

ОТЗЫВ

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

Глиальные клетки – это вспомогательные клетки нервной ткани, обеспечивающие условия для генерации и передачи нервных импульсов и участвующие в метаболических процессах. Астроциты – один из видов нейроглиальных клеток. Морфологически астроциты имеют звездчатую форму с многочисленными ветвящимися отростками, охватывающими синаптические контакты нейронов. Астроциты формируют сети, взаимодействуя друг с другом через щелевые контакты, проницаемые для ионов и молекул. Они также взаимодействуют с кровеносными сосудами и другими глиальными клетками.

Астроциты играют важную роль в нервной системе, обеспечивая многочисленные функции, включая регуляцию активности нейронов. Нейронные и астроцитарные сети образуют единый комплекс, в котором астроциты, за счет морфологической пластичности или воздействуя с помощью глиотрансмиттеров на синаптическую передачу между нейронами, модулируют динамику нейронной активности и синаптическую пластичность. С другой стороны, импульсная активность нейронов влияет на кальциевую динамику в астроцитах. На нейронную активность астроциты реагируют кратковременным повышением внутриклеточной концентрации кальция, что в свою очередь приводит к высвобождению глиотрансмиттеров, модулирующих синаптическую передачу. Экспериментальные данные показывают, что различные виды колебательной активности и синхронизации в нейронных сетях также опосредованы астроцитