

На правах рукописи



Максименко Владимир Александрович

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ
НЕЙРОННЫХ АНСАМБЛЕЙ И РАЗРАБОТКА ЧИСЛЕННЫХ
АЛГОРИТМОВ И КОМПЛЕКСОВ ПРОГРАММ МОНИТОРИНГА
И КОНТРОЛЯ АКТИВНОСТИ МОЗГА

05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы
и комплексы программ

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание учёной степени
доктора физико – математических наук

Иннополис 2020

Работа выполнена в автономной некоммерческой организации высшего образования «Университет Иннополис».

Научный консультант: д. ф. – м. н., профессор
Храмов Александр Евгеньевич

Официальные оппоненты: **Безручко Борис Петрович,**
д. ф. – м. н., профессор, ФГБОУ ВО
«Саратовский национальный
исследовательский государственный
университет имени Н.Г. Чернышевского»
Постников Евгений Борисович,
д. ф. – м. н., доцент, ФГБОУ ВО
«Курский государственный университет»
Ряшко Лев Борисович,
д. ф. – м. н., профессор, ФГАОУ ВО
«УрФУ имени первого Президента России
Б. Н. Ельцина»

Ведущая организация: ФГБНУ «Федеральный исследовательский
центр Институт прикладной физики
Российской академии наук»,
г. Нижний Новгород

Защита состоится «17» декабря 2020 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.242.08 при СГТУ имени Гагарина Ю. А. по адресу: 410054, Россия, г. Саратов, ул. Политехническая, 77, корпус 1, ауд. 319.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке СГТУ имени Гагарина Ю.А. и на сайте <http://www.sstu.ru/aspirantu/dissertation>

Автореферат разослан «4» сентября 2020 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета



С.А. Корчагин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы и степень разработанности темы исследования

Актуальным направлением является математическое моделирование динамики нейронных ансамблей мозга и выявление связи между нейронной активностью на микроскопическом уровне (между отдельными нейронами) и характеристиками макроскопических сигналов (электроэнцефлограмм, ЭЭГ и электрокортикограмм, ЭКоГ), характеризующих суммарную активность нейронных ансамблей в условиях нормального функционирования мозга и патологического. Данное направление имеет большое практическое значение, связанное с разработкой численных алгоритмов идентификации нормальной и патологической активности мозга на основе сигналов ЭЭГ/ЭКоГ.

Анализом нейронной активности на *микроскопическом* уровне с использованием математических моделей в виде сетей осцилляторов занимаются научные группы L. Abbot, D. Basset, A. Batista, S. Dana, J. Kurths, E. Matsu, M. Perk, E. Scholl, I. Segev, Д. Захарова, В. Казанцева, В. Некоркина, Г. Осипова, Н. Рулькова, А. Храмова и др.

Анализом нейронной активности на *макроскопическом* уровне с использованием сигналов ЭЭГ/ЭКоГ занимаются научные группы G. Buzsaki, P. Fries, G. van Luitelaar, А. Каплана, А. Фролова, М. Лебедева, А. Осадчего, Е. Ситниковой, А. Храмова и др.

Разработкой *численных методов* анализа экспериментальных сигналов ЭЭГ/ЭКоГ, характеризующих взаимодействие нейронов и нейронных ансамблей мозга, занимаются научные группы A Lüttjohann, M. Nicolelis, J. O'Doherty, И. Бондаря, В. Раевского, А. Саргсяна, А. Фролова и др.

Вместе с тем, на данный момент не достаточно развиты модели и численные методы, позволяющие выявить связь между нейронной активностью на микроскопическом и макроскопическом уровнях.

С учетом вышесказанного, **целью диссертационного исследования** является развитие математических моделей и численных методов анализа процессов взаимодействия нейронов и нейронных ансамблей, позволяющих выявить связь между нейронной активностью на микроскопическом и макроскопическом уровнях в условиях нормального функционирования мозга и патологического.

Для достижения указанной цели были решены следующие **задачи**:

1. Создание математической модели взаимодействующих ансамблей осцилляторов и анализ связи между активностью нейронов на микроскопическом уровне и частотно-временными особенностями макроскопических сигналов, характеризующих суммарную активность ансамблей.

2. Разработка метода и эффективного численного алгоритма для оценки степени связи между нейронными ансамблями на основе вейвлет-спектров

макроскопических сигналов этих ансамблей без учета особенностей микроскопической динамики отдельных нейронов и его применение в эксперименте.

3. Разработка метода и эффективного численного алгоритма анализа сигналов ЭЭГ и ЭКоГ в реальном времени на основе модифицированного вейвлетного базиса с улучшенной локализацией во временной области.

4. Анализ связей между нейронными ансамблями таламо-кортикальной сети головного мозга при нормальной активности и при возникновении эпилептического приступа на основе регистрируемых сигналов ЭКоГ.

5. Анализ связей между нейронными ансамблями затылочно-теменной сети головного мозга человека в процессе восприятия зрительной информации на основе регистрируемых сигналов ЭЭГ.

6. Разработка численного алгоритма для идентификации предшественников эпилептических приступов у крыс на основе анализа связей между нейронными ансамблями коры и таламуса с использованием многоканальных сигналов ЭКоГ.

7. Разработка численного алгоритма для идентификации нейронной активности, соответствующей воображению и выполнению движений у нетренированного оператора, с использованием частотно-временных и пространственных особенностей многоканальных сигналов ЭЭГ.

8. Разработка численного алгоритма для количественной оценки внимания человека при восприятии зрительной информации в затылочно-теменной нейронной сети мозга человека с использованием спектральных свойств сигналов ЭЭГ.

9. Разработка программного комплекса для предсказания эпилептических приступов на основе сигналов ЭКоГ и их предотвращения при помощи электрической стимуляции.

10. Разработка программного комплекса для мониторинга и контроля внимания человека в процессе обработки сенсорной информации с использованием биологической обратной связи.

11. Разработка программного комплекса для распределения когнитивной нагрузки между операторами, исходя из оценки и сравнения их состояний с использованием регистрируемых сигналов ЭЭГ.

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечивается применением метрологически поверенной измерительной аппаратуры, аттестованных методик измерения при проведении экспериментальных исследований. Разработанные математические модели базируются на известных подходах теории сложных сетей и математического моделирования, опубликованных в авторитетных рецензируемых изданиях. Результаты, полученные с использованием предложенных новых методов и подходов, сопоставлены с результатами применения известных методов. Обсуждены границы применимости предлагаемых методов и подходов. Все допущения, сделанные в ходе выполнения работ, детально изложены с опи-

санием границ применимости и влиянием на конечный результат. Воспроизводимость полученных результатов обеспечивается детальным описанием всех этапов обработки данных с указанием параметров методов обработки, численного интегрирования и использованного программного обеспечения. Результаты теоретического анализа и численного моделирования подтверждаются результатами, полученными в ходе экспериментальных исследований.

Научная новизна полностью соответствует пунктам 1-7 паспорта специальности 05.13.18 и заключается в разработке математических моделей взаимодействующих нейронных ансамблей мозга, отличающихся использованием частотно-временных и пространственно-временных свойств макроскопических сигналов ЭЭГ/ЭКоГ, и создании эффективных численных алгоритмов и комплексов программ для детектирования нейронной активности в реальном времени, отличающихся высокой точностью и селективностью по сравнению с существующими аналогами.

1. Создана математическая модель взаимодействующих ансамблей осцилляторов, отличающаяся наличием связей между элементами различных ансамблей. Данная модель позволяет исследовать процессы формирования кластеров как на микроскопическом уровне (внутри каждого ансамбля), так и на макроскопическом уровне (между различными ансамблями) (соответствует пунктам 1,2,3 паспорта специальности 05.13.18).

2. С использованием разработанной математической модели впервые показано, что формирование кластеров синхронных осцилляторов различных ансамблей, приводит к совпадению определённых пиков вейвлет-спектров макроскопических сигналов данных ансамблей на частоте синхронизации. (соответствует пунктам 1,2,3 паспорта специальности 05.13.18).

3. Предложен метод для оценки степени связей между нейронными ансамблями мозга, отличающийся использованием вейвлетных энергетических спектров регистрируемых сигналов ЭЭГ/ЭКоГ в различных частотных диапазонах без учёта фазовых соотношений между сигналами (соответствует пунктам 6, 7 паспорта специальности 05.13.18).

4. С использованием предложенного численного метода показано, что эпилептический приступ у крысы характеризуется усилением связей между ансамблями коры и таламуса в диапазоне частот 5-10 Гц. Во время сна усиление связей наблюдается в диапазоне 1-5 Гц, а во время бодрствования - в диапазоне 7-20 Гц. Полученный результат позволяет эффективно отличать эпилептический приступ от других типов активности мозга на основе анализа многоканальных сигналов ЭЭГ/ЭКоГ (соответствует пунктам 6, 7 паспорта специальности 05.13.18).

5. С использованием предложенного численного метода показано, что восприятие зрительной информации сопровождается усилением связей между нейронными ансамблями в затылочно-теменной сети мозга человека в диапазонах 8-12 Гц и 15-30 Гц. При этом, увеличение сложности

информации приводит к усилению связей между ансамблями теменной зоны в диапазоне 15-30 Гц, что свидетельствует о повышенной концентрации внимания (соответствует пунктам 6, 7 паспорта специальности 05.13.18).

6. Предложен численный метод анализа сигналов ЭЭГ/ЭКоГ, отличающийся использованием вейвлетного базиса с лучшей локализацией во временной области по сравнению с существующими аналогами. Использование данного метода позволяет в 4 раза сократить длину временного интервала, необходимого для построения спектра сигнала, что дает возможность регистрировать быстрые изменения частотного состава ЭЭГ/ЭКоГ в реальном времени (соответствует пунктам 1, 3 паспорта специальности 05.13.18).

7. Разработан численный алгоритм предсказания эпилептического приступа на основе регистрируемых сигналов ЭКоГ. Точность предсказания составляет 87.7%, что превосходит существующие аналоги (соответствует пунктам 4, 5 паспорта специальности 05.13.18).

8. Предложен численный алгоритм оценки концентрации внимания человека при обработке визуальной сенсорной информации, отличающийся использованием главных спектральных компонент сигналов ЭЭГ. Метод позволяет детектировать изменения характеристик нейронной активности на временном интервале менее 5 секунд, что превосходит существующие аналоги (соответствует пунктам 2, 3 паспорта специальности 05.13.18).

9. Разработан численный алгоритм идентификации нейронной активности, соответствующей выполнению и воображению движений у нетренированных испытуемых, отличающийся использованием низкочастотных (1-4 Гц) спектральных компонент и сенсомоторного ритма (8-13 Гц) на сигналах ЭЭГ. Алгоритм позволяет детектировать реальные движения с точностью 92.9% и воображаемые движения с точностью 81.6%, что превосходит существующие аналоги (соответствует пунктам 2, 3 паспорта специальности 05.13.18).

10. Разработан программный комплекс для предотвращения эпилептических приступов у лабораторных крыс путём электрической стимуляции. Интерфейс позволяет сократить на 45% количество приступов и на 75% среднее время эпилептической активности. Предложенный интерфейс обладает более высокой точностью по сравнению с существующими аналогами, что позволяет сократить число стимуляций в долгих экспериментах, не оказывая влияния на нормальный жизненный цикл животного (соответствует пунктам 4, 5 паспорта специальности).

11. Разработан программный комплекс для контроля концентрации внимания человека в процессе решения задач с использованием биологической обратной связи. С использованием интерфейса впервые продемонстрирована возможность повышения концентрации внимания без длительных тренировок только за счёт использования биологической обратной связи (соответствует пунктам 4, 5 паспорта специальности 05.13.18).

12. Разработан программный комплекс, позволяющий распределять когнитивную нагрузку между испытуемыми на основе сопоставления показателей их текущей концентрации внимания. Показано, что распределение нагрузки позволяет более чем в три раза повысить средний уровень концентрации внимания отдельного оператора и более чем в два раза повысить общую производительность их совместной работы (соответствует пункту 4 паспорта специальности 05.13.18).

Основные результаты и положения, выносимые на защиту.

1. Созданная математическая модель взаимодействующих ансамблей осцилляторов с адаптивными связями позволяет исследовать процессы формирования кластеров как на микроскопическом уровне (внутри каждого ансамбля), так и на макроскопическом уровне (вовлекающих осцилляторы различных ансамблей). С использованием данной модели показано, что формирование кластеров, вовлекающих осцилляторы разных ансамблей, приводит к схожести характеристик вейвлет-спектров их макроскопических сигналов.

2. Предложенный численный метод оценки силы связи между нейронными ансамблями на основе сигналов ЭЭГ/ЭКоГ отличается от существующих методов использованием энергетических вейвлет-спектров сигналов без учёта фазовых соотношений между ними. Данная особенность позволяет эффективно использовать метод для анализа зашумлённых нейрофизиологических сигналов, для которых точное определение фазы не возможно.

3. Предложенный численный метод спектрального анализа сигналов ЭЭГ/ЭКоГ отличается использованием вейвлетного базиса с лучшей локализацией во временной области по сравнению с существующими аналогами. Использование данного метода позволяет в 4 раза сократить длину временного интервала, необходимого для построения спектра сигнала, что дает возможность регистрировать быстрые изменения частотного состава ЭЭГ/ЭКоГ в реальном времени.

4. Разработанный численный алгоритм идентифицирует нейронную активность таламо-кортикальной сети мозга крыс, предшествующую возникновению эпилептического приступа, с точностью 87.7%.

5. Разработанный численный алгоритм идентифицирует нейронную активность нетренированного оператора, соответствующую выполнению движений с точностью 92.9% и воображению движений с точностью 81.6%. Выполнение движения детектируется не позднее чем 0.5 секунды после команды. Воображение движения детектируется за 1.9 секунд после команды.

6. Разработанный программный комплекс для предсказания и подавления эпилептических приступов сокращает число приступов у лабораторных крыс более чем на 60%, при этом средняя длительность приступа уменьшается на 80%.

7. Разработанный программный комплекс для мониторинга и контроля концентрации внимания позволяет человеку сохранять высокую концентрацию в среднем на 50% дольше.

8. Разработанный программный комплекс для распределения когнитивной нагрузки между операторами на основе сопоставления показателей их текущей концентрации внимания более чем в три раза повышает среднюю концентрацию внимания отдельного оператора и более чем в два раза повышает общую эффективность их совместной работы.

9. В процессе обработки зрительной информации усиливаются связи между нейронными ансамблями затылочно-теменной сети мозга человека в частотных диапазонах 8-12 Гц и 15-30 Гц. Увеличение сложности зрительного стимула приводит к усилению связей между нейронными ансамблями теменной области в диапазоне 15 – 30 Гц, что свидетельствует о повышенной концентрации внимания.

10. Усиление связи между нейронными ансамблями коры и таламуса в диапазоне низких частот 1-5 Гц характеризует нейронную активность во время сна, в то время как бодрствование ассоциируется с усилением связей в высокочастотном диапазоне 7-20 Гц. В свою очередь, эпилептический приступ связан с усилением связей в частотном диапазоне 5-10 Гц, что позволяет автоматически отличить его от других типов нормальной активности.

Теоретическая значимость диссертационной работы определяется тем, что предложенные математические модели позволяют описать сложные процессы, протекающие в сетях осцилляторов и нейронных ансамблях мозга, связанные с образованием кластеров как на микроскопическом уровне (внутри локальных групп элементов), так и на макроскопическом (вовлекающих элементы, принадлежащие различным ансамблям), на основе анализа макроскопических сигналов, характеризующих суммарную активность сети. Разработанные в диссертации численные алгоритмы позволяют эффективно детектировать характерные режимы нейронной активности мозга с использованием многоканальных сигналов ЭЭГ/ЭКоГ, характеризующихся нестационарностью, зашумлённостью, частотной и пространственной неоднородностью. Обнаруженные новые эффекты и закономерности, описывающие активность нейронных ансамблей, вносят вклад в понимание базовых принципов функционирования головного мозга в процессе нормальной деятельности (обработки сенсорной информации и выполнения/воображения движений) и патологии (эпилептических приступов).

Прикладная значимость обуславливается востребованностью численных алгоритмов и программных комплексов для идентификации нейронной активности мозга в различных областях экономики и социальной сферы. Разработанный программный комплекс для контроля эпилептической активности позволит разработать методики лечения пациентов,

устойчивых к медикаментозной терапии (что, по данным Всемирной организации здравоохранения, наблюдается в 30% случаев). Программный комплекс для контроля психофизиологического состояния человека позволит осуществлять мониторинг таких характеристик как внимание, скорость реакции, утомление. Это позволит снизить вероятность чрезвычайных ситуаций, вызванных человеческим фактором. Разработанные методики детектирования нейронной активности, связанной с моторным воображением положены в основу нейроинтерфейсов для комплексной постинсультной реабилитации как двигательных, так и когнитивных функций.

Высокий потенциал дальнейшего применения полученных результатов и их конкурентоспособность на мировом уровне подтверждаются проявляемым интересом со стороны российских и зарубежных коллег, представляющих как научное сообщество, так и другие сферы, заинтересованные в разработке и применении интерфейсов мозг-компьютер. Программный комплекс, основанный на методике детектирования процессов нейронного взаимодействия на микроскопическом уровне, используется в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва) для автоматизированной разметки нейрофизиологических данных. Разработанный интерфейс мозг-компьютер для контроля эпилептической активности используется в Институте Физиологии Университета Мюнстера (Германия) для контроля развития и прогрессирования заболевания, оценки эффективности антиэпилептических препаратов и разработки способов предотвращения приступов. Методики, предложенные В.А. Максименко для анализа процессов нейронной активности, связанных с воображением движений, используются в Центре биомедицинских технологий Технического университета Мадрида для обработки экспериментальных данных магнитоэнцефалографии. Результаты, полученные в области классификации воображаемых движений, используются для разработки интерфейса мозг-компьютер для постинсультной реабилитации. Работы по созданию интерфейса ведутся в АНО ВО Университет Иннополис в рамках одного из проектов Национального центра компетенций НТИ в области робототехники и мехатроники. Разработанный интерфейс мозг-компьютер для мониторинга психофизиологического состояния человека в настоящий момент планируется к внедрению в образовательный процесс в виде программно-аппаратного комплекса для индивидуализации образовательной траектории младших школьников. Работы по созданию программно-аппаратного комплекса ведутся в АНО ВО «Университет Иннополис».

Личный вклад. Все предложенные в работе математические модели и научные результаты получены лично автором. Постановка задач и интерпретация результатов проводились либо лично автором, либо совместно с научным консультантом и соавторами опубликованных работ. Экспериментальные исследования по регистрации инвазивных сигналов ЭКоГ у лабораторных крыс и разработке системы для предотвращения эпилепти-

ческих приступов проводились совместно с доктором Анникой Лютьеханн и профессором Жиль ван Лужтелаар на базе университета Мюнстера (Германия) и университета Радбауд (Нидерланды). Экспериментальные исследования, направленные на регистрацию сигналов электрической активности человека, проводились совместно с к.ф.-м.н. В.В. Грубовым и д.ф.-м.н. А.Е. Рунновой. При этом, формулировка научных гипотез, обработка полученных данных и их интерпретация выполнены лично соискателем. Под руководством В.А. Максименко (в соруководстве с научным консультантом А.Е. Храмовым) успешно защищена диссертация на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальностям 05.13.18 и 01.04.03. на тему «Математическое моделирование кластерной синхронизации в сложных сетях и интегральных характеристик с приложением к нейронным ансамблям мозга» (соискатель А.А. Харченко).

Апробация работы. Материалы диссертации использовались при выполнении НИР, в которых соискатель являлся научным руководителем: *Грант РФФ 20-72-00036* «Физические основы взаимодействия между нисходящими и восходящими информационными потоками в нейронной сети мозга при зрительном восприятии» 2020-2022 гг; *Грант РФФИ 19-32-60042* «Физико-математические методы анализа функциональных связей в головном мозге при решении задач с высокой когнитивной нагрузкой и механизмы управления когнитивным ресурсом мозга с использованием нейроинтерфейсов» 2019-2021 гг; *Грант РФФИ 18-32-20129* «Синхронизация в сетях сетей: теоретический анализ и нейрофизиологический эксперимент по когнитивному взаимодействию в группе людей» 2018-2020 гг; *Грант Президента РФ МК-1760.2020.2* «Развитие физико-математических основ для диагностики состояния человека на основе данных электроэнцефалографии и ближнеинфракрасной спектроскопии»; *Грант Президента РФ МК-992.2018.2* «Разработка физических основ нейроинтерфейса для оценки и контроля психофизиологического состояния человека»; *Государственное задание 19.9998.2017/ДААД* «Исследование взаимодействия между различными отделами головного мозга во время нормальной активности и эпилептических приступов» 2017 г. и основным исполнителем: *Грант РФФ 17-72-30003* «Физические основы самообучающихся адаптивных интеллектуальных систем и их применения в биоморфной и антропоморфной робототехнике», 2017-2020 гг; *Грант РФФ 19-12-00050* «Физические методы оценки, тренировки и контроля когнитивных функций человека с учетом его личностных особенностей», 2019-2021 гг; *Грант РФФ 16-12-10100* «Разработка новых методов экспериментального исследования и управления нелинейными процессами, протекающими в нейронной сети головного мозга при зрительном восприятии» 2016-2018 гг; *Грант РФФИ 19-52-45026* «Формирование когерентных структур в нейронной сети головного мозга во время обработки сенсорной информации: эксперимент и теоретический анализ» 2019-2020 гг; *Грант Президента РФ*

НШ-2737.2018.2 «Методы нелинейной динамики и искусственного интеллекта для обработки и анализа больших объёмов нейрофизиологических данных», 2018-2019 гг; *Государственное задание 3.861.2017/4.6* «Разработка нейроинтерфейсов для диагностики и управления когнитивной и патологической активностью головного мозга», 2017-2018 гг; *Грант ФЦП RFMEFI57717X0282* «Разработка программно-аппаратного комплекса робота ассистента антропоморфного типа для педагога с применением контроля обучения на основе расшифровки паттернов активности головного мозга», 2017-2018 гг; *Грант РФФИ 15-02-00624* «Формирование и эволюция временных и пространственно-временных структур в сложных адаптивных сетях», 2015-2016 гг; *Грант РФФИ 15-52-45003* «Синхронизация, образование кластеров и подавление колебаний в сетях нелинейных систем (теория и приложения в биологии и нейрофизиологии)», 2015-2016 гг; *Грант РФФИ 14-02-31235* «Синхронизация нейронных ансамблей головного мозга при патологии и когнитивной деятельности», 2014-2015 гг.

Материалы диссертации были представлены на следующих конференциях: XV Всероссийская школа-семинар «Физика и применение микроволн» имени А.П. Сухорукова, Москва, 01.06.2015-06.06.2015; XV Всероссийская школа-семинар «Волновые явления в неоднородных средах» имени А.П. Сухорукова, Москва, 05.06.2016-10.06.2016; XVI Всероссийская школа-семинар «Физика и применение микроволн» имени А.П. Сухорукова, Москва, 04.06.2017-09.06.2017; 8th International Conference on Physics and Control, Florence, Italy, 17.07.2017-19.07.2017; 4th International Conference «Complex Dynamical Systems and Applications», Durgapur, India, 15.02.2017-17.02.2017; Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XIV, San Francisco, California, United States, 28.01.2017-02.02.2017; 2nd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR), Saratov, Russia, 08.10.2018-10.10.2018; 11th FENS Forum of Neuroscience Berlin, Germany 07.07.2018-11.07.2018; 26th Nonlinear Dynamics of Electronic Systems, Acireale, Italy 11.06.2018-13.06.2018; 7th International Winter Conference on Brain-Computer Interface (BCI), Gangwon, Korea (South) 18.02.2019-20.02.2019; 4th International Conference on Recent Advances in Nonlinear Mechanics Lodz, Poland, 07.05.2019-10.05.2019; 8th International Winter Conference on Brain-Computer Interface (BCI), Gangwon, Korea (South) 18.02.2020-20.02.2020; 9th International Conference on Physics and Control, Innopolis, Russia, 8.09.2019-11.09.2019.

Публикации. Основные результаты диссертации представлены в 70 научных работах: 41 статья в журналах из списка ВАК Минобрнауки РФ, входящих в системы цитирования Web of Science и Scopus; 19 охранных документов на результаты интеллектуальной деятельности, а также 10 тезисов докладов, индексируемых в Web of Science и Scopus.

Объём и структура работы. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка использованной литературы. Объём работы

составляет 340 страниц, список литературы состоит из 406 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении дана общая характеристика диссертации, приведено описание современного состояния проблемы, обоснованы актуальность и научная новизна работы, сформулированы цель и методы исследования, изложены научная концепция диссертации, описаны объект исследования, основные результаты работы, её практическая ценность, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации работы и основных публикациях.

Первая глава, состоящая из пяти разделов, посвящена описанию предмета исследования, предлагаемой математической модели взаимодействующих нейронных ансамблей и выявлению связей между ансамблями на микроскопическом уровне и частотно-временной структурой макроскопических сигналов.

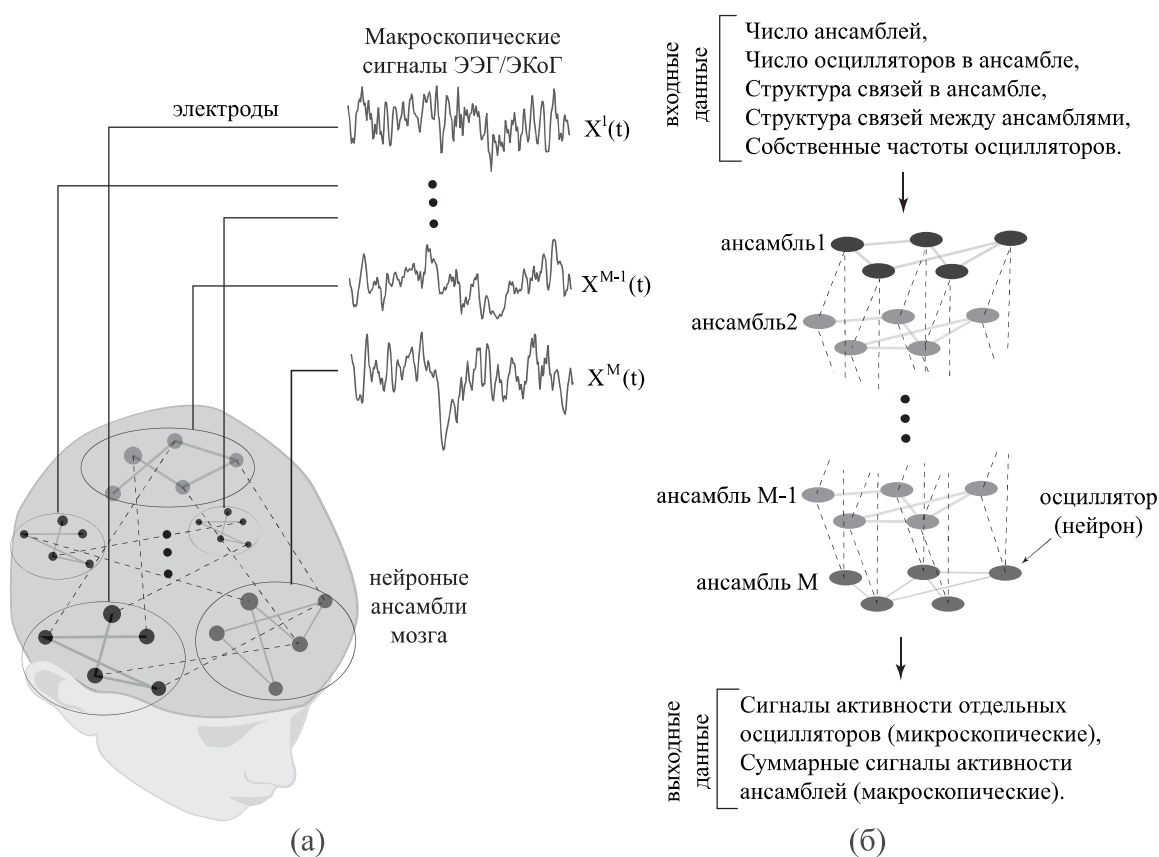


Рис. 1: Предмет исследования диссертационной работы: сигналы ЭЭГ, отражающие суммарную активность нейронных ансамблей мозга и математическая модель сети взаимодействующих ансамблей осцилляторов

Предметом исследования в диссертационной работе являются нейронные ансамбли головного мозга, характеризующиеся сигналами ЭЭГ и ЭКоГ, регистрирующими суммарную электрическую активность больших нейронных групп (ансамблей). Для описания динамики нейронных ансамблей при помощи математической модели делаются следующие допущения:

1) Предполагается, что нейронная сеть мозга представляет собой набор нейронных ансамблей, связанных друг с другом (рис. 1, а). При этом, степень связей между нейронами одного ансамбля существенно превышает степень связей между нейронами из разных ансамблей.

2) Допускается, что один электрод регистрирует интегральный электрический сигнал, генерируемый преимущественно нейронами одного ансамбля, в окрестности которого он расположен.

3) Считается, что активность мозга характеризуется формированием кластеров, групп синхронизированных нейронов. При этом, кластеры могут включать как нейроны из одного ансамбля, так и нейроны из разных ансамблей.

Изменение внешней ситуации сопровождается воздействием на мозг различных сигналов (визуальных, аудиальных и д. р.), что приводит к изменению активности соответствующих нейронных ансамблей и формированию в них синхронных кластеров. При этом, как известно, возрастает уровень синхронизации между нейронными кластерами различных ансамблей, что в конечном счете определяет реакцию человека на внешнее воздействие. Данные процессы протекают на микроскопическом уровне (на уровне отдельных нейронов), однако отражаются на характеристиках макроскопических сигналов, регистрируемых с использованием электродов.

Таким образом, возникает проблема анализа активности нейронной сети мозга с использованием набора макроскопических сигналов, получаемых с регистрирующих электродов, и выявления связей между ансамблями на микроскопическом уровне и структурой регистрируемых макроскопических сигналов.

Для ее решения целесообразно использовать математическую модель ансамблей осцилляторов (нейронов). С учетом сделанных выше допущений, каждый осциллятор должен быть связан с большим числом осцилляторов того же ансамбля и с малым числом осцилляторов других ансамблей (рис. 1, б).

В качестве входных данных модели выступают число осцилляторов в ансамбле, число ансамблей, структура связей как внутри каждого ансамбля, так и между ними, а также начальные условия, задающие состояния осцилляторов и степени связей между ними. С использованием входных данных осуществляется численное интегрирование динамики осцилляторов и связей между ними. В результате, в данной модели воспроизводится процесс формирования кластеров, включающих как элементы одного ансамбля, так и элементы разных ансамблей. В качестве выходных данных модель формирует как набор микроскопических сигналов, характеризующих изменения во времени состояний отдельных осцилляторов, так и макроскопические сигналы, характеризующие суммарную активность ансамблей. Полученные данные позволяют выявить связь между микроскопическими и макроскопическими сигналами.

Каждый нейрон в ансамблях представляется в виде осциллятора Курамото. Микроскопический сигнал i -го осциллятора l -го ансамбля описывается соотношением:

$$x_i^l(t) = A_i^l \sin \phi_i^l(t), \quad (1)$$

где $A_i^l = 1.0$ – амплитуда колебаний i -го осциллятора. В реальных системах и более сложных моделях помимо фазовой динамики, присутствует амплитудная динамика. В этом случае коэффициенты A_i^l изменяются во времени. В рассматриваемом случае делается допущение, что процессы формирования кластеров в данной модели определяются только фазовой динамикой. Изменение фазы осциллятора определяется дифференциальным уравнением:

$$\frac{d\phi_i^l}{dt} = \omega_i + \lambda_1 \sum_{j \neq i}^N \varepsilon_{ij}^l(t) \sin(\phi_j^l - \phi_i^l) + \lambda_2 \sum_{k \neq l}^M \xi_{kl} \sin(\phi_i^k - \phi_i^l), \quad (2)$$

где $i, j = \overline{1, N}, l, k = \overline{1, M}$. ϕ_i^l характеризует фазу i -го осциллятора l -го ансамбля. Значения N и M определяют число осцилляторов в ансамбле и число ансамблей. Первое слагаемое в правой части ω_i характеризует собственную частоту осциллятора, второе слагаемое описывает взаимодействие данного осциллятора с другими осцилляторами этого ансамбля, третье слагаемое – взаимодействие этого осциллятора с осцилляторами других ансамблей. λ_1 и λ_2 – положительные величины, характеризующие усиление или уменьшение степени связи между осцилляторами внутри этого ансамбля и между ансамблями, соответственно. Предполагается, что $\omega_i = 2\pi f_i$, где f_i равномерно распределены на интервале 1-10 Гц с использованием генератора случайных чисел. Величина $\varepsilon_{ij}^l(t)$ называется степенью связи и определяет силу взаимодействия между j -м и i -м осцилляторами l -го ансамбля. В начальный момент времени значения $\varepsilon_{ij}^l(t)$ также равномерно распределены в диапазоне 0-1 с использованием генератора случайных чисел. Величина $\xi_{kl} = 1$ характеризует степень связи между осцилляторами разных ансамблей. Предполагается, что степень связи между нейронами разных ансамблей определяется преимущественно анатомическими особенностями мозга и, поэтому, остается постоянной.

