



УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН

член-корр. РАН П.М. Балабан
11 мая 2016 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Пономарева Валерия Александровича по теме:
"Скрытые источники электроэнцефалограммы и связанных с событиями потенциалов и их значение", представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

В диссертации В.А. Пономарева анализируется возможность применения метода независимых компонент (ICA, Independent Component Analysis) к исследованию электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и вызванных потенциалов (ПСС, потенциалов, связанных с событием). В последние годы этот метод все шире применяется к исследованию ЭЭГ и ПСС и в сочетании с методами решения обратной задачи ЭЭГ дает весьма обнадеживающие результаты по локализации функций, обеспечивающих протекание в мозге различных психических процессов. До настоящего времени основным методом исследования локализации таких функций является функциональная магнито-резонансная томография (фМРТ), которая обеспечивает хорошее пространственное, но слабое временное (порядка секунды) разрешение. В отличие от этого, ЭЭГ дает хорошее временное (десятки миллисекунд), но, как традиционно предполагается, слабое пространственное разрешение. Потенциально использование методов независимых компонент позволяет преодолеть проблему слабого пространственного разрешения ЭЭГ, сделав его сравнимым с фМРТ при сохранении хорошего временного разрешения. Это позволило Скотту Макейгу (Otton at al., 2006), пионеру применения ICA к исследованию ЭЭГ, выразить надежду, что широкое распространение этих методов выдвинет ЭЭГ на передний фронт картирования мозга. Диссертация В.А. Пономарева является важным шагом в этом направлении, что и определяет ее своевременность и высокую актуальность.

Основу диссертации составляет разработка методов ICA применительно к ЭЭГ и ПСС, разработка методов оценки их надежности и точности, анализ возможных ошибок их применения и предложения по устранению таких ошибок. В рамках решения этих проблем сформулированы и положения, выносимые на защиту, обоснованность которых хорошо проиллюстрирована на примере исследования особенностей активности мозга в состоянии покоя и в нескольких тестах GO/NOGO. В целом в диссертации делается упор на анализ математических аспектов исследования ЭЭГ и ПСС, включая их моделирование и статистическую обработку, и в этом смысле диссертация является хорошим примером того, что составляет "computational neuroscience" (вычис-

лительные нейронауки), современного и быстро развивающегося направления нейронаук, и именно в рамках этого направления диссертацию следует оценивать.

Диссертация изложена на 676 страницах и содержит введение, главу, посвященную обзору литературы, главу, посвященную описанию используемых методик, главу, посвященную описанию результатов, главу, посвященную их обсуждению, заключения, выводов и списка цитированной литературы из 2334 наименований.

Во введении обоснована актуальность проблемы и сформулированы основные задачи исследования. Глава, посвященная обзору литературы, содержит несколько разделов. В первом из них дается описание современных представлений о генезе и функциональном значении ритмов ЭЭГ, во втором - о генезе и функциональном значении компонентов ПСС, в третьем описаны проблемы решения обратной задачи ЭЭГ, в четвертом - основы метода независимых компонент, в пятом сделаны выводы и сформулированы вытекающие из них задачи диссертации. Следует заметить, что эта глава содержит почти 200 страниц текста и включает обсуждение литературных данных, которые лежат достаточно далеко от темы диссертации и не обсуждаются далее в ее тексте, например, описание ЭЭГ в фазах сна или гамма-ритма. Представляется, что было бы разумнее сконцентрироваться на литературных данных, имеющих только непосредственное отношение к теме диссертации, отсылая при необходимости к имеющимся многочисленным обзорам по генезу и функциональному значению ритмов ЭЭГ и компонентов ПСС.

В методической главе традиционно описана методика проведения экспериментов, но основное внимание уделено анализу имеющихся и разработке новых методов анализа ЭЭГ и ПСС в рамках метода ICA и решения обратной задачи ЭЭГ. Эта глава представляется очень полезной как сводка статистических методов оценки точности и надежности разложения сигнала на независимые компоненты, в частности, она содержит разработанный автором байесовский подход для поиска оптимального числа скрытых источников ЭЭГ. Следует также заметить, что, если для разложения ЭЭГ на независимые компоненты автор использовал стандартный метод RUNICA, то для ПСС - оригинальный метод, основанный на диагонализации ковариационных функций.

В главе "Результаты исследования" методы ICA и решения обратной задачи ЭЭГ иллюстрируются применением к исследованию особенностей ЭЭГ при открытых и закрытых глазах и в тестах GO/NOGO, а также компонентов ПСС в тестах GO/NOGO. Как уже отмечалось, разложение ЭЭГ на независимые компоненты проводилось стандартным методом RUNICA. Хотя этот метод наряду со многими другими методами ICA реализован в пакете EEGLAB на языке MATLAB, автор предпочел реализовать его в собственной программе на языке C++. Большинство топограмм, полученных автором, совпадают с полученными в других работах (например, в работах С. Макейга с соавторами и наших работах), кроме компонента, имеющего широко распределенную топограмму над центрально-теменными областями. Природа этого

компонента не очень ясна, и возможно связана с относительно малым количеством регистрирующих электродов (их было всего 19). Топограммы почти всех найденных независимых компонент имели один фокус и могли интерпретироваться в рамках однодипольного приближения. Для локализации соответствующих диполей использовалась сферическая трехслойная модель головы. В отличие от этого большинство топограмм, соответствующих разложениям ПСС, имели несколько фокусов и поэтому не могли интерпретироваться в однодипольном приближении. Локализация соответствующих диполей проводилась решением обратной задачи ЭЭГ по методу sLORETA также с помощью сферической трехслойной модели головы. Результаты исследования ЭЭГ и ПСС, полученные разложением на независимые компоненты исходных данных, хорошо согласуются с современными представлениями о природе этих сигналов, полученных стандартными методами. Наряду с аргументами, основанными на статистическом анализе точности и достоверности полученных разложений, соответствие результатов диссертации классическим представлениям является еще одним аргументом в пользу адекватности примененных методов, свидетельствует о том, что эти методы позволяют более полно раскрыть физиологическую природу сигналов, а не приводят к артефактам математических преобразований. Кроме того, эти методы позволили обнаружить некоторые новые физиологические феномены, в частности, обнаружено увеличение мощности альфа-активности в левых лобных областях коры при ожидании зрительных стимулов и подготовке двигательного ответа. Новым результатом является также обнаружение субкомпонент, имеющих разное функциональное значение, у лобной компоненты N2 и волны P3.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. Представляется, что работа перегружена описанием некоторых деталей методов разложения на независимые компоненты и решения обратной задачи ЭЭГ (например, процедуры "отбеливания" исходных сигналов, стандартно применяемой в ICA). Эти детали описаны в соответствующих обзорах и руководствах, на которые при необходимости было достаточно сослаться. Из-за перегруженности деталями диссертация читается довольно сложно, особенно если учесть необычно большой ее объем: 440 страниц насыщенного текста.

2. В работе слишком большой литературный обзор. По проблемам генеза и функционального значения ритмов ЭЭГ и компонент ПСС также написаны десятки, если не сотни, обзоров и монографий. Не все проблемы, затронутые в главе "Обзор литературы" имеют непосредственное отношение к собственным исследованиям автора, и к ним автор при описании собственных результатов практически не возвращается. Эту главу можно было бы значительно сократить, сосредоточившись на анализе проблем, значимых для обсуждения собственных результатов автора.

3. В исследованиях автора записи ЭЭГ проводились всего 19 электродами. Вместе с тем в работах С. Макейга, который является наибольшим авторитетом по применению ICA для исследования ЭЭГ, рекомендовано использовать для применения ICA, по крайней мере, вдвое больше электродов. Сам Ма-

кейг использует минимум 64 электрода. Возможно, что некоторые выводы, полученные в диссертации, и, в частности, вывод об адекватности групповой модели скрытых источников ЭЭГ, справедливы только в случае применения малого числа электродов. Автор сам оговаривает при формулировке положений, выносимых на защиту, что этот вывод справедлив только в рамках точности измерений. Но при увеличении числа электродов увеличивается и точность измерений. Остается неясным, будет ли этот вывод справедлив и для числа электродов, рекомендованных Макейгом. По нашим данным для точной локализации источников ЭЭГ, зарегистрированной 48 электродами, необходимо учитывать индивидуальную геометрию мозга и его покровов, получаемую с помощью МРТ исследований. Например, при учете индивидуальной геометрии источник мю-ритма локализуется в глубине центральной борозды в поле Бродмана 3а, ответственной за проприоцептивную чувствительность, с разбросом не более одного сантиметра у разных испытуемых, а при его локализации по модели стандартной головы разброс возрастал до 4 сантиметров. Может быть, возможен компромисс, когда оценка положения источника находится по групповой модели, а затем более точная локализация по индивидуальной. По крайней мере, хотелось бы эту проблему прояснить.

4. Как в любой большой работе, в диссертации имеются опечатки. Иногда плотность их в тексте просто зашкаливает. К сожалению, это касается и некоторых формул, например, формулы (124) и (126).

Отмеченные замечания не являются принципиальными. По постановке экспериментов, уровню их статистического анализа, достоверности результатов и их интерпретации у меня замечаний нет. Диссертация дает пример вдумчивого и критичного отношения к применению математических методов в исследовании ЭЭГ. Она предостерегает от ошибок, которые могут возникнуть при неадекватном их применении. В этом смысле диссертация и другие работы В.А. Пономарева являются эталоном по использованию метода ИСА при исследовании ЭЭГ и ПСС. По положениям, выносимым на защиту в их приведенной формулировке, у меня также замечаний нет, даже с учетом приведенного выше пожелания уточнить адекватность групповой модели при увеличении числа регистрирующих электродов.

По теме диссертации В.А. Пономаревым опубликована 31 журнальная статья, в том числе в журналах с высоким импакт-фактором. Результаты докладывались на международных и всероссийских конференциях. Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертации. По данным Scopus число публикаций составляет 60, число цитирований 412, а индекс Хирша 11, что говорит о значительном интересе научного сообщества к работам В.А. Пономарева.

Результаты и выводы диссертации В.А. Пономарева могут быть использованы в научно-исследовательской работе всех учреждений, занимающихся исследованием электрофизиологической активности мозга, в частности, Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН, Институте нормальной физиологии им.

П.К. Анохина РАН, Научном центре неврологии РАН, на биологических факультетах многих университетах, в медицинских университетах и др.

Диссертация является законченной научной работой. Экспериментальные результаты достоверны, а их интерпретация дана на высоком научном уровне. Таким образом, данная работа соответствует всем требованиям, предъявляемым ВАК к докторским диссертациям (Положение об ученых степенях 2013 года, пункт II.9), а ее автор – Пономарев Валерий Александрович заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Отзыв рассмотрен и утвержден на совместном заседании лабораторий математической нейробиологии обучения и высшей нервной деятельности человека ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН 13 мая 2016 г. (Протокол №1).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Сведения о ведущей организации:

1. Полное наименование: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук
2. Сокращенное наименование: ИВНД и НФ РАН
3. Почтовый адрес: 117485, г. Москва, ул. Бутлерова, д.5а
4. Юридический адрес: 117485, г. Москва, ул. Бутлерова, д.5а
5. Телефон: 8 (495) 334-70-00, Email: admin@ihna.ru

Список публикаций ИВНД и НФ РАН по теме диссертации:

1. Бобров П.Д., Исаев М.Р., Коршаков А.В., Оганесян В.В., Керечанин Я.В., Поподько А.И., Фролов А.А. Источники электрофизиологической и фокусы гемодинамической активности мозга, значимые для управления гибридным интерфейсом мозг-компьютер, основанным на распознавании паттернов ЭЭГ и спектрограмм ближнего инфракрасного диапазона при воображении движений. Физиология человека, 2016. Т. 42. № 3. С. 12-24.
2. Фролов А.А., Гусек В., Сильченко А.В., Тинтера Я., Рыдло Я. Изменение гемодинамической активности мозга при воображении движений в результате тренировки испытуемых на управление интерфейсом мозг-компьютер. Физиология человека, 2016. Т. 42. № 1. С. 5 - 18.
3. Martynova O., Balaev V. Age-Related Changes in the Functional Connectivity of Resting-State Networks. Психология. Журнал высшей школы экономики. 2015. 12(4).
4. Жаворонкова Л.А., Кушнир Е.М., Жарикова А.В., Купцова С.В., Шевцова Т.П., Куликов М.А., Воронов В.Г. Электроэнцефалографические характеристики здоровых людей с разной успешностью выполнения двойных задач (позный контроль и счет). Журн. ВНД. 2015. Т. 65. №5. С. 597-606.

