

## ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертации Гордлеевой Сусанны Юрьевны на тему «Биофизические модели динамики взаимодействия нейронных и астроцитарных сетей» представленной на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика

Диссертационная работа С.Ю. Гордлеевой посвящена области исследований, которая в настоящее время приобрела особую актуальность с точки зрения биофизики. В отличие от традиционного подхода, сфокусированного прежде всего на активности нейронов и их сетей, современные экспериментальные исследования показывают, что другой тип клеток мозга – астроциты – не составляют просто полупассивную среду, поддерживающую жизнедеятельность нейронных ансамблей, но активно включены в сложную систему возбуждения и передачи сигналов. В силу этого, последовательный подход к построению математических моделей функционирования астроцитов, сформированных ими сетей и их действия в комплексе с нейронными сетями обладает существенной научной новизной, теоретической значимостью и перспективами послужить основой для будущих практических приложений в области фармацевтической коррекции нарушений активности мозга.

Актуальность поставленных и решенных задач также подтверждается тем фактом, что основные результаты работы опубликованы в значимых международных журналах, таких как *Physical Review E*, *Chaos, Solitons & Fractals*, *Glia*, а также в коллективной монографии *Computational Glioscience*, изданной Springer в 2019 году и специально посвященной данной теме (в издательском анонсе специально подчеркнуто, что данная книга описывает «первый систематический вычислительный подход к взаимодействию нейронов и глии» и «исследует ряд “горячих тем” в области изучения глии»). Цитируемость публикаций, содержащих результаты диссертации, растет с каждым годом, что свидетельствует об интересе к ним международной научной общественности. Они также прошли апробацию на ряде значимых научных конференций, в том числе в качестве приглашенных докладов и поддержаны научными грантами.

Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и библиографии.

Во **введении** приведена общая характеристика работы, включающая в себя обоснование актуальности работы, сформулированную на ее основе цель исследования и необходимые для ее достижения задачи; указаны научная новизна, достоверность и обоснованность результатов работы, приведены выносимые на защиту положения, научная и практическая значимость, методология



В **третьей главе** изучение распределенных систем, проявляющих свойство генерации кальциевых сигналов сфокусировано не на связанных точечных системах, имитирующих астроциты, а на математическом моделировании процессов в отдельном астроците, но рассматриваемом как протяженный объект. Исследованная биофизическая модель субклеточной кальциевой динамики в компартменте отростка астроцита верифицирована детальным сравнением с соответствующими экспериментальными данными, что, во-первых, позволило сделать мотивированные выводы о взаимосвязи геометрических характеристик и концентрационного динамического процесса, и, во-вторых, перейти к разработке пространственно-распределенной компартментной модели, основанной на архитектуре «клеточного разбиения» астроцита сложной формы на отдельные блоки и исследованию генерации кальциевых сигналов в такой системе, и, далее, к анализу сигнализации, индуцируемой за счет пространственно-временной суммации локальных кальциевых импульсов во взаимодействии астроцита с нейронным ансамблем.

**Четвертая глава** посвящена принципам нейрон-глиального взаимодействия с фокусом на моделирование эффектов астроцитарной регуляции синаптической передачи. Рассмотренная модель основана на комбинации уравнений Ходжкина-Хаксли и среднеполевых уравнений для биохимической динамики, связанной с активностью пре-, постсинапса и астроцита. При достаточной простоте построенной системы, она отражает ключевые биофизические механизмы исследуемого процесса, включая механизмы обратной связи. Существенным результатом является демонстрация того, что астроцитарная модуляция синаптической передачи расширяет динамический диапазон эффекта бистабильности по сравнению с моделями, оперирующими с чистой нейродинамикой. Далее в главе механизм уточняется уже с учетом внутриклеточной кальциевой динамики и, наконец, эффектов пространственной гетеросинаптической синхронизации активности нейронной сети за счет индуцированного высвобождения глутрансмиттеров.

Материал **пятой главы** обобщает рассмотренную модель далее на случай астроцитарной регуляции синаптической передачи во взаимодействующих нейронных и астроцитарных сетях. Наиболее существенным результатом данной главы является введение концепции интегрированной информации, учитывающей влияние функциональной роли астроцитов на сигнализацию в сети связанных нейронов, и анализ ее динамики в нейрон-астроцитарных сетях различной топологии, проведенный на основе как численного моделирования, так и среднеполевого аналитического приближения.



**Шестая глава** посвящена ряду примеров тестирования разработанных клеточно-сетевых биофизических моделей, среди которых функциональная модель кратковременной памяти, опосредованной усилением синаптической передачи за счет астроцитарного глутамата, действенность которой протестирована на задаче запоминания образов, а также модель глия-опосредованной регуляции патологических процессов, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями, в изложении которой наибольший интерес, связанный с актуальными задачами нейронаук вызывает анализ динамики накопления и удаления продуктов метаболизма во внеклеточном пространстве.

**В заключении** демонстрируется выполнение всех поставленных в работе задач путем краткого обзора соответствующих им результатов по главам, а также приведены основные выводы диссертации.

Таким образом, диссертационная работа представляет законченное комплексное исследование, представляющее результаты со значимой научной новизной, имеющих высокую теоретическую и практическую значимость, которые можно рассматривать как заложившее основы нового научного подхода в биофизике процессов, протекающих в мозге.

Вместе с тем, к изложению материала в тексте диссертации имеется ряд замечаний и комментариев.

1. Быстро спадающий, но обладающий длинным хвостом график на рис. 1.5 (с. 60) имело бы смысл представить в полу- или двойных логарифмических координатах с целью более аккуратного прослеживания её характера, кроме того, это, возможно позволило бы сделать выводы об экспоненциальном или гиперболическом (возможно, дробно-степенном) или каком-либо характере огибающей области параметров, соответствующих генерации импульсов.

2. В таблице 3.4, перечисляющей параметры, распределение генерации возбуждающих постсинаптических токов (3.23) названо Гамма-распределением, хотя оно является распределением Вейбулла.

3. К описанию рис. 4.1(б) (с. 142 и 144) следовало бы добавить формулу аппроксимирующей логистической кривой с явным значением параметров и обсудить биофизический смысл ее возникновения.

4. Аналогично, следовало бы указать количественную спецификацию частотных передаточных функций на рис. 4.5 (с. 152).

5. В разделе «4.1 Моделирование эффектов астроцитарной регуляции синаптической передачи» имеется повторяющаяся нумерация формул и рисунков и дублирование раздела про динамику постсинапса.



6. Более детальных комментариев заслуживает разница между описаниями динамики астроцита в одноименных подразделах, начинающихся на стр. 141 и 145.

7. При анализе сходимости величины интегрированной информации (рис. 5.8, стр. 194) было бы полезно привести функциональную зависимость асимптотического закона сходимости, что было бы интересно в сравнении с аналитическими оценками раздела 5.3.2.

Однако указанные замечания и вопросы относятся, прежде всего, к аккуратности текстового изложения материала, не подвергая сомнению научную новизну, значимость, достоверность и обоснованность полученных результатов и сделанных из них выводов.

Автореферат содержит всю необходимую информацию и адекватно отражает содержание диссертации.

Таким образом, можно заключить, что данная диссертационная работа содержит всю необходимую совокупность оригинальных научных результатов, обобщений и выводов, которые можно квалифицировать как заметное научное достижение в области биофизики, удовлетворяет всем требованиям пп. 9–14 действующего «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в редакции от 11.09.2021), предъявляемых к докторским диссертациям, а её автор, Гордлеева Сусанна Юрьевна, заслуживает присуждения ей учёной степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2 – Биофизика.