Для моделирования процессов кластерной синхронизации делается допущение, что степени связей в соотношении (2) изменяются с течением времени по закону:

$$\frac{d\varepsilon_{ij}^l}{dt} = \varepsilon_{ij}^l(t) \left[s_i^l p_{ij}^T(t) - \sum_{k=1}^N p_{ik}^T(t) w_{ik}^l(t) \right], \quad (3)$$

где $s_i^l = \sum_{j=1}^N \varepsilon_{ij}^l$ – сумма входящих связей для i -го узла; $p_{ij}^T(t)$ – степень синхронизации между осцилляторами i и j , усреднённая по времени в ин-

тервале $T = 100$ с, что соответствует 10 – 20 периодам колебаний осциллятора, достаточным для корректной оценки фазовой синхронизации:

$$p_{ij}^T(t) = \frac{1}{T} \left| \int_{t-T}^t e^{i(\phi_i(t') - \phi_j(t'))} dt' \right|. \quad (4)$$

В соотношении (3) первый член в скобках характеризует степень синхронизации между элементами i и j внутри одного ансамбля, в то время как второй член пропорционален степени синхронизации i -го элемента с остальными элементами этого ансамбля. Таким образом, связь между элементами i и j усиливается, если степень синхронизации между ними превышает степень их синхронизации с остальными элементами данного ансамбля.

Состояние l -го ансамбля осцилляторов может характеризоваться как многомерным вектором, включающим состояния всех осцилляторов, так и макроскопической характеристикой ансамбля $X^l(t)$, характеризующей суммарный сигнал, регистрируемый со всех осцилляторов этого ансамбля:

$$X^l(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i^l(t). \quad (5)$$

Для анализа макроскопической характеристики $X^l(t)$ рассматривается вейвлетный энергетический спектр $E^l(f)$, вычисляемый по формуле $E^l(f) = |W^l(f)|^2$, где $W^l(f)$ - результат вейвлет-преобразования:

$$W^l(f) = \sqrt{f} \int_{-\infty}^{\infty} X^l(t) \psi^*((t - t')f) dt, \quad (6)$$

символ “*” обозначает комплексное сопряжение; $\psi(\xi)$ - материнский вейвлет Морле¹:

$$\psi(\xi) = \frac{1}{\pi^{1/4}} e^{i2\pi\xi} e^{-\xi^2/2}, \quad (7)$$

где ξ – аргумент функции, описывающей растяжение и сдвиг материнского вейвлета.

Уравнения математической модели (2)-(7) справедливы для произвольного числа ансамблей, M и числа нейронов в ансамбле, N . В то же самое время, для качественного сопоставления результатов численного моделирования с результатами эксперимента, число ансамблей в модели должно соответствовать числу ансамблей, регистрируемых в эксперименте. В диссертационной работе использовались экспериментальные сигналы двух нейронных ансамблей мозга крысы. Таким образом, численное интегрирование уравнений (2)-(7) осуществлялось при $M = 2$. Число осцилляторов в ансамбле было положено $N = 300$. Для формирования кластеров между

¹Hramov A. E. et al. Wavelets in neuroscience. Springer: Heidelberg. – 2015.

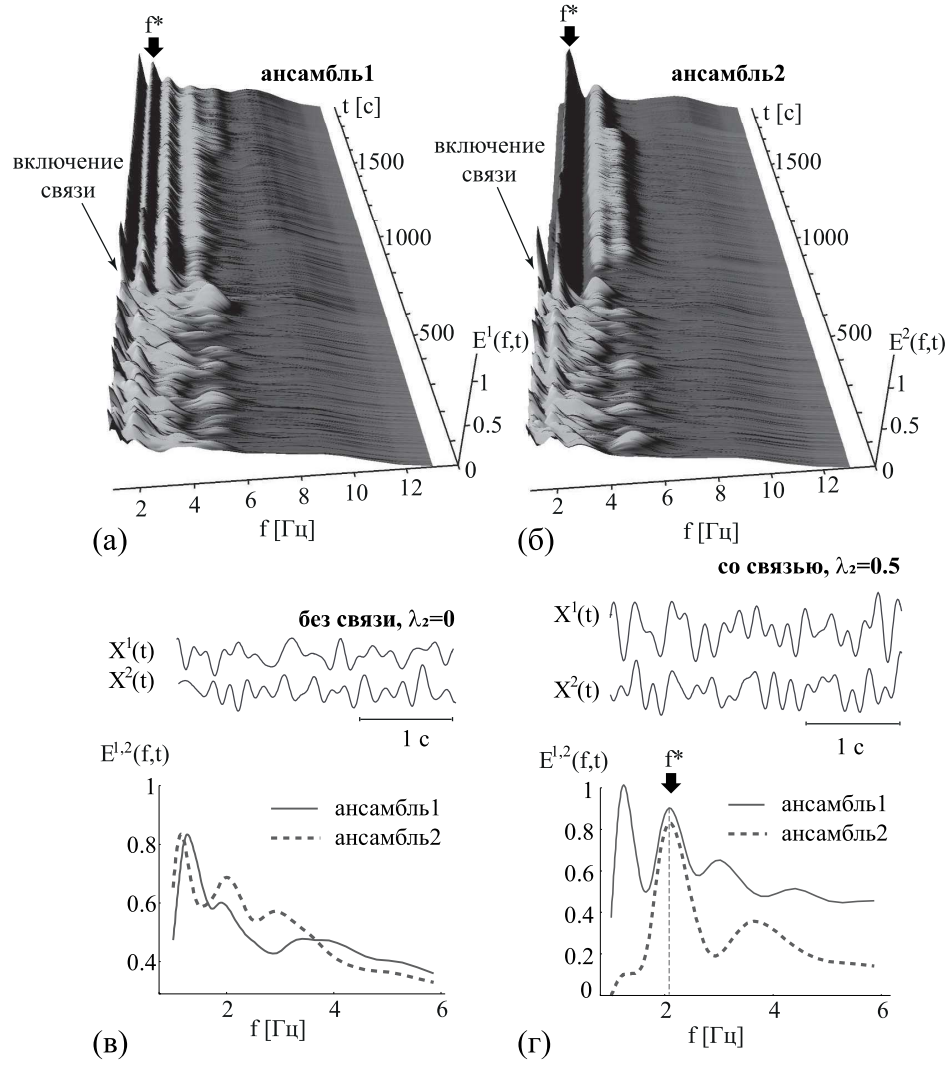


Рис. 2: Вейвлет-спектры $E^{1,2}(f, t)$ макроскопических сигналов $X^{1,2}(t)$ первого (а) и второго (б) ансамбля. Макроскопические сигналы $X^{1,2}(t)$ двух ансамблей и их вейвлет-спектры $E^{1,2}(t)$ в случае отсутствия связи (в) и наличия связи между ансамблями (г). Стрелкой показан пик вейвлет-спектра, характеризующий формирование кластера, включающего элементы двух ансамблей

ансамблями рассматривались значения параметров $\lambda_1 = 0.5$ и $\lambda_2 = 0.005$.

На рисунке 2, а, б показаны энергетические вейвлет-спектры $E^{1,2}(f, t)$ макроскопических сигналов $X^{1,2}(t)$ двух ансамблей. На интервале времени 0-500 секунд связи между ансамблями отсутствуют ($\lambda_2 = 0$). В момент времени $t = 500$ с. между осцилляторами возникает связь, характеризующаяся степенью $\lambda_2 = 0.005$. Видно, что возникновение связи между ансамблями приводит к изменению формы вейвлет-спектров их макроскопических сигналов.

На рисунке 2, в показаны макроскопические сигналы $X^{1,2}(t)$ двух ансамблей и сопоставлены их моментальные вейвлет-спектры $E^{1,2}(t)$ в случае отсутствия связи ($t < 500$ с). В этом случае структура сети определяется начальными условиями $\varepsilon_{ij}^l(t = 0)$. Видно, что на спектрах макроскопических

ских сигналов двух ансамблей присутствуют пики малой амплитуды. Отметим, что амплитуда микроскопического сигнала каждого осциллятора постоянна и равна единице. Таким образом, амплитуда пика в вейвлетном спектре макроскопического сигнала на частоте f пропорциональна числу осцилляторов в кластере, синхронизированных на данной частоте. Следовательно, пики малой амплитуды свидетельствуют о том, что данные кластеры содержат малое число синхронизированных осцилляторов. Причем, для разных ансамблей пики наблюдаются на разных частотах, что свидетельствует об отсутствии синхронизации между осцилляторами разных ансамблей. На рисунке 2, г приведены результаты при наличии связи между ансамблями. Видно, что спектры макроскопических сигналов обоих ансамблей характеризуются наличием пиков с высокой амплитудой. Это свидетельствует о наличии в данных ансамблях кластеров, содержащих большое число синхронизированных осцилляторов. Следует отметить, что полученные спектры характеризуются наличием пика на одинаковой частоте. Это свидетельствует о том, что в рассматриваемой сети сформировался кластер, вовлекающий элементы двух ансамблей.

Полученные при помощи математической модели результаты были качественно сопоставлены с экспериментальными сигналами двух ансамблей мозга крысы, расположенных в коре мозга и в глубинных структурах (таламических ядрах) (рис. 3, а). На рисунке 3,б показаны экспериментальные макроскопические сигналы $X^1(t)$ и $X^2(t)$ данных нейронных ансамблей. Известно, что нейронные ансамбли коры и таламуса головного мозга демонстрируют синхронную активность во время возникновения эпилептического приступа. Следовательно, мы предполагаем, что в отсутствие приступа связь между ансамблями отсутствует ($\lambda_2 = 0$), а возникновение приступа характеризуется образованием связи ($\lambda_2 > 0$). Отметим, что результаты численного интегрирования предсказывают совпадение пиков вейвлетных спектров макроскопических сигналов ансамблей при наличии связи между ними. С учетом вышесказанного, возникновение эпилептического приступа должно привести к совпадению пиков на вейвлет-спектрах макроскопических сигналов коры и таламуса.

Для проверки этого предположения были рассмотрены энергетические вейвлет – спектры $E^1(f, t)$ и $E^2(f, t)$ ансамблей коры и таламуса на временном интервале, соответствующем возникновению приступа (рис. 3, в). Видно, что возникновение приступа сопровождается формированием пиков на частоте $f^* = 8$ Гц. Анализ мгновенных спектров перед приступом и в момент начала приступа (рис. 3, г) показывает, что во втором случае, вейвлет-спектры ансамблей коры и таламуса характеризуются мощными пиками на одной частоте, как предсказывают результаты математической модели.

Таким образом, полученные при помощи математической модели результаты находятся в качественном соответствии с результатами нейрофи-

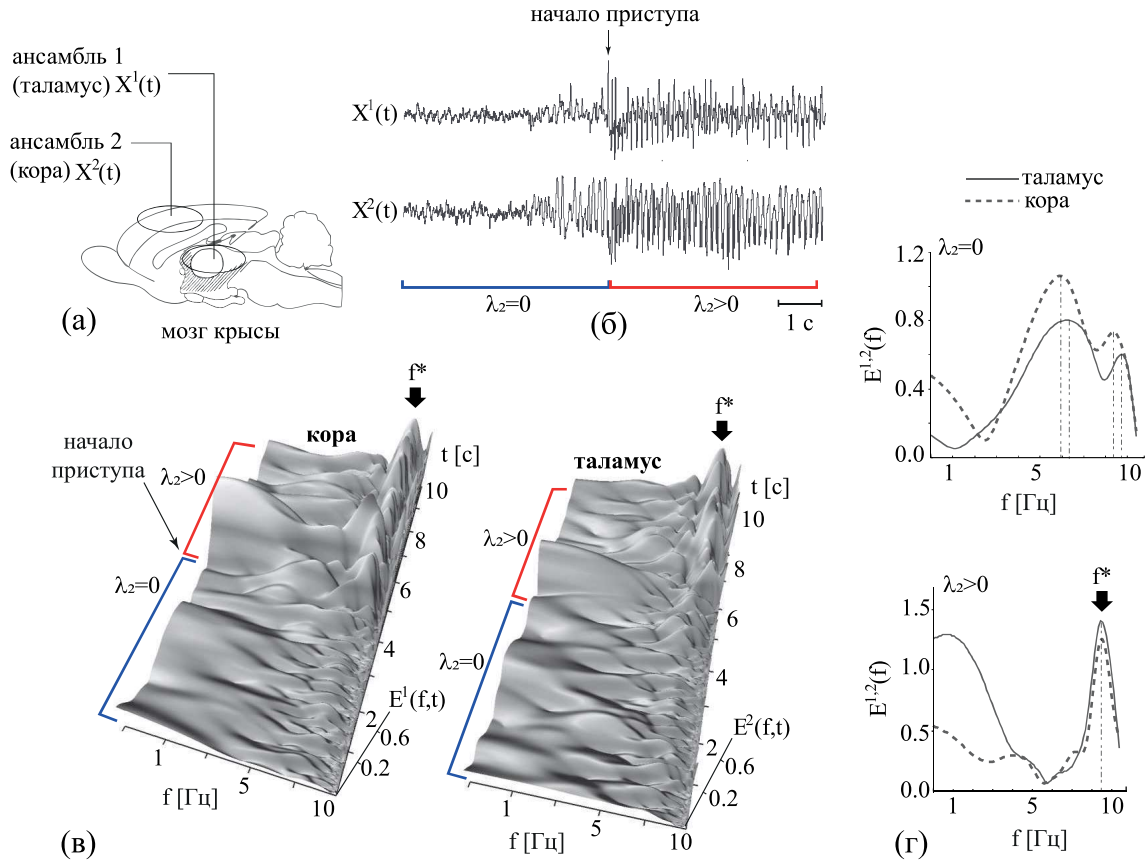


Рис. 3: Верификация результатов моделирования в натурном эксперименте: (а) экспериментальная регистрация активности нейронных ансамблей коры и таламуса. (б) макроскопические сигналы $X^{1,2}(t)$ и (в) их вейвлет-спектры $E^{1,2}(t)$, характеризующие активность нейронных ансамблей. (в) сопоставление спектров за 5 секунд до приступа и в момент приступа. Стрелкой показано формирование кластера, включающего элементы двух ансамблей в таламо-кортикальной сети мозга

зиологического эксперимента. Полученные результаты свидетельствуют о том, что процессы, протекающие на микроскопическом уровне (формирование кластеров в нейронных ансамблях), влияют на характеристики вейвлет-спектров макроскопических сигналов этих ансамблей. Это дает возможность идентифицировать кластеры, содержащие элементы различных нейронных ансамблей, путем анализа соответствующих им сигналов электрической активности.

Во **второй главе**, состоящей из пяти разделов, предлагается численный метод оценки степени связи между нейронными ансамблями мозга на основе вейвлет-спектров их макроскопических сигналов.

Согласно описанным выше результатам, усиление связи между нейронными ансамблями приводит к формированию синхронных кластеров, вовлекающих осцилляторы обоих ансамблей. При этом наблюдается совпадение формы вейвлет-спектров их макроскопических сигналов на частоте одного из кластеров. Таким образом, предлагается численный метод, позволяющий оценить степень связи u^{ij} между i -м и j -м ансамблями как

интеграл от разности соответствующих вейвлет-спектров $E^{i,j}$ их макроскопических сигналов:

$$u^{i,j} = \frac{1}{\int_{f_1}^{f_2} |E^i(f) - E^j(f)| df}, \quad (8)$$

где f_1 и f_2 - границы диапазона частот, которые выбираются исходя из специфики экспериментальных данных на основании априорной гипотезы. Величины $E^{i,j}$ подвергаются нормировке $E^{i,j}/E_0^{i,j}$, где $E_0^{i,j}$ характеризуют среднюю энергию в широком диапазоне частот. Согласно соотношению (8), наибольшее значение $v^{i,j}$ достигается при малых значениях интеграла.

Для апробации метода рассмотрим математическую модель (2)-(5), состоящую из $M = 5$ взаимодействующих нейронных ансамблей (рис. 4, а). Остальные параметры модели были взяты по аналогии с параметрами, описанными в первой главе. В результате численного интегрирования были получены макроскопические сигналы $X^l(t)$, характеризующие активность l -го ансамбля, и микроскопические сигналы $x_i^l(t)$, характеризующие активность i -го осциллятора в данном ансамбле. Для каждого макроскопического сигнала $X^l(t)$ был рассчитан вейвлет-спектр $E^l(t)$ с использованием соотношения (6). Затем, для всех пар ансамблей были рассчитаны степени связи $u^{i,j}$ с использованием соотношения (8).

