрупулезное отношение автора к получению безартефактной исходной ЭЭГ, что имеет определяющее значение для последующего анализа. Пономаревым А.А. разработаны методы автоматического удаления артефактов моргания, движения, ЭМГ. Исследуется стационарность сигнала, зависимость последовательных эпох анализа, частотные спектры, когерентность.

Так, анализ автокорреляционных функций сигналов ЭЭГ показал, что последовательные наблюдения величины потенциалов являются зависимыми. Причем, величина сдвига, при которой наблюдается значительная зависимость последовательных наблюдений, может достигать нескольких сотен миллисекунд, и варьирует в зависимости от положения электрода на поверхности головы и от диапазона частот. Выявлены особенности зависимости сигналов в отдельных диапазонах частот ЭЭГ. Оценена величина зависимости сигналов ЭЭГ для каждой пары электродов.

Установлено, что большинство моделей *gICA* характеризуются тем, что топографии источников имеют единственный доминирующий локальный максимум. Обращает на себя внимание тот факт, что модели *gICA* для ЭЭГ, зарегистрированной при открытых глазах и при выполнении GO/NOGO теста, в значительной степени подобны, хотя и не идентичны, но отличаются от моделей *gICA* для ЭЭГ при закрытых глазах.

С помощью теста «НК5» получены оценки надежности выявленных топографий для каждого источника в отдельности, характер и причины искажения топографий. Показано что последние зависят от отношения сигнал-шум (*SNR*). При *SNR* > 20 топографии одних источников становятся менее, а другие – более пространственно распределенными. При *SNR* < 20 искажения формы топографий источников значительно больше. Диссертант убедительно показал, что, несмотря на возможные погрешности используемых методов, локализация большинства источников ЭЭГ располагаются в окрестности электродов, соответствующих максимумам в топографиях, и представляют собой пространственно распределенные, захватывающие ограниченную область пространства, зоны мозга.

Весьма интересными представляются данные сравнения топографии и характера источников для отдельных диапазонов частот и различных состояний испытуемых («ГО», «ГЗ» и при выполнении GO/NOGO теста).

Так, топографии большинства источников в моделях *iICA* являются более широко пространственно распределенными, чем соответствующие в модели *gICA*.

В литературе имеется большое количество работ по оценке спектральной мощности и когерентности ЭЭГ. Новым в данном разделе работы является то, что В.А.Пономарев при анализе сигналов CSD и в модели *gICA* показал, что в различных частотных диапазонах их спектральная мощность для многих электродов и источников статистически значимо меньше у пациентов с СНВГ, по сравнению со здоровыми испытуемыми. Для большинства электродов и источников этот эффект зависел от состояния испытуемых. С помощью сравнительного анализа динамики мощности сигналов исходной ЭЭГ, CSD и сигналов источников в модели *gICAV* для выбранных диапазонов частот показано, что изменение мощности исходной ЭЭГ в значительной степени пространственно распределена, тогда как для CSD и сигналов скрытых источников ЭЭГ она более локальна и в ней лучше выражены зональные особенности сигналов.

Оригинальные результаты получены диссертантом по изучению характеристики сигнала ПСС и определению координат ее источников. Показано, что во всех случаях, когда для записи используются объединенные ушные электроды, компоненты ПСС значительно перекрываются во времени и в пространстве, и их анализ сопряжен со значительными сложностями. В некоторых случаях преобразование ПСС к среднему референту позволяет выделить локальные особенности сигналов. Установлено, что оценки топографий ряда

источников относительно мало зависят как от интервала времени, фрагменты ПСС для которого используются для оценки матрицы смешивания, так и от параметра M , если его величина равна или больше некоторого порогового значения. В целом, сигналы большинства рассматриваемых источников ПСС обладают различной зависимостью от типа стимулов и вида выполняемого задания. Показаны особенности структуры ПСС в норме и при СНВГ. Эти различия наиболее выражены в интервалах времени 300-400 мс и 360-450 мс соответственно, а их статистическая значимость очень высокая.

Важно отметить и то, что диссертант уделяет большое внимание возможным погрешностям методов, анализирует их причины и намечает пути их устранения в будущих исследованиях. Полученные данные прекрасно иллюстрированы графиками, диаграммами и таблицами.

Таким образом, анализ данного раздела показал, что диссертант полностью решил все поставленные задачи.

Глава «Обсуждение» занимает 72 страницы машинописного текста, в которой грамотно рассматриваются полученные результаты и сопоставляются с данными современной мировой литературы. Обсуждение проведено на высоком теоретическом уровне и возражений не вызывает.

Завершается диссертационная работа **Заключением**, где подводится итог проделанной работы.

Оценивая работу в целом, необходимо отметить, что диссертация Пономарева В.А. представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ, написана хорошим научным языком.

Освещение диссертации в научной печати. Данные диссертационного исследования Пономарева В.А. широко обсуждались на международных и Российских научных форумах. Они полностью опубликованы в открытой печати и хорошо известны научной общественности. По материалам диссертации опубликована 31 статья в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки РФ.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, основные положения и выводы сделаны на основании достоверных экспериментальных данных.

Замечания и вопросы. Как любая большая научная работа, диссертация имеет ряд замечаний и вызывает дискуссионные вопросы, на которые хотелось бы получить ответы:

1. На основании теоретического анализа и практического опыта, можно ли сказать, что предлагаемые в диссертационной работе подходы всегда будут более информативны, по сравнению с традиционными подходами? И если нет, то какие существуют ограничения для применения групповых моделей скрытых источников ЭЭГ и ПСС?

2. Правильно ли считать, что ПСС – это переходный процесс, ведь ПСС является не просто дестабилизацией процесса на внешнее возмущение с точки зрения теории регуляции, а физиологической реакцией мозга на внешний сенсорный сигнал?

3. Возможно ли на основании локализации источников ЭЭГ и ПСС определить, являются ли те или иные колебания в записи (особенно высокоамплитудные) артефактами?

4. Можно ли, исходя из электрохимической природы биоэлектрических сигналов, утверждать, что ЭЭГ и ПСС это принципиально разные процессы, как это сказано в диссертации?

5. Количество цитируемых источников неоправданно велико и могло бы быть сокращено за счет работ, не имеющих прямого отношения к исследуемой проблеме (например, молекулярным механизмам работы нервной системы).

6. В диссертации имеется ряд стилистических ошибок типа «антисимметричные топографии» вместо «асимметричные» (с. 206), неисправленные опечатки (с.13, 25, 456, и др.).

Указанные замечания относятся к редакционным погрешностям и необходимости уточнения дискуссионных вопросов и не снижают очень высокой теоретической и практической значимости работы.

Заключение. Диссертационная работа Пономарева Валерия Александровича на тему «Скрытые источники электроэнцефалограммы и связанных с событиями потенциалов и их значение», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение, имеющее важное значение для нейрофизиологии. Учитывая актуальность выполненной работы, обоснованность и научную новизну сделанных обобщений и выводов, а также их теоретическую и практическую значимость, можно заключить, что диссертация Пономарева В.А. соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Зав. лабораторией сравнительных
эколого-физиологических исследований
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт эволюционной физиологии и
биохимии им. И.М. Сеченова Российской
академии наук.

Лауреат Государственной премии СССР,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Сороко Святослав Иосифович

194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44.
Телефон/факс: (812) 591-65-85,
Электронная почта: soroko@iephb.ru

Подпись руки Сороко С.И. заверяю
Зам директора ИЭФБ РАН, д.б.н.



А.О. Шпаков