Официальный оппонент  
доктор физико-математических наук (05.13.18 –  
Математическое моделирование, численные  
методы и комплексы программ), доцент,  
профессор кафедры физики и нанотехнологий,  
заведующий отделом теоретической физики  
Научно-исследовательского центра физики  
конденсированного состояния  
Курского государственного университета

Постников Евгений Борисович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный университет» (ФГБОУ ВО «Курский государственный университет»). Почтовый адрес: ул. Радищева, 33, Курск, 305000  
Телефон: +7 (4712) 51-04-69; электронная почта: [postnikov@gmail.com](mailto:postnikov@gmail.com)

Подпись *Постникова Е. Б.*  
заверяю специалист по кадровой работе  
*Митрошеникова*  
« 30 » 11 2021 г.



Согласен на обработку персональных данных

## Сведения об оппоненте

### Постников Евгений Борисович

*Ученая степень, звание:* - д.ф.-м.н. (05.13.18 – математическое моделирование, численные методы и комплексы программ), доцент.

*Должность:* Профессор кафедры физики и нанотехнологий, заведующий отделом теоретической физики научно-исследовательского центра физики конденсированного состояния

*Место работы:* ФГБОУ ВО «Курский государственный университет».

*Адрес организации:* Ул. Радищева, 33, Курск, 305000

*Адрес эл. почты организации:* info@kursksu.ru

*Телефон:* +7 (4712) 70-05-65

*Факс:* +7 (4712) 51-36-49

*Сайт организации:* <https://kursksu.ru>

Список основных публикаций по теме диссертации Гордлеевой С.Ю. в рецензируемых научных журналах (2017-2021 гг)

1. Lavrova, A.I., Postnikov, E.B. Barenblatt-like approach to transport processes in meningeal lymphatic vessel's dynamics // European Physical Journal Plus. 2021. V. 136. P. 486.
2. Postnikov, E.B., Namykin, A.A., Semyachkina-Glushkovskaya, O.V., Postnov, D.E. Diffusion assessment through image processing: beyond the point-source paradigm // European Physical Journal Plus. 2021. V. 136. P. 480.
3. Postnikov E.B., Esmedljaeva D.A., Lavrova A.I. A CatBoost machine learning for prognosis of pathogen's drug resistance in pulmonary tuberculosis // 2020 IEEE 2<sup>nd</sup> Global Conference on Life Sciences and Technologies (LifeTech). 2020. P. 86–87.
4. Erofeev, A., Gerasimov, E., Lavrova, A., Bolshakova, A., Postnikov, E., Bezprozvanny, I., et al. Light Stimulation Parameters Determine Neuron Dynamic Characteristics // Appl. Sci. 2019. Vol. 9. P. 3673.
5. Lavrova A.I., Postnikov E.B. Discrete modeling for a minimal circuit in the hippocampus // Complexity and Synergetics. Springer, 2018. P. 349–357.
6. Postnikov E.B., Titkova O.V., Lavrova A.I. Scaled FitzHugh-Nagumo equations as building blocks for modelling dynamics adjusted to measurable biophysical data // 2017 IEEE 2<sup>ND</sup> International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences (ICIIBMS). 2017. P. 13–14.
7. Postnikov E.B., Stiukhina E.S., Postnov D.E. A fast memory-saving method for the Monet wavelet-based transform and its application to in vivo assessment of microcirculation dynamics // Appl. Math. Comput. 2017. V. 305. P. 251–261.
8. Vervevko D.V., Verisokin A.Yu., Postnikov E.B. Mathematical model of chaotic oscillations and oscillatory entrainment in glycolysis originated from periodic substrate supply // CHAOS. 2017. V. 27, iss. 8. P. 083104-1-7.
9. Lavrova A.I., Postnikov E.B. Shaping spiking patterns through synaptic parameters revealed by wavelet bifurcation analysis // 2017 IEEE 2<sup>ND</sup> International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences (ICIIBMS). 2017. P. 54–55.