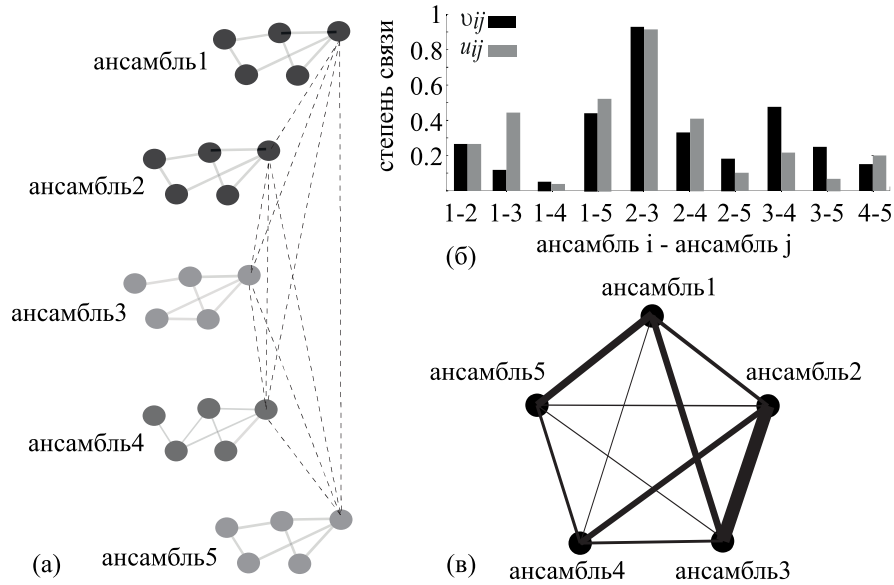


Рис. 4: (а) Схематическое изображение модели сети, состоящей из пяти ансамблей. (б) Коэффициенты, характеризующие функциональную связь между ансамблями, рассчитанные на основе макроскопических сигналов ансамблей ($u_{i,j}$) и микроскопических сигналов всех осцилляторов в этих ансамблях ($v_{i,j}$). (в) Схематическое представление структуры связей между нейронными ансамблями в виде графа. Толщина линии пропорциональна значению степени связи $u^{i,j}$

Полученные значения $u^{i,j}$ показаны гистограммой на рисунке 4, б для всех пар ансамблей. Видно, что некоторым парам соответствуют малые

значения $u^{i,j}$ (например, ансамбли 1-4), тогда как другие пары (например, 2-3) характеризуются большим значением $u^{i,j}$. На основе полученных результатов мы предполагаем, что осцилляторы ансамблей 2 и 3 входят в один кластер, в то время, как осцилляторы ансамблей 1 и 4 входят в разные кластеры.

Для верификации полученных результатов, связь между ансамблями была оценена на основе микроскопических сигналов $x_i^l(t)$, характеризующих отдельные осцилляторы. Если осцилляторы i -го и j -го ансамблей входят в один кластер, то эти ансамбли должны содержать осцилляторы с одинаковыми частотами. Следовательно, связь между ансамблями $u^{i,j}$ можно оценить путём сравнения числа осцилляторов в i -м $N^i(f)$ и j -м $N^j(f)$ ансамблях, которые демонстрируют синхронизацию на частоте f с использованием соотношения:

$$v^{i,j} = \frac{1}{\int_{f_1}^{f_2} |N^i(f) - N^j(f)| df}. \quad (9)$$

Величины $N^{i,j}$ подвергаются нормировке $N^{i,j}/N_0^{i,j}$, где $N_0^{i,j}$ характеризуют общее число осцилляторов в соответствующих ансамблях.

Рисунок 4,б показывает, что коэффициенты $v_{i,j}$ и $u_{i,j}$ схожим образом распределены относительно пар ансамблей. Следовательно, сила связи между ансамблями, определённая на основе анализа вейвлет-спектров их макроскопических сигналов, соответствует силе связи, определённой с учетом состояний всех осцилляторов этих кластеров.

Таким образом, предложенный численный метод позволяет оценить связь между нейронными ансамблями на основе анализа энергетических вейвлет-спектров их макроскопических сигналов без учета информации о динамике отдельных осцилляторов.

Предложенный численный метод применён для анализа экспериментальных данных – сигналов электрокортикограмм (ЭКоГ), характеризующих нейронные ансамбли коры и таламуса. Сигналы ЭКоГ регистрировались у лабораторных крыс с генетической предрасположенностью к абсансной² эпилепсии. В результате были рассмотрены фрагменты макроскопических сигналов ЭКоГ, соответствующие пяти различным типам активности: сон, бодрствование, предшествующий приступу (1 секунда до начала), начало приступа и конец приступа (рис. 5, а). Было предположено, что каждый сигнал ЭКоГ $X^l(t)$ регистрирует активность одного нейронного ансамбля. Таким образом, для оценки степени связи между ансамблями использовалось соотношение (8), где величины $E^{i,j}(f)$ соответствовали вейвлет-спектрам соответствующих сигналов ЭКоГ.

На рисунке 5,б показаны структуры связей между нейронными ансамблями таламокортикальной сети мозга, рассчитанные с использованием

²Эпилепсия с бессудорожными (немоторными) приступами

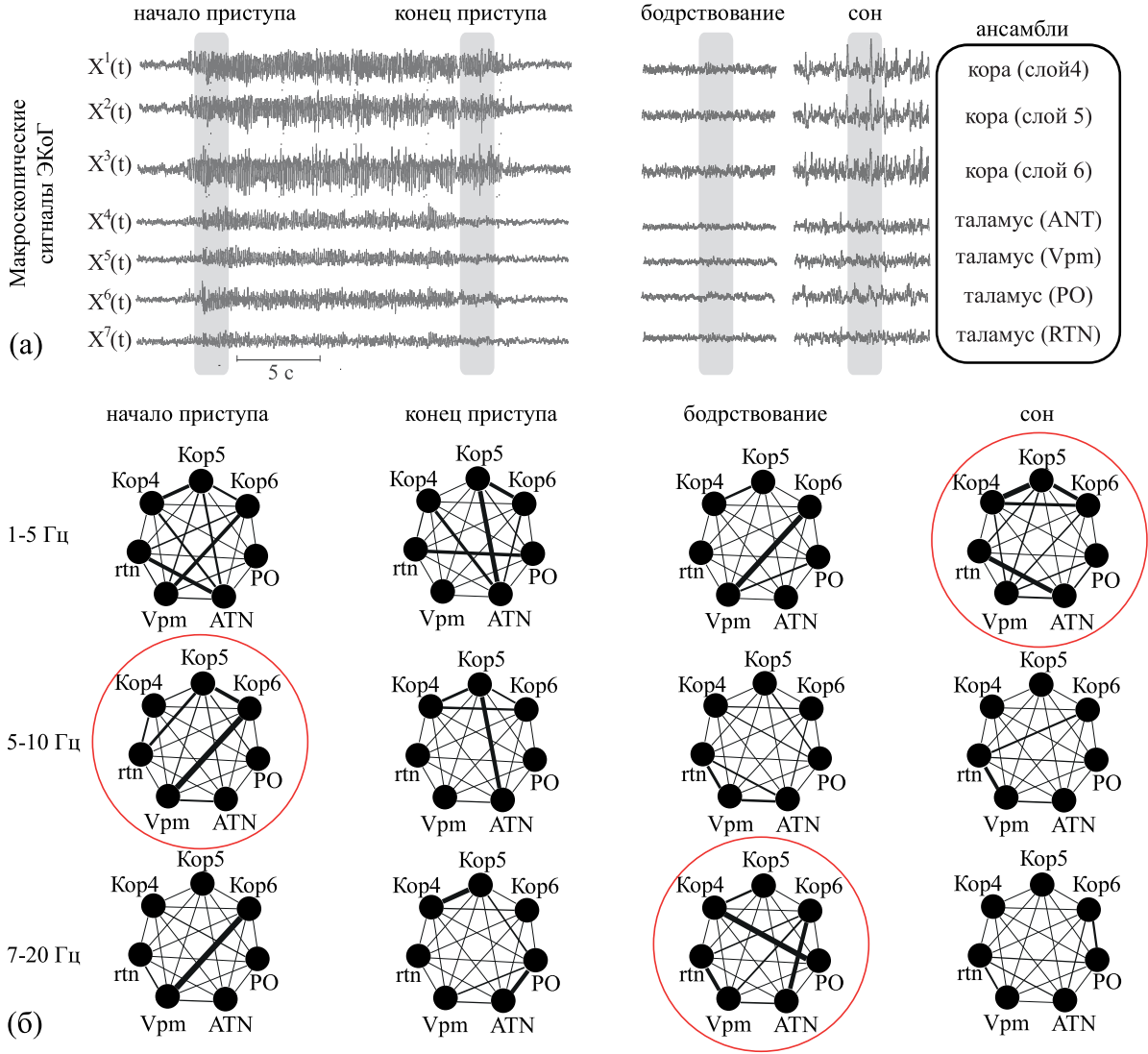


Рис. 5: (а) Макроскопические сигналы ЭКоГ, регистрируемые в коре и таламусе мозга крысы. (б) Структуры связей между нейронными ансамблями в коре и таламусе, рассчитанные на основе сигналов ЭКоГ в частотных диапазонах 1-5 Гц, 5-10 Гц и 7-20 Гц, для различных типов активности. Толщина линии пропорциональна степени связи u_{ij} . Выделены структуры, характеризующиеся наибольшим средним значением степени связи

соотношения (8) в трех различных частотных диапазонах для четырех различных типов активности. Толщина линии пропорциональна силе связи. Видно, что в низкочастотном диапазоне 1-5 Гц сильная связь между кортикальными и таламическими ансамблями наблюдается в момент начала приступа, в конце приступа и во время сна. В диапазоне 5-10 Гц, соответствующем частоте приступа, сильная связь наблюдается в начале разряда. В конце приступа наблюдается усиление связей между кортикальными ансамблями, а связи между таламическими ансамблями и связи между таламическими и кортикальными ансамблями ослабевают. В диапазоне высоких частот, 7-20 Гц наиболее сильные связи наблюдаются во время бодрствования, что может свидетельствовать о когнитивных процессах. Таким образом, полученные результаты показывают, что струк-

тура связей между нейронными ансамблями коры и таламуса в различных частотных диапазонах различна и определяется типом активности.

Суммируя результаты, представленные на рисунке 5, можно сделать выводы о том, что нейронная активность таламокортикальной сети, предшествующая возникновению эпилептического приступа, имеет характерные особенности. С учетом этих особенностей можно отличить данный тип активности от других, например, от начала и конца приступа, а также от сна и бодрствования.

Предложенный численный метод был использован для анализа связей между нейронными ансамблями затылочно-теменной коры головного мозга человека при восприятии сенсорной информации с использованием неинвазивных многоканальных электроэнцефалограмм (ЭЭГ).

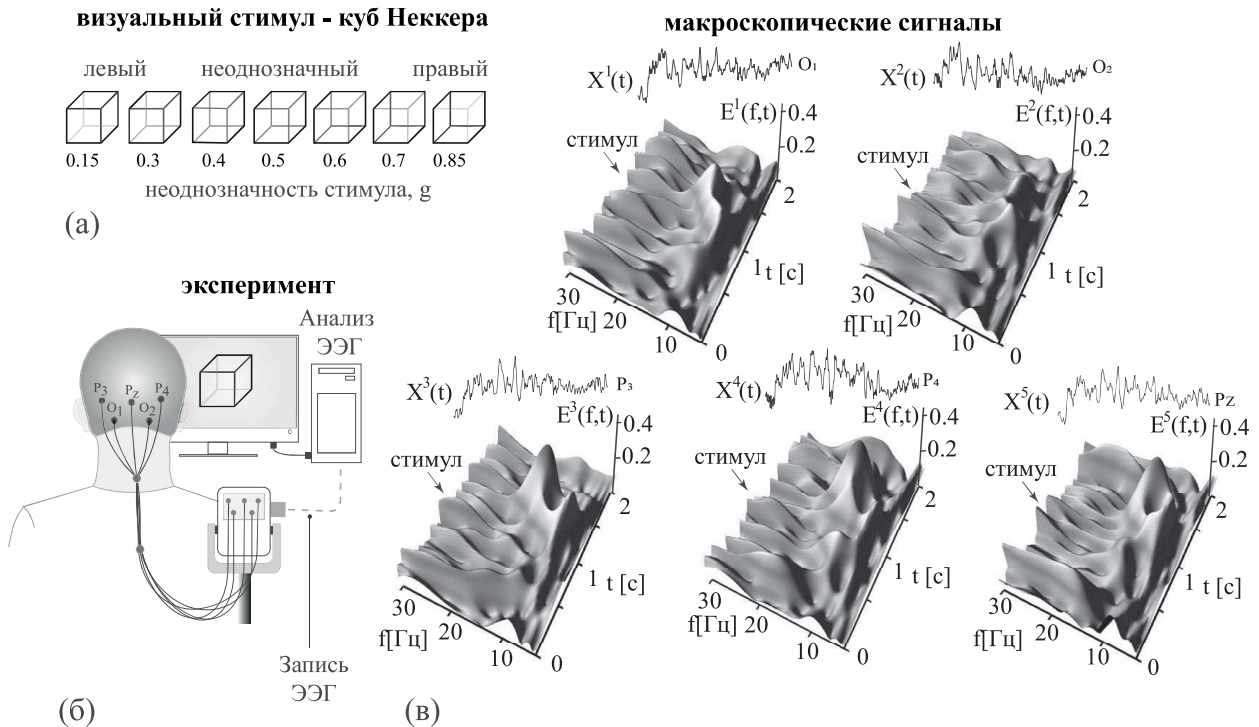


Рис. 6: (а) Визуальный стимул - куб Неккера с различной степенью неоднозначности. (б) Схематическая иллюстрация экспериментальной установки для анализа активности затылочно-теменной сети. (в) Макроскопические сигналы и значения $X^l(t)$ и соответствующие им вейвлет-спектры $E^l(f, t)$

Экспериментальные сигналы ЭЭГ $X^{1-5}(t)$ были получены в рамках нейрофизиологических экспериментов с условно-здоровыми испытуемыми добровольцами. В течении эксперимента испытуемым было предложено классифицировать изображения, предъявляемые на экране монитора (Рис. 7). В качестве изображения был использован куб Неккера (рис. 7, а). Данное изображение может иметь две различные интерпретации (левую или правую) в зависимости от контрастности внутренних граней. Испытуемый должен был определить ориентацию куба и нажать, соответственно, левую или правую кнопку на джойстике. Во время эксперимента осуществ-

лялась неинвазивная регистрация сигналов электрической активности головного мозга (ЭЭГ) в затылочной и теменной коре с использованием пяти электродов (рис. 7, б). Для регистрируемых сигналов были рассчитаны вейвлет-спектры ($E^{1-5}(f, t)$) в частотном диапазоне 1-30 Гц (рис. 7, в). Видно, что в момент предъявления стимула наблюдается возникновение пика на вейвлетных спектрах макроскопических сигналов разных ансамблей. Согласно полученным выше результатам, это свидетельствует о возникновении связи между ними.

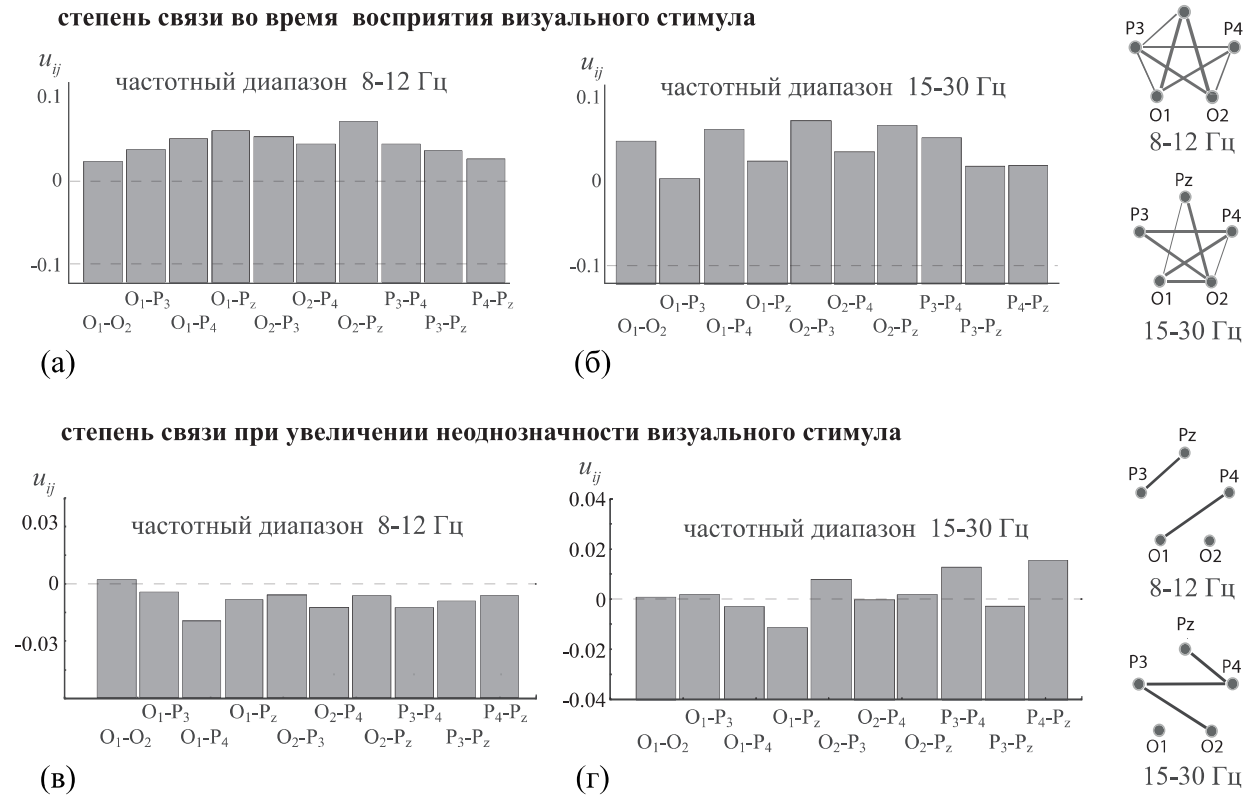


Рис. 7: Степени связи u_{ij} между ансамблями затылочно-теменной сети во время восприятия визуального стимула в частотных диапазонах 8-12 Гц (а) и 15-30 Гц (б). Степени связи u_{ij} в частотных диапазонах 8-12 Гц (в) и 15-30 Гц (г) при увеличении неоднозначности визуального стимула

Для оценки степени связи между ансамблями использовалось соотношение (8), где величины $E^{i,j}(f)$ соответствовали вейвлет-спектрам соответствующих сигналов ЭЭГ. Полученные степени связей u_{ij} приведены на рисунке 7, а, б. Видно, что обработка стимула характеризуется увеличением связей между ансамблями в затылочно-теменной сети как в диапазоне 8-12 Гц так и в диапазоне 15-30 Гц. В заключение, с использованием предложенного численного метода было исследовано влияние неоднозначности стимула на особенности его обработки затылочно-теменной сетью. Было показано, что увеличение неоднозначности приводит к уменьшению степени связи u_{ij} в частотном диапазоне 8-12 Гц (рис. 7, в) и увеличению степеней связей преимущественно в теменной зоне (отведения P3, P4, Pz) в диа-

пазоне 15-30 Гц (рис. 7, г). Согласно результатам нейрофизиологических исследований, вовлечение теменной зоны свидетельствует о повышенной концентрации внимания в процессе обработки зрительной информации.