5. Копачка М.М., Е.В. Шарова, Е.М. Трошина, Л.Б. Окнина, А.С. Романов, М.В. Челябинка, О.С. Зайцев, А.А. Чумаев. Асимметрия длиннолатентных компонентов слухового вызванного потенциала на фоне рТМС у здоровых испытуемых и пациентов с посттравматическим угнетением сознания. *Асимметрия*, 2015, т.9 №2, с. 18-29.
6. Костандов Э.А., Черемушкин Е.А. Изменения пространственной синхронизации колебаний корковых потенциалов альфа-диапазона после действия кондиционирующих стимулов Go\NoGo. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2015. Т. 65. № 6.
7. Костандов Э.А., Черемушкин Е.А., Яковенко И.А., Петренко Н.Е. Зависимость между пластичностью когнитивной деятельности и реакцией альфа-ритма на кондиционирующие стимулы. *Физиология человека*. 2015. Т. 41. № 5. С. 16-27.
8. Крылова М.А., Изъюров И.В., Герасименко Н.Ю., Чайнов Н.В., Михайлова Е.С. Моделирование источников компонентов зрительных вызванных потенциалов человека в задаче определения ориентации отрезков линий. *Журн. высш. нервн. деят.* 2015. т. 65. в.6. с.1-12.
9. Ларионова Е.В., Гарах Ж.В., Новотоцкий-Власов В.Ю. Компоненты P100 и N170 вызванных потенциалов у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, при выполнении модифицированного теста Струпа. *Журн. высш. нервн. деят.* 2015. 65(4): 420 – 428.
10. Луцкекина Е.А., Хаердинова О.Ю., Новотоцкий-Власов В.Ю., Стрелец В.Б. Особенности синхронизации ритмов ЭЭГ в фоне и при счетной деятельности у детей с расстройствами аутистического спектра. *Журн. высш. нервн. деят.* 2015. 65(1): 72 - 81
11. Фролов А.А., Гусек В., Бобров П.Д., Мокиенко О.А., Черникова Л.А., Коновалов Р.Н. Локализация источников электрической и фокусов гемодинамической активности мозга при воображении движений. *Физиология человека*, 2014. Т. 40. № 3. С. 45 - 56
12. Frolov A.A., Bobrov P., Mokienko O., Husek D., Snasel V., Tintera J., Rydlo J. Brain-computer interface based on motor imagery: the most relevant sources of electrical brain activity. *Advances in Intelligent Systems and Computing*. 2014. V. 223. P. 153-163.
13. Mokienko O.A., Chervyakov A.V., Kulikova S.N., Bobrov P.D., Chernikova L.A., Frolov A.A., Piradov M.A. Increased motor cortex excitability during motor imagery in brain-computer interface trained subjects. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2013. I. NOV. doi: 0.3389/fncom.2013.00168
14. Frolov A., Husek D., Bobrov D., Korshakov A., Chernikova L., Kononov R., Mokienko O. Sources of EEG activity most relevant to performance of brain-computer interface based on motor imagery. *NNW*, 2012. I. 1/12 P. 21-37.
15. Frolov A.A., Húsek D., Bobrov P.D., Korshakov A., Chernikova L., Kononov R., Mokienko O. Localizing sources of brain activity relevant to motor imagery brain-computer interface performance, using individual

head geometry. Lecture Notes in Computer Science, 2012. V. 7367 LNCS.
Part 1. P. 369-378

Заведующий лабораторией математической
нейробиологии обучения Института высшей
нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
д. б. н., к. ф-м. н., профессор



А.А. Фролов



Подпись т. Фролова А.А.
УДОСТОВЕРЯЮ
Зам. канц. ИБНД и НФ Фролов