В **третьей главе**, состоящей из семи разделов, предлагается численный метод анализа сигналов ЭЭГ/ЭКоГ в реальном времени, отличающийся использованием модифицированного вейвлетного базиса с улучшенной локализацией во временной области.

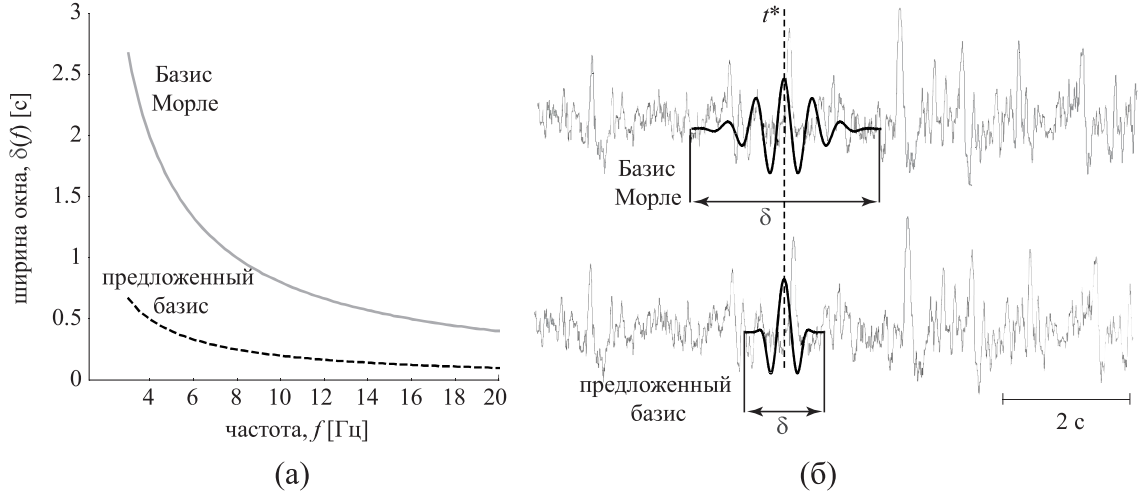


Рис. 8: (а) Сравнение длины временного интервала, необходимого для построения спектра сигнала с использованием традиционного вейвлета Морле (сплошная линия) и предложенного модифицированного вейвлета (штриховая линия). (б) Сопоставление данных вейвлетов при анализе сигнала ЭЭГ на частоте 3 Гц

Известно, что для определения частотно-временной структуры сигнала в текущий момент времени t^* при помощи вейвлета, необходимо численно интегрировать уравнение (6) на временном интервале $[t^* - 4/f, t^* + 4/f]$, где f соответствует минимальной частоте спектра. Видно, что с уменьшением f увеличивается длина интервала (рис. 8, а). Например, для частоты 4 Гц длительность составляет 2 секунды. Это значит, что для расчёта вейвлет-спектра $E(f = 4, t^*)$ необходима информация о сигнале на отрезке $[t^*, t^* + 1]$ с. Указанная особенность существенно ограничивает возможность использования вейвлет-методов для анализа быстрых изменений спектральных свойств сигналов в режиме реального времени.

Для решения данной проблемы в диссертационной работе предлагается адаптированный вейвлетный базис, описываемый соотношением:

$$\psi(\xi) = \frac{1}{\pi^{1/4}} e^{i2\pi\xi} e^{-10\xi^4/2}, \quad (10)$$

где множитель $e^{-10\xi^4/2}$ характеризует огибающую вейвлетного базиса. На рисунке 8, б видно, что по сравнению с базисом Морле, огибающая предложенного вейвлета быстро затухает по направлению к границам интервала интегрирования. Использование данного вейвлета позволяет в 4 раза

сократить длину интервала интегрирования (рис. 8, б), тем самым существенно повысить разрешение во временной области и скорость расчёта вейвлетного спектра.

На основе предложенного вейвлетного базиса разработан *численный алгоритм предсказания эпилептических приступов в реальном времени*. Предлагаемый алгоритм состоит из шести блоков.

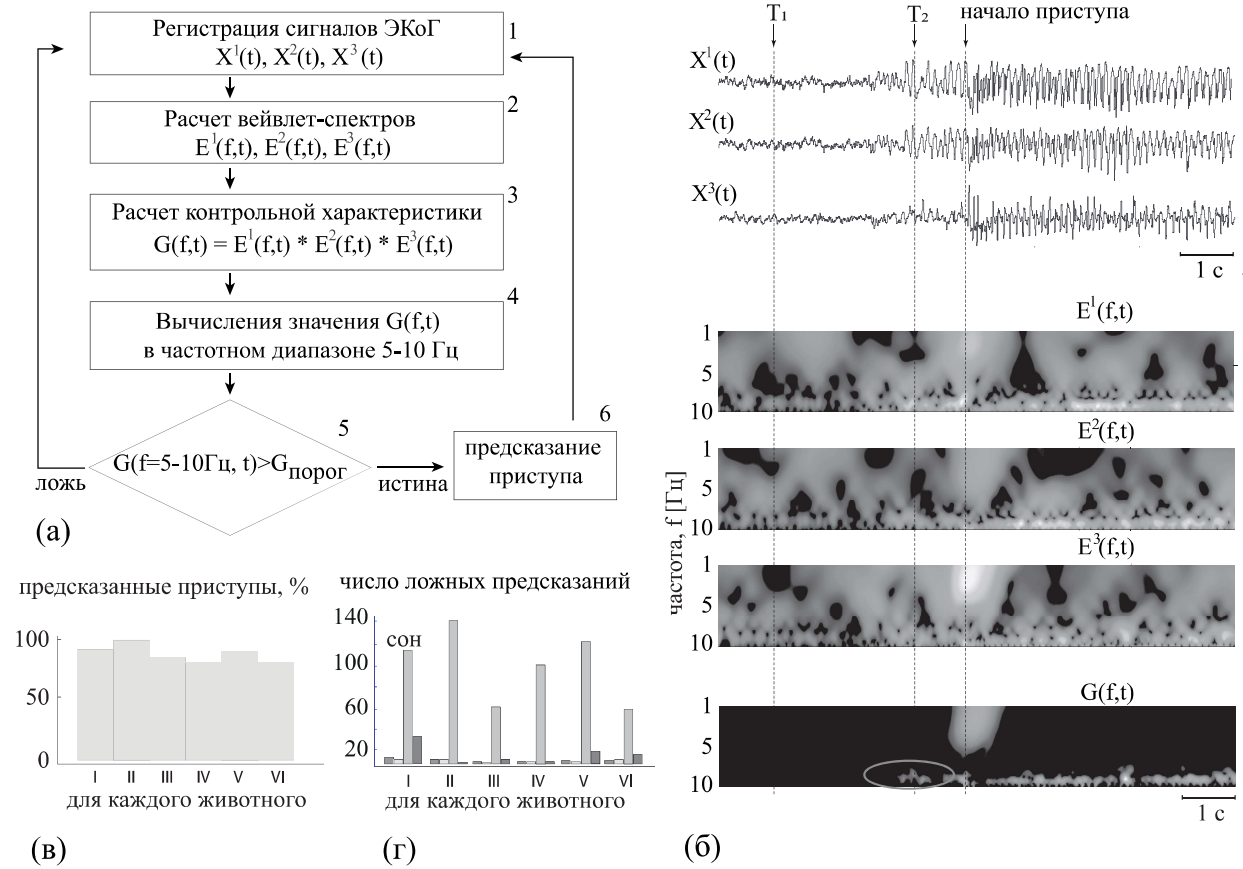


Рис. 9: Численный алгоритм предсказания эпилептических приступов в реальном времени. (а) Блок-схема алгоритма. (б) Макроскопические сигналы, их вейвлет-спектры и рассчитанная контрольная характеристика $G(f,t)$. (в) Количество предсказанных приступов и (г) ложных предсказаний

В блоке 1 осуществляется регистрация трех макроскопических сигналов ЭКоГ $X^{1-3}(t)$ характеризующих активность нейронных ансамблей в таламокортикальной сети мозга крысы.

В блоке 2 вычисляются вейвлет-спектры этих сигналов $E^{1-3}(f,t)$ с использованием модифицированного вейвлета (10).

В блоке 3 происходит расчет контрольной характеристики $G(f,t)$ при помощи соотношения:

$$G(f_i, t) = E^1(f_i, t) \times E^2(f_i, t) \times E^3(f_i, t). \quad (11)$$

Данная методика позволяет выделять частотно-временные паттерны, которые одновременно наблюдаются на всех трех каналах ЭКоГ и харак-

теризуют кластеры, вовлекающие нейроны из соответствующих ансамблей коры и таламуса (рис. 9, б).

В блоке 4 происходит вычисление G в частотном диапазоне 5-10 Гц, соответствующем эпилептической активности. Затем, в блоке 5 происходит сопоставление полученного значения с пороговой величиной, определенной индивидуально для каждого животного. В блоке 6 выводится результат работы алгоритма.

В результате испытаний данного алгоритма на шести животных, было предсказано 88% эпилептических приступов (рис. 9, в). В тоже время, было обнаружено большое число (до 140 в час) ложных детектирований во время сна (рис 9, г).

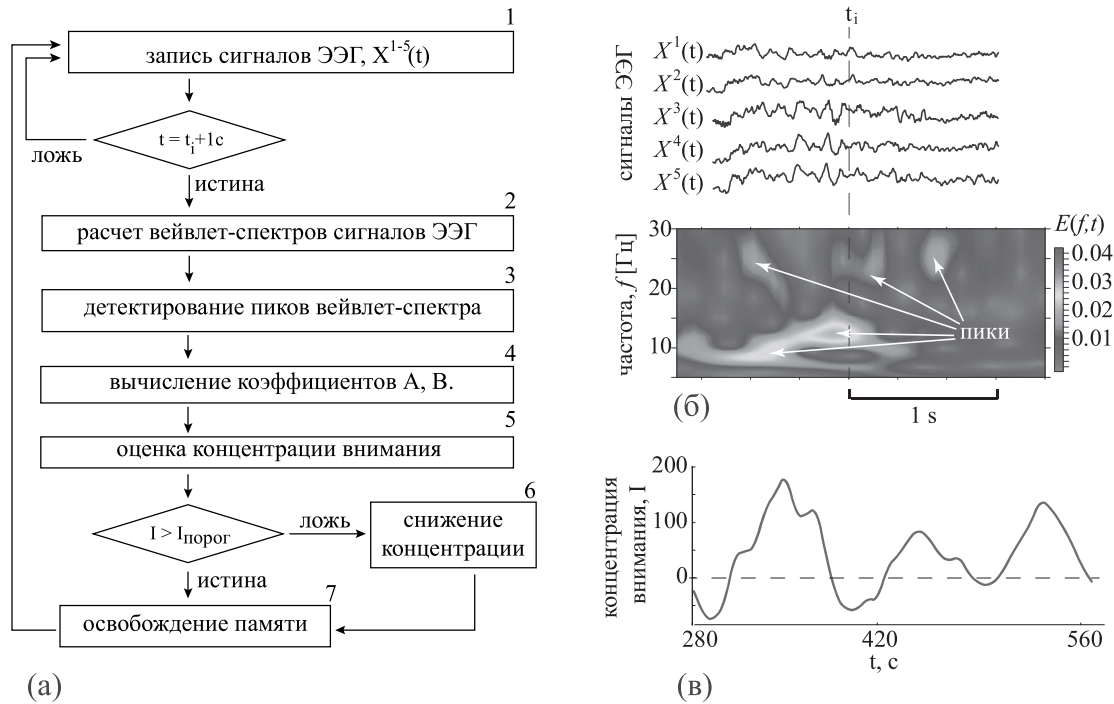


Рис. 10: Численный алгоритм для оценки концентрации внимания человека в процессе решения когнитивной задачи (а) блок-схема алгоритма, (б) набор сигналов ЭЭГ, характеризующих активность нейронных ансамблей затылочно-теменной сети, и соответствующий вейвлет-спектр. (в) Изменение значения I , характеризующего концентрацию внимания, в течении эксперимента

Предложен численный алгоритм для оценки концентрации внимания человека в процессе решения когнитивной задачи, включающий последовательность выполняемых блоков 1-7 (рис. 10, а):

В блоке 1 осуществляется регистрация сигналов ЭЭГ, $X^{1-5}(t)$. Согласно результатам, полученным в третьей главе, используются сигналы ЭЭГ, регистрируемые в затылочно-теменной коре (O_1 , O_2 , P_3 , P_4 , P_z) с дискретизацией 250 Гц. Для анализа используются фрагменты длительностью 2 секунды (по 1 секунде до и после предъявления визуального стимула) (рис 10, б).

В блоке 2 реализуется частотно-временной анализ. Используется непрерывное вейвлетное преобразование с адаптированным базисом (10). Вейвлетная энергия $E^n(f, t) = \sqrt{W_n(f, t)^2}$ рассчитывается для каждого канала ЭЭГ $X^n(t)$ в частотном диапазоне 1-30 Гц. $W^n(f, t)$ – комплекснозначный вейвлет, рассчитываемый с использованием соотношения (6), n – номер канала ЭЭГ.

В блоке 3 происходит идентификация пиков вейвлет-спектра. Для анализа используются пять пиков с максимальной амплитудой. Каждому пику соответствуют частота $(f_1, \dots, f_5)$ и энергия $E(f_1), \dots, E(f_5)$. Пики исследуются на предмет их попадания в частотные диапазоны 8-12 Гц и 15-30 Гц, соответствующие α - и β -ритмам.

В блоке 4 осуществляется расчет характеристических коэффициентов. Для количественного описания процесса восприятия, рассматриваются пики вейвлет-спектров на интервалах длительностью 1 секунда до и после презентации стимула. На интервалах, соответствующих i -му стимулу, вычисляются характеристические коэффициенты $A_i^1, A_i^2, B_i^1, B_i^2$:

$$A_i^{1,2} = \sum_{n=1}^N \int_{t \in \Delta t_{1,2}^i} \left[\sum_{k=1}^K \xi_k^n(t') dt' \right], \quad \xi^n(t) = \begin{cases} 1/k, & \text{if } f_k^n \in \Delta f_\alpha, \\ 0, & \text{if } f_k^n \notin \Delta f_\alpha. \end{cases} \quad (12)$$

$$B_i^{1,2} = \sum_{n=1}^N \int_{t \in \Delta t_{1,2}^i} \left[\sum_{k=1}^K \xi_k^n(t') dt' \right], \quad \xi^n(t) = \begin{cases} 1/k, & \text{if } f_k^n \in \Delta f_\beta, \\ 0, & \text{if } f_k^n \notin \Delta f_\beta. \end{cases} \quad (13)$$

В данном случае, $N = 5$ – число каналов ЭЭГ; f_k^n определяет положение k -того пика; n -го ансамбля, $K = 5$ характеризует число рассматриваемых пиков; $\Delta t_{1,2}^i$ соответствует анализируемым временным интервалам.

В блоке 5 происходит оценка концентрации внимания. Согласно нейрофизиологическим исследованиям, концентрация внимания на визуальном объекте сопровождается увеличением активности в частотном диапазоне 15-30 Гц и уменьшением активности в диапазоне 8-12 Гц. С учетом вышесказанного уровень концентрации внимания испытуемого на обработке визуального стимула может быть определён на основании соотношения:

$$I(t_i) = \frac{(\overline{A}_i^1 - \overline{A}_i^2) + (\overline{B}_i^2 - \overline{B}_i^1)}{2}, \quad (14)$$

где $\overline{A}_i^{1,2}$ и $\overline{B}_i^{1,2}$ соответствуют значениям $A_i^{1,2}$ и $B_i^{1,2}$ усреднённым по десяти предыдущим стимулам. В соответствии с соотношением (14), $I(t_i)$ достигает максимального значения, если значения в скобках большие и положительные. Это соответствует высокой концентрации внимания, для которого $\overline{A}_i^1 > \overline{A}_i^2$ и $\overline{B}_i^2 > \overline{B}_i^1$, то есть α -активность уменьшается и β -активность увеличивается. С другой стороны, $I(i)$ достигает минимально-

го значения, когда $\overline{A}_i^1 < \overline{A}_i^2$ и $\overline{B}_i^2 < \overline{B}_i^1$. Наконец, $I(i)$ равен нулю, когда α - и β -активность меняются незначительно.

В блоке 6 осуществляется сопоставление коэффициента I , характеризующего концентрацию внимания, с пороговым значением $I = 0$ для диагностики снижения концентрации. Рисунок 13, в демонстрирует изменение коэффициента концентрации внимания, I во время эксперимента. Видно, что концентрация не поддерживается на одном уровне, а демонстрирует колебательную динамику. Интервалы времени, на которых концентрация принимает положительные значения, чередуются с интервалами, характеризующимися отрицательным значением I . Таким образом, если предположить, что уменьшение значения I соответствует падению концентрации, можно реализовать алгоритм оценки концентрации внимания путем сопоставления значения I с некоторым пороговым уровнем $I = 0$. В том случае, когда I оказывается ниже порогового значения, диагностируется снижение концентрации внимания.

Предложен численный алгоритм *идентификации нейронной активности, соответствующей выполнению и воображению движений у нетренированного испытуемого на основе сигналов ЭЭГ*.

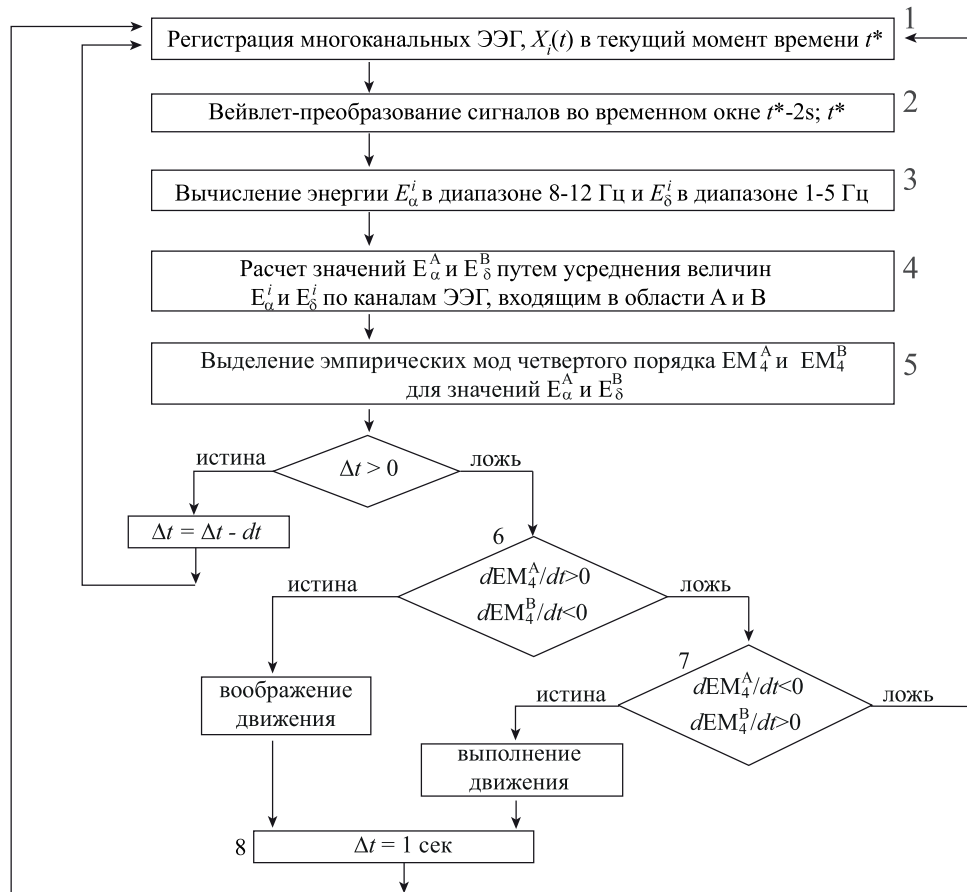


Рис. 11: Блок-схема численного алгоритма идентификации нейронной активности, соответствующей выполнению и воображению движений у нетренированного испытуемого

Предлагаемый численный алгоритм изображён на рисунке 11 в виде

блок-схемы. Регистрируемые сигналы ЭЭГ проходят обработку в рамках последовательных блоков 1-5, после чего детектирование осуществляется на основе логических операторов 6-7. Интервал времени $\Delta t = 1$ ограничивает число ложных детектирований. Делается допущение, что в течение интервала времени $\Delta t = 1$ совершается только одно движение (реальное или воображаемое).

Экспериментальные данные были получены в ходе нейрофизиологических экспериментов с условно-здоровыми испытуемыми волонтерами. Испытуемый был проинструктирован совершать или воображать одно движение правой рукой после звукового сигнала. Эксперимент был организован в виде нескольких сессий, каждая из которых содержала 10 реальных или десять воображаемых движений. Сессии с реальными воображаемыми движениями были случайным образом перемешаны в ходе эксперимента. Во время эксперимента осуществлялась неинвазивная регистрация 31 сигнала ЭЭГ с частотой дискретизации 250 Гц.

Для детектирования и классификации реальных и воображаемых движений были выбраны две группы каналов: А и В. Группа В содержала каналы фронтальной зоны, группа А содержала каналы моторной области в случае реального движения и каналы фронтально-затылочной области в случае воображаемого движения. Для каналов группы А была рассчитана вейвлетная энергия E_α^A в частотном диапазоне 8-12 Гц, а для группы В - энергия E_δ^B в частотном диапазоне 1-5 Гц. Коэффициенты E_α^A и E_δ^B были разложены на эмпирические моды. В результате, была рассмотрена четвертая мода $EM_4^{A,B}$, характеризующая низкочастотную составляющую анализируемых сигналов. Для детектирования активности, связанной с выполнением и воображением движения, были проанализированы первые производные по времени $dEM_4^{A,B}/dt$, от полученных эмпирических мод. На производные были наложены следующие условия: если $dEM_4^B/dt > 0$ и $dEM_4^A/dt < 0$, то детектируется реальное движение; если $dEM_4^B/dt < 0$ и $dEM_4^A/dt > 0$, то детектируется воображаемое движение. В результате применения алгоритма в группе из 12 испытуемых было продемонстрировано $92.9 \pm 7.8\%$ предсказание выполнения движения с $5.5 \pm 4.2\%$ ошибок и $81.6\% \pm 6.2\%$ предсказания воображаемого движения с $9.1 \pm 6.2\%$ ошибок. Выполнение движения было детектировано не позднее чем 0.5 ± 0.2 секунды после команды. Воображаемые движения были детектированы за 1.9 ± 1.1 секунды после команды, что, предположительно, было обусловлено отсутствием тренировки и опыта решения подобной задачи. Полученные результаты, с одной стороны, демонстрируют высокую точность распознавания реального и воображаемого движений, что представляет интерес для разработки систем постинсультной реабилитации. С другой стороны, они показывают ведущую роль низкочастотной нейронной активности во фронтальной коре при выполнении и воображении движений.

Четвертая глава, состоящая из четырёх разделов, посвящена описа-

нию программных комплексов для анализа нейрофизиологических сигналов.

На основе результатов диссертационного исследования предложен *программный комплекс для предсказания эпилептических приступов на основе сигналов ЭКоГ и их предотвращения при помощи электрической стимуляции.*

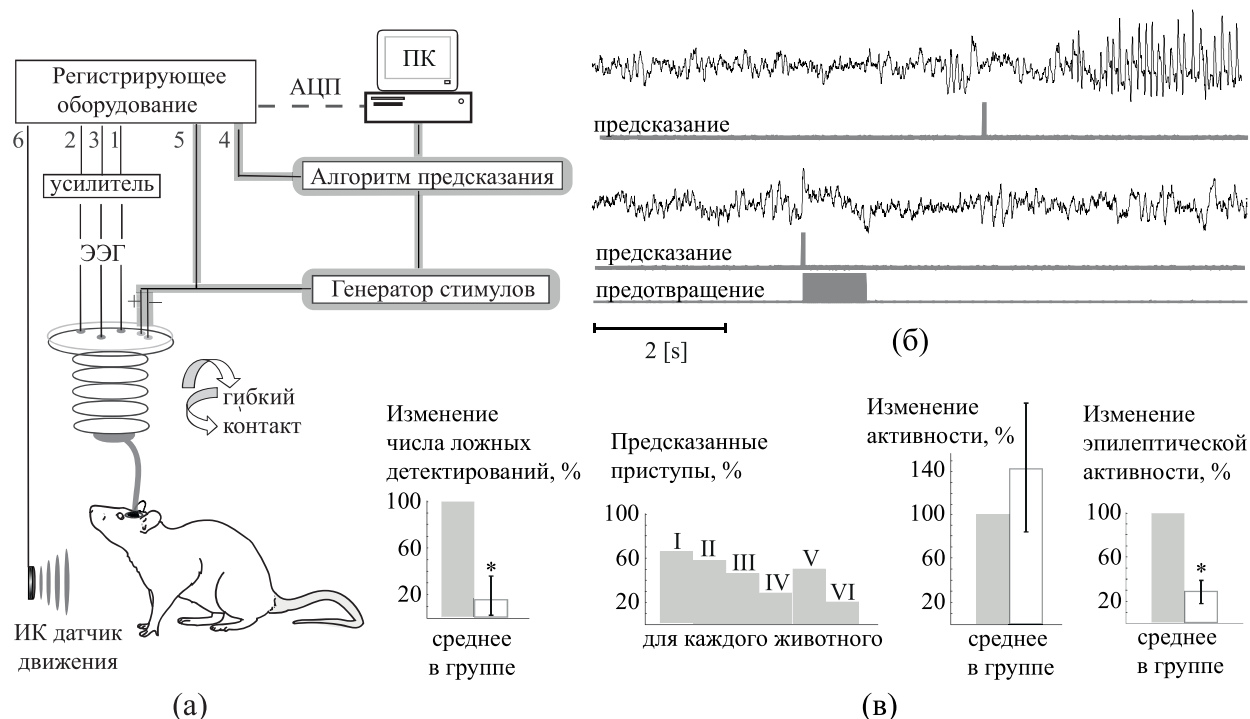


Рис. 12: Программный комплекс для предсказания и предотвращения эпилептических приступов. (а) Схематическая иллюстрация. (б) Фрагменты записи ЭКоГ, иллюстрирующие работу алгоритма в режиме предсказания (сверху) и в режиме предотвращения (снизу) эпилептического приступа. (в) Результаты работы программно-аппаратного комплекса для шести животных

Программный комплекс схематически изображён на рисунке 12,а. Регистрация ЭКоГ осуществлялась при помощи трех имплантированных электродов (1-3), вживленных в кору и таламус. Провода были подключены таким образом, что крыса могла свободно перемещаться по клетке. Одновременно с ЭКоГ регистрировались сигналы инфракрасного датчика движения (6). В тот момент, когда алгоритм предсказывал возникновение приступа, осуществлялось воздействие на мозг посредством электрического импульса малой амплитуды. Подобное воздействие предотвращало возникновение приступа. На рисунке 12,б проиллюстрировано предсказание разряда и его предотвращение при помощи электрического стимула. Видно, что после стимуляции эпилептический приступ не возникает.

Испытания предложенного программного комплекса в течение 8-часовой сессии позволили сократить число приступов в среднем до 50%. Некоторые приступы не были предсказаны, но были детектированы в течение

первых нескольких секунд после возникновения. В данном случае электрическая стимуляция позволила сократить их длительность. В результате, суммарное время эпилептической активности сократилось на 80%. Анализ движений животного во время эксперимента не отличался от нормальных показателей, что доказывает отсутствие воздействия стимуляции на жизненный цикл.

На основе численного алгоритма оценки концентрации внимания предложен программный комплекс для мониторинга и контроля внимания человека с использованием биологической обратной связи (БОС)

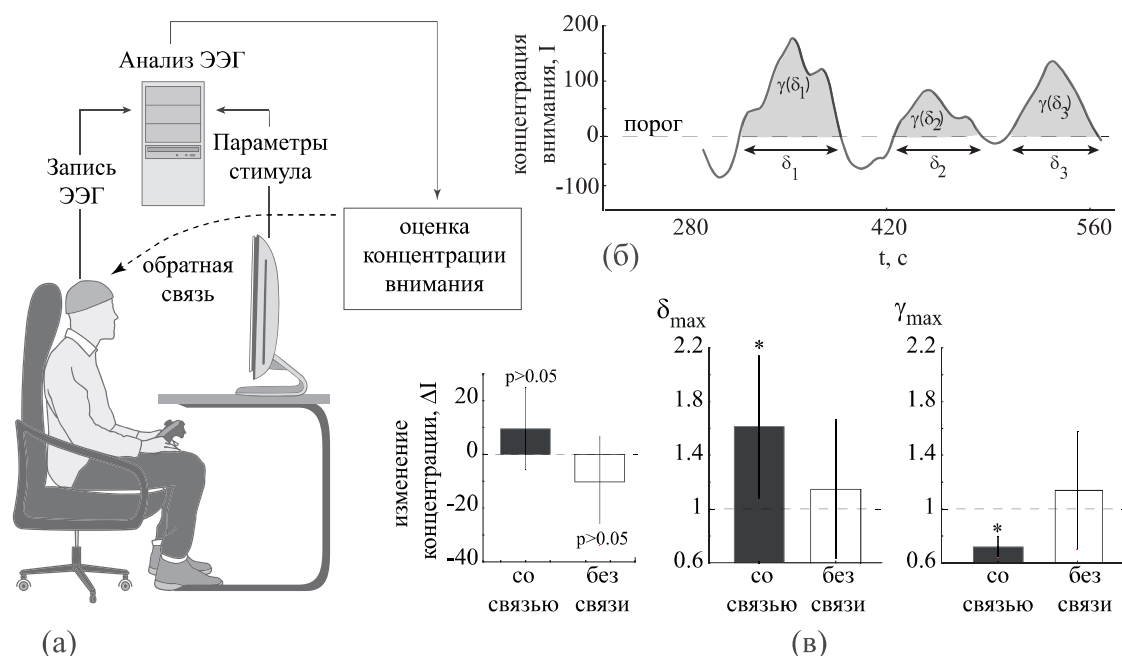


Рис. 13: Программный комплекс для мониторинга и контроля внимания человека с использованием биологической обратной связи (БОС). (а) Схематическая иллюстрация эксперимента по регистрации активности мозга. (б) Изменение значения I , характеризующего концентрацию внимания, в течение эксперимента. (в) Результаты контроля концентрации внимания с использованием БОС: разница ΔI коэффициентов концентрации, отношение длин интервалов времени δ_{max} , соответствующих непрерывному поддержанию высокой концентрации и значений концентрации на этих интервалах (γ_{max}) в первой и второй сессиях для экспериментальной (1) и контрольной (2) групп

Предложенный программный комплекс схематически проиллюстрирован на рисунке 13,а. С датчиков регистрируются сигналы ЭЭГ человека в процессе восприятия и обработки зрительной информации. При помощи численного алгоритма, описанного в третьей главе, осуществляется оценка текущего уровня концентрации внимания. В случае, когда концентрация внимания снижается, осуществляется воздействие на испытуемого обратной связью. Обратная связь заключается в информировании испытуемого с использованием звукового сигнала. Испытуемый был проинструктирован ассоциировать звуковой сигнал с необходимостью сконцентрироваться на задаче. Для проверки эффективности программного комплекса было

рассмотрено две группы испытуемых. Обе группы принимали участие в двух сессиях - без/с использованием БОС. На первом этапе была проанализирована разность ΔI между средними значениями I во время сессий. В результате, для групп 1 и 2 не было обнаружено значимых различий между сессиями (Рис. 13, г). В заключение были рассмотрены все временные интервалы δ_i , на которых $I > 0$, что свидетельствует о высокой концентрации внимания. Для каждого испытуемого был выбран самый длинный интервал δ_{max} , в течение которого испытуемый поддерживал концентрацию. Для данного интервала было оценено среднее значения $\gamma_{max} = \langle I \rangle$. Значения δ_{max} и γ_{max} были сопоставлены между первой и второй сессиями для групп 1 и 2. В результате было обнаружено, что БОС приводит к увеличению длительности временного интервала, на котором испытуемый может непрерывно поддерживать высокую концентрацию на решении задачи. Однако, увеличение длительности интервала сопровождается уменьшением среднего значения I на данном интервале. Полученный результат свидетельствует о том, что ресурс головного мозга ограничен, и увеличение интервала времени поддержания высокой концентрации происходит за счет уменьшения коэффициента, характеризующего концентрацию.

В диссертационной работе предложен *программный комплекс для распределения когнитивной нагрузки между операторами для повышения их концентрации внимания*.

Схематически программный комплекс представлен на рисунке 14,а. По аналогии с экспериментами, описанными в третьей главе, испытуемые были проинструктированы классифицировать изображения кубов Неккера с разной степенью неоднозначности. При этом, было предположено, что низкая неоднозначность позволяет легче определить ориентацию куба и, соответственно, требует меньшей концентрации. Таким образом, предложенный программный комплекс распределял когнитивную нагрузку следующим образом: для каждого испытуемого определялся коэффициент I , характеризующий концентрацию внимания, с использованием соотношения (14), испытуемый с большим значением I получал сложную задачу - кубы Неккера с сильной неоднозначностью. В это время второй испытуемый получал кубы Неккера с низкой неоднозначностью. Эффективность Программного комплекса была проиллюстрирована в двух экспериментах, каждый из которых состоял из двух сессий (рис. 14, б). В первой сессии (с1) связь между испытуемыми отсутствовала. В второй сессии (с2) второго эксперимента связь была включена, в то время как вторая сессия первого эксперимента также проходила без связи. Было показано, что один из испытуемых демонстрировал увеличение коэффициента I , что свидетельствовало об увеличении времени поддержания концентрации внимания. Кроме того, наблюдалось увеличение средней концентрации внимания в группе испытуемых (рис. 14, в).

В **заключении** сформулированы основные результаты и выводы:

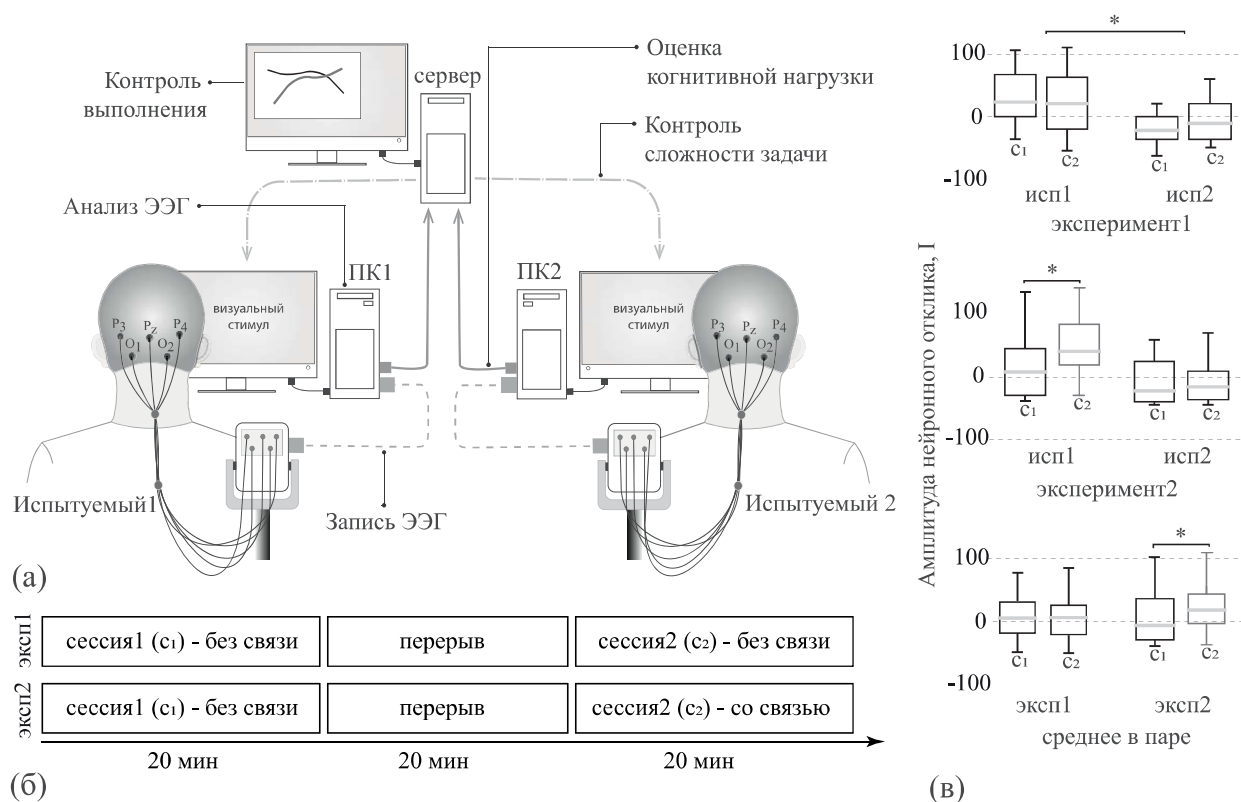


Рис. 14: Программный комплекс для распределения когнитивной нагрузки между операторами. (а) Схематическое изображение программного комплекса для двух операторов. (б) Схематическая иллюстрация экспериментов по оценке эффективности работы программного комплекса. (в) Результаты анализа эффективности программного комплекса: сопоставление средних значений I , полученных в первой сессии эксперимента 1 и эксперимента 2 для обоих испытуемых, а также сопоставление средних значений I для двух испытуемых в первом и втором экспериментах

1. Создана математическая модель взаимодействующих ансамблей осцилляторов, отличающаяся наличием меняющихся во времени связей между элементами внутри ансамблей, и постоянных связей между ансамблями.

2. С использованием разработанной математической модели впервые показано, что формирование кластеров вовлекающих осцилляторов различных ансамблей приводит к схожести вейвлет-спектров макроскопических сигналов данных ансамблей.

3. Предложен численный метод для оценки силы связей между нейронными ансамблями мозга, отличающийся использованием вейвлетных энергетических спектров регистрируемых сигналов ЭЭГ/ЭКоГ в различных частотных диапазонах без учета фазовых соотношений между сигналами.

4. С использованием предложенного численного метода показано, что эпилептический приступ у крысы характеризуется усилением связей между ансамблями коры и таламуса в диапазоне частот 5-10 Гц. Во время сна усиление связей наблюдается в диапазоне 1-5 Гц, а во время бодрствования - в диапазоне 7-20 Гц.

5. С использованием предложенного численного метода показано, что

восприятие зрительной информации сопровождается усилением связей между нейронными ансамблями в затылочно-теменной сети мозга человека в диапазонах 8-12 Гц и 15-30 Гц. При этом, увеличение сложности информации приводит к усилению связей между ансамблями теменной зоны в диапазоне 15-30 Гц, что свидетельствует о повышенной концентрации внимания.

6. Предложен численный метод анализа сигналов ЭЭГ/ЭКоГ, отличающийся использованием вейвлетного базиса с лучшей локализацией во временной области по сравнению с существующими аналогами. Использование данного метода позволяет в 4 раза сократить длину временного интервала, необходимого для построения спектра сигнала, что дает возможность регистрировать быстрые изменения частотного состава ЭЭГ/ЭКоГ в реальном времени.

7. Разработан численный алгоритм предсказания эпилептического приступа на основе регистрируемых сигналов ЭКоГ. Точность предсказания составляет 87.7%.

8. Предложен численный алгоритм оценки концентрации внимания человека при обработке визуальной сенсорной информации, отличающийся использованием главных спектральных компонент сигналов ЭЭГ. Метод позволяет детектировать изменения характеристик нейронной активности на временном интервале менее 5 секунд.

9. Разработан численный алгоритм идентификации нейронной активности, соответствующей выполнению и воображению движений у нетренированных испытуемых, отличающийся использованием низкочастотных (1-4 Гц) спектральных компонент и сенсо-моторного ритма (8-13 Гц) на сигналах ЭЭГ. Алгоритм позволяет детектировать реальные движения с точностью 92.9% и воображаемые движения с точностью 81.6%.

10. Разработан программный комплекс для предотвращения эпилептических приступов у лабораторных крыс путем электрической стимуляции. Интерфейс позволяет сократить на 45% количество приступов и на 75% среднее время эпилептической активности. Предложенный интерфейс обладает высокой специфичностью, что позволяет сократить число стимуляций в долгих экспериментах, не оказывая влияния на нормальный жизненный цикл животного.

11. Разработан программный комплекс для контроля концентрации внимания человека в процессе решения задач с использованием биологической обратной связи. С использованием интерфейса впервые продемонстрирована возможность повышения концентрации внимания без длительных тренировок только за счет использования биологической обратной связи.

12. Впервые разработан программный комплекс, позволяющий распределять когнитивную нагрузку между испытуемыми на основе сопоставления показателей их текущей когнитивной производительности. Показано, что распределение нагрузки позволяет более чем в три раза повысить сред-

ною когнитивную производительность отдельного оператора и более чем в два раза повысить общую производительность их совместной работы.

Основные публикации по теме диссертации

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, входящие в базы цитирования Web of Science и Scopus

1. Maksimenko V. A. et al. Dissociating cognitive processes during ambiguous information processing in perceptual-decision making / V.A. Maksimenko, A. Kuc, N.S. Frolov, M.V. Khramova, A.N. Pisarchik, A.E. Hramov // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. – 2020. – Vol. 14. – P. 95.

2. Куц А.К. и др. Исследование процесса обработки зрительной информации в зависимости от ориентации стимулов по многоканальным записям ЭЭГ / А.К. Куц, **В.А. Максименко**, М.В. Храмова, А.Е. Храмов // *Информационно-управляющие системы*. – 2020. – Т.1. – №. 1. – С. 73-80.

3. Hramov A. E. et al. Functional Near-Infrared Spectroscopy for the Classification of Motor-Related Brain Activity on the Sensor-Level / A.E. Hramov, V. Grubov, A. Badarin, **V.A. Maksimenko**, A.N. Pisarchik // *Sensors*. – 2020. – Vol. 20. – №. 8. – P. 2362.

4. Pitsik E. et al. Motor execution reduces EEG signals complexity: Recurrence quantification analysis study / E. Pitsik, N. Frolov, K.H. Kraemer, V. Grubov, **V.A. Maksimenko**, J. Kurths, A. Hramov // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. – 2020. – Vol. 30. – №. 2. – P. 023111.

5. Andreev A., Maksimenko V. Synchronization in coupled neural network with inhibitory coupling / A. Andreev, **V.A. Maksimenko** // *Cybernetics and physics*. – 2019. – Vol. 8. – №.4. – P. 199–204.

6. Maksimenko V. BCI for a brain state control in a dual-task paradigm // *Cybernetics and physics*. – 2019. – Vol. 8. – №. 4. – P. 262–266.

7. Pisarchik A. N. et al. Coherent resonance in the distributed cortical network during sensory information processing / A.N. Pisarchik, **V.A. Maksimenko**, A.V. Andreev, N.S. Frolov, V.V. Makarov, M.O. Zhuravlev, A.E. Runnova, A.E. Hramov // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – №. 1. – P. 1-9.

8. Pisarchik A. N., et al. From Novel Technology to Novel Applications: Comment on “An Integrated Brain-Machine Interface Platform With Thousands of Channels” by Elon Musk and Neuralink / A.N. Pisarchik, **V.A. Maksimenko**, A.E. Hramov // *Journal of medical Internet research*. – 2019. – Vol. 21. – №. 10. – P. e16356.

9. Frolov N. S. et al. Dynamics of functional connectivity in multilayer cortical brain network during sensory information processing / N.S. Frolov, **V.A. Maksimenko**, M.V. Khramova, A.N. Pisarchik, A.E. Hramov // *The European Physical Journal Special Topics*. – 2019. – Vol. 228. – №. 11. – P. 2381-2389.

10. Maksimenko V. A. et al. Neural Interactions in a Spatially-Distributed Cortical Network During Perceptual Decision-Making / **V.A. Maksimenko**, N.S. Frolov, A.E. Hramov, A.E. Runnova, V.V. Grubov, J. Kurths, A.N. Pisarchik // *Frontiers in behavioral neuroscience*. – 2019. – Vol. 13. – P. 220.

11. Hramov A. E. et al. Percept-related EEG classification using machine learning approach and features of functional brain connectivity / A.E. Hramov, **V.A. Maksimenko**, A.A. Koronovskii, A.E. Runnova, M. Zhuravlev, A.N. Pisarchik, J. Kurths // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. – 2019. – Vol. 29. – №. 9. – P. 093110.

12. Frolov N. et al. Feed-forward artificial neural network provides data-driven inference of functional connectivity / N. Frolov, **V.A. Maksimenko**, A. Lüttjohann, A. Koronovskii, A. Hramov // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. – 2019. – Vol. 29. – №. 9. – P. 091101.

13. Chholak P. et al. Visual and kinesthetic modes affect motor imagery classification in untrained subjects / P. Chholak, G. Niso, **V.A. Maksimenko**, S.A. Kurkin, N.S. Frolov,

E.N. Pitsik, A.E. Hramov, A.N. Pisarchik // Scientific reports. – 2019. – Vol. 9. – №. 1. – P. 1-12.

14. Хорев В. Р. и др. Анализ двигательной активности с использованием сигналов электромиограмм / В.Р. Хорев, **В.А. Максименко**, Е.Н. Пицик, А.Е. Руннова, С.А. Куркин., А.Е. Храмов // Информационно-управляющие системы. – 2019. – №. 3. – С. 114-120.

15. Pavlov A. N. et al. Recognition of electroencephalographic patterns related to human movements or mental intentions with multiresolution analysis / A.N. Pavlov, D.S. Grishina, A.E. Runnova, **V.A. Maksimenko**, O.N. Pavlova, N.V. Shchukovsky, A.E. Hramov, J. Kurths // Chaos, Solitons & Fractals. – 2019. – Vol. 126. – P. 230-235.

16. Frolov N. S. et al. statistical properties and predictability of extreme epileptic events / N.S. Frolov, V.V. Grubov, **V.A. Maksimenko**, A. Lüttjohann, V.V. Makarov, A.N. Pavlov, E. Sitnikova, A.N. Pisarchik, J. Kurths, A.E. Hramov // Scientific reports. – 2019. – Vol. 9. – №. 1. – P. 1-8.

17. Maksimenko V. A. et al. Nonlinear effect of biological feedback on brain attentional state / **V.A. Maksimenko**, A.E. Hramov, V.V. Grubov, V.O. Nedaivozov, V.V. Makarov, A.N. Pisarchik // Nonlinear Dynamics. – 2019. – Vol. 95. – №. 3. – P. 1923-1939.

18. Makarov V. V. et al. Multiscale interaction promotes chimera states in complex networks / V.V. Makarov, S. Kundu, D.V. Kirsanov, N.S. Frolov, **V.A. Maksimenko**, D. Ghosh, S.K. Dana, A.E. Hramov // Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation. – 2019. – Vol. 71. – P. 118-129.

19. Makarov V. V. et al. Betweenness centrality in multiplex brain network during mental task evaluation / V.V. Makarov, M.O. Zhuravlev, A.E. Runnova, P. Protasov, **V.A. Maksimenko**, N.S. Frolov, A.N. Pisarchik, A.E. Hramov // Physical Review E. – 2018. – Vol. 98. – №. 6. – P. 062413.

20. Maksimenko V. A. et al. Increasing human performance by sharing cognitive load using brain-to-brain interface / **V.A. Maksimenko**, A.E. Hramov, N.S. Frolov, A. Lüttjohann, V.O. Nedaivozov, V.V. Grubov, A.E. Runnova, V.V. Makarov, J. Kurths, A.N. Pisarchik // Frontiers in neuroscience. – 2018. – Vol. 12. – P. 949.

21. Максименко В. А. и др. Математическое моделирование процессов обработки визуальной сенсорной информации по многоканальным сигналам ЭЭГ / **В.А. Максименко**, А.К. Куц, А.Н. Писарчик, А.Е. Храмов // Информационно-управляющие системы. – 2018. – Т. 97. – №. 6.

22. Максименко В.А., и др. Автоматизированная система для предсказания эпилептических приступов по многоканальным записям электрической активности мозга / В.А. Максименко, А.А. Харченко, А. Люттьеханн // Информационно-управляющие системы. – 2018. – Т. 95. – №. 4.

23. Makarov V. V. et al. Assortative mixing in spatially-extended networks / Makarov V.V., Kirsanov D.V., Frolov N.S., **Maksimenko V.A.**, Li X., Wang Z., Hramov A.E., Boccaletti S. //Scientific reports. – 2018. – Vol. 8. – №. 1. – P. 1-8.

24. Frolov N. S. et al. Macroscopic chimera-like behavior in a multiplex network / N.S. Frolov, **V.A. Maksimenko**, V.V. Makarov, D.V. Kirsanov, A.E. Hramov, J. Kurths // Physical Review E. – 2018. – Vol. 98. – №. 2. – P. 022320.

25. Максименко В.А. и др. Алгоритм для автоматического детектирования особенностей активности мозга во время выполнения когнитивных задач / **В.А. Максименко**, А.Е. Руннова, Р.А. Куланин, П.А. Протасов, М.О. Журавлёв, А. Писарчик, А.Е. Храмов А.Е. // Информационно-управляющие системы. – 2018. – №. 5. – С. 104-111.

26. Maksimenko V. A. et al. Human personality reflects spatio-temporal and time-frequency EEG structure / **Maksimenko V.A.**, Runnova A.E., Zhuravlev M.O., Protasov P., Kulanin R., Khramova M.V., Pisarchik A.N., Hramov A.E. //PloS one. – 2018. – Vol. 13. – №. 9.

27. Maksimenko V. A. et al. Artificial neural network classification of motor-related EEG: An increase in classification accuracy by reducing signal complexity / **V.A. Maksimenko**,

S.A. Kurkin, E.N. Pitsik, V.Yu. Musatov, A.E. Runnova, T.Yu. Efremova, A.E. Hramov, A.N. Pisarchik // Complexity. – 2018. – Vol. 2018.

28. Pavlov A. N. et al. Detrended fluctuation analysis of EEG patterns associated with real and imaginary arm movements / A.N. Pavlov, A.E. Runnova, **V.A. Maksimenko**, O.N. Pavlova, D.S. Grishina, A.E. Hramov // Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. – 2018. – Vol. 509. – P. 777-782.

29. Maksimenko V. A. et al. Nonlinear analysis of brain activity, associated with motor action and motor imaginary in untrained subjects / **V.A. Maksimenko**, A. Pavlov, A.E. Runnova, V. Nedaivozov, V. Grubov, A. Koronovskii, S.V. Pchelintseva, E. Pitsik, A.N. Pisarchik, A.E. Hramov // Nonlinear Dynamics. – 2018. – Vol. 91. – №. 4. – P. 2803-2817.

30. Руннова А. Е. и др. Метод вейвлет-анализа паттернов двигательной активности на экспериментальных данных многоканальной электроэнцефалографии человека для управления внешними устройствами / А.Е. Руннова, **В.А. Максименко**, С.В. Пчелинцева, Р.А. Куланин, А.Е. Храмов // Информационно-управляющие системы. – 2018. – №. 1 – С. 106-115.

31. Maksimenko V. A. et al. Multiscale neural connectivity during human sensory processing in the brain / **V.A. Maksimenko**, A.E. Runnova, N.S. Frolov, V.V. Makarov, V. Nedaivozov, A.A. Koronovskii, A. Pisarchik, A.E. Hramov // Physical Review E. – 2018. – Vol. 97. – №. 5. – P. 052405.

32. Hramov A. E. et al. Artificial neural network detects human uncertainty / A.E. Hramov, N.S. Frolov, **V.A. Maksimenko**, V.V. Makarov, A.A. Koronovskii, J. Garcia-Prieto, L.F. Anton-Toro, F. Maestu, A.N. Pisarchik // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. – 2018. – Vol. 28. – №. 3. – P. 033607.

33. Максименко В. А. и др. Возбуждение и подавление химерных состояний в многослойной сети осцилляторов с нелокальной связью / **В.А. Максименко**, М.В. Горемыко, В.В. Макаров, А.Е. Храмов, Д. Гош, Б.К. Бера, С.К. Дана // Известия Российской академии наук. Серия физическая. – 2017. – Т. 81. – №. 1. – С. 121-124.

34. Максименко В. А. и др. Эволюция пространственно-временного хаоса в дискретно-непрерывной активной среде / **В.А. Максименко**, Д.Э. Постнов, А.А. Короновский, В.В. Макаров, А.Е. Храмов // Письма в ЖТФ. – 2017. – Т. 43. – №. 12.

35. Maksimenko V. A. et al. Visual perception affected by motivation and alertness controlled by a noninvasive brain-computer interface / **V.A. Maksimenko**, A.E. Runnova, M.O. Zhuravlev, V.V. Makarov, V.O. Nedayvozov, V.V. Grubov, S.V. Pchelintseva, A.E. Hramov, A.N. Pisarchik // PloS one. – 2017. – Vol. 12. – №. 12.

36. Maksimenko V. A. et al. Lyapunov analysis of the spatially discrete-continuous system dynamics / **V.A. Maksimenko**, A.E. Hramov, A.A. Koronovskii, V.V. Makarov, D.E. Postnov, A.G. Balanov // Chaos, Solitons & Fractals. – 2017. – Vol. 104. – P. 228-237.

37. Maksimenko V. A. et al. Macroscopic and microscopic spectral properties of brain networks during local and global synchronization / **V.A. Maksimenko**, A. Lüttjohann, V.V. Makarov, M.V. Goremyko, A.A. Koronovskii, V.O. Nedaivozov, A.E. Runnova, G. Luijtelaa, A.E. Hramov, S. Boccaletti // Physical Review E. – 2017. – Vol. 96. – №. 1. – P. 012316.

38. Maksimenko V. A. et al. Absence seizure control by a brain computer interface / **V.A. Maksimenko**, S. Heukelum, V.V. Makarov, J. Kelderhuis, A. Lüttjohann, A.A. Koronovskii, A.E. Hramov, G. Luijtelaa // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – №. 1. – P. 1-8.

39. Maksimenko V. A. et al. Excitation and suppression of chimera states by multiplexing / **V.A. Maksimenko**, V.V. Makarov, B.K. Bera, D. Ghosh, S.K. Dana, M.V. Goremyko, N.S. Frolov, A.A. Koronovskii, A.E. Hramov // Physical Review E. – 2016. – Vol. 94. – №. 5. – P. 052205.

40. Makarov V. V. et al. Emergence of a multilayer structure in adaptive networks of phase oscillators / V.V. Makarov, A.A. Koronovskii, **V.A. Maksimenko**, A.E. Hramov, O.I. Moskalenko, J.M. Buldu, S. Boccaletti // Chaos, Solitons & Fractals. – 2016. – Vol.

84. – Р. 23-30.

41. van Luijckelaar G. et al. Methods of automated absence seizure detection, interference by stimulation, and possibilities for prediction in genetic absence models / G. van Luijckelaar, A. Lüttjohann, V.V. Makarov, **V.A. Maksimenko**, A.A. Koronovskii, A.E. Hramov // Journal of neuroscience methods. – 2016. – Vol. 260. – Р. 144-158.

Охранные документы на результаты интеллектуальной деятельности (4 патента и 15 свидетельств о регистрации программ для ЭВМ)

42. Способ идентификации состояния сомнений человека по данным активности головного мозга. Патент на изобретение № 2688320, 2019 // Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. Москва: ФИПС. 21.05.2019 / Фролов Н.С., **Максименко В.А.**, Храмов А.Е., Писарчик А.Н.

43. Способ классификации сигналов ЭЭГ при воображении двигательной активности у нетренированного оператора. Патент на изобретение № 2682492, 2019 // Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. Москва: ФИПС. 19.03.2019 / **Максименко В.А.**, Руннова А.Е., Куркин С.А., Храмов А.Е.

44. Способ определения уровня концентрации внимания по временным данным электроэнцефалограмм. Патент на изобретение № 2675340, 2018 // Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. Москва: ФИПС. 18.12.2018 / Бадарин А.А., **Максименко В.А.**, Руннова А.Е., Храмов А.Е., Писарчик А.Н.

45. Способ определения относительного размера синхронного кластера в сети по ее макропараметрам. Патент на изобретение № 2647677, 2018 // Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. Москва: ФИПС. 16.03.2018 / Храмов А.Е., Горемыко М.В., Фролов Н.С., **Максименко В.А.**, Макаров В.В.

46. Программа распределения когнитивной нагрузки между двумя операторами. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020614954, 2020. Правообладатель: Университет Иннополис, (2020) / Недайвозов В.О., **Максименко В.А.**, Андреев А.В.

47. Выделение функциональных связей данных головного мозга с использованием вейвлетного преобразования и рекуррентного анализа временных рядов. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019661069, 2019. Правообладатель: Университет Иннополис, (2019) / Фролов Н.С., **Максименко В.А.**, Храмов А.Е.

48. Оценка концентрации внимания человека по данным ЭЭГ-измерений. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019661003, 2019. Правообладатель: Университет Иннополис, (2019) / **Максименко В.А.**, Недайвозов В.О., Храмов А.Е.

49. Программа для выявления в реальном времени паттернов на ЭЭГ в процессе решения когнитивных задач. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018662580. Правообладатель: ФГБОУ ВО СГТУ имени Гагарина Ю.А. // Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ. Москва. 24.09.2018 / Недайвозов В.О., Руннова А.Е., **Максименко В.А.**

50. Программный модуль для поиска и классификации состояний головного мозга в процессе принятия решения. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018662581. Правообладатель: ФГБОУ ВО СГТУ имени Гагарина Ю.А. // Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ. Москва. 24.09.2018 / Фролов Н.С., **Максименко В.А.**, Храмов А.Е.

51. Программа для выявления характерных осцилляторных паттернов на ЭЭГ, возникающих при решении человеком последовательно предъявляемых когнитивных задач. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018663538.

Правообладатель: ФГБОУ ВО СГТУ имени Гагарина Ю.А. // Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ. Москва. 24.09.2018 / Недайвозов В.О., Рунцова А.Е., **Максименко В.А.**

52. Программа для идентификации синхронных частотно-временных структур на многокомпонентных сигналах. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018612996. Правообладатель: ФГБОУ ВО СГТУ имени Гагарина Ю.А. // Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ. Москва. 09.01.2018 / Куц А.К., Бадарин А.А., **Максименко В.А.**, Храмов А.Е.

53. Программа для ЭВМ для расчета степени некогерентности многослойной сети нелокально связанных фазовых осцилляторов Курамото-Сакагучи. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017613754, 2017. Правообладатель: ФГБОУ ВО СГУ имени Н.Г.Чернышевского Н.Г. // Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ. Москва. 29.03.2017 / Горемыко М.В., Макаров В.В., Фролов Н.С., **Максименко В.А.**, Храмов А.Е.

54. Программа для ЭВМ для выделения предшественников приступов абсанс-эпилепсии по многоканальным записям ЭЭГ на основе искусственной нейронной сети. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017619455. Правообладатель: ФГБОУ ВО СГТУ имени Гагарина Ю.А. // Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ. Москва. 26.6.2017 / Фролов Н.С., **Максименко В.А.**, Храмов А.Е.

55. Программа оценки связей по вейвлетным энергиям между областями головного мозга. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017618876. Правообладатель: ФГБОУ ВО СГТУ имени Гагарина Ю.А. // Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ. Москва. 3.7.2017 / Макаров В.В., **Максименко В.А.**, Горемыко М.В., Храмов А.Е.

56. Программа по диагностике предшественников эпилептических разрядов с использованием вейвлетного анализа. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017619772. Правообладатель: ФГБОУ ВО СГТУ имени Гагарина Ю.А. // Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ. Москва. 3.7.2017 / Макаров В.В., **Максименко В.А.**, Фролов Н.С., Храмов А.Е.

57. Программа для ЭВМ выделения осцилляторных паттернов по сигналам многоканальной энцефаллограммы, соответствующих визуальному восприятию, с использованием нейростететического аппарата. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017613490, 2017. Правообладатель: ФГБОУ ВПО СГУ имени Н.Г.Чернышевского Н.Г. Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ. Москва. 21.03.2017 / Макаров В.В., **Максименко В.А.**, Короновский А.А., Храмов А.Е.

58. Программа для ЭВМ для проведения потокового вейвлетного преобразования длинных временных рядов в реальном времени. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014610494, 2014. Правообладатель: ФГБОУ ВО СГТУ имени Гагарина Ю.А. // Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ. Москва. 10.01.2014 / **Максименко В.А.**, Короновский А.А., Храмов А.Е., Фролов Н.С., Грубов В.В.

59. Программа для диагностики характерных паттернов в сложных сетях. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014618147, 2014. Правообладатель: ФГБОУ ВО СГТУ имени Гагарина Ю.А. // Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ. Москва. 11.08.2014 / **Максименко В.А.**, Храмов А.Е., Короновский А.А., Макаров В.В.

60. Программа для моделирования многослойной адаптивной сети осцилляторов Курамото. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014617846, 2014. Правообладатель: ФГБОУ ВО СГТУ имени Гагарина Ю.А. // Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ. Москва. 05.08.2014 / Короновский А.А., Москаленко О.И., Макаров В.В., Храмов А.Е., **Максименко В.А.**

Тезисы докладов, индексируемые в Web of Science и Scopus (10 тезисов)

61. Maksimenko V.A. et al. Brain-computer interface for the epileptic seizures prediction and prevention / V. Maksimenko, A. Lüttjohann, S. van Heukelum, J. Kelderhuis, V. Makarov, A. Hramov, A. Koronovskiy, G. van Luijtelaaar // 2020 8th International Winter Conference on Brain-Computer Interface (BCI). – IEEE, 2020. – P. 1-5.
62. Maksimenko V.A. et al. Cognitive interaction via a brain-to-brain interface / V. Maksimenko, N. Frolov, V. Grubov, V. Nedaivovov // Saratov Fall Meeting 2019: Computations and Data Analysis: from Nanoscale Tools to Brain Functions. – International Society for Optics and Photonics, 2020. – Vol. 11459. – P. 1145906.
63. Maksimenko V.A. et al. Neural activity during maintaining a body balance / V. Maksimenko, V. Khorev, V. Grubov, A. Badarin, A.E. Hramov // Saratov Fall Meeting 2019: Computations and Data Analysis: from Nanoscale Tools to Brain Functions. – International Society for Optics and Photonics, 2020. – Vol. 11459. – P. 1145903.
64. Maksimenko V.A. et al. Cognitive interaction during a collaborative attentional task / V. Maksimenko, V. Grubov // 2019 3rd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR). – IEEE, 2019. – P. 119-121.
65. Maksimenko V.A. et al. Brain-to-brain interface increases efficiency of human-human interaction / V. Maksimenko, A. Hramov, A. Runnova, A. Pisarchik. // 2019 7th International Winter Conference on Brain-Computer Interface (BCI). – IEEE, 2019. – P. 1-5.
66. Maksimenko V.A. et al. Control of Human Psychophysiological Condition by the Neurointerface With Biological Feedback / V. Maksimenko, V. Nedaivovov. A. Hramov // 2018 2nd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR). – IEEE, 2018. – P. 87-89.
67. Maksimenko V.A. et al. Analysis of bistable perception based on MEG data / V.A. Maksimenko N.S. Frolov, A.N. Pisarchik // Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XV. – International Society for Optics and Photonics, 2018. – Vol. 10493. – P. 104931G.
68. Maksimenko V.A. et al. Study of the interactions in neural ensemble of the brain using wavelet analysis / V. Maksimenko, V. Makarov, M. Goremyko // Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XV. – International Society for Optics and Photonics, 2018. – Vol. 10493. – P. 104931I.
69. Maksimenko V.A. et al. Brain-computer interface on the basis of EEG system Encephalan / V. Maksimenko, A. Badarin, V. Nedaivovov, D. Kirsanov, A. Hramov // Saratov Fall Meeting 2017: Laser Physics and Photonics XVIII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data IV. – International Society for Optics and Photonics, 2018. – Vol. 10717. – P. 107171R.
70. Maksimenko V.A. et al. Analysis of structural patterns in the brain with the complex network approach / V.A. Maksimenko, V.V. Makarov, A.A. Harchenko, A.N. Pavlov, M.V. Khramova, A.A. Koronovskii, A.E. Hramov // Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XII. – International Society for Optics and Photonics, 2015. – Vol. 9322. – P. 932213.

Подписано в печать 03.09.20

Формат 60x84 1/16

Бум. офсет.

Усл. печ. л. 2.0

Уч.-изд. л. 2.0

Тираж 100 экз.

Заказ 62

Бесплатно

Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.

410054, Саратов, Политехническая ул., 77

Отпечатано в Издательстве СГТУ. 410054, Саратов, Политехническая ул., 77

Тел.: 99-87-39, e-mail: izdat@sstu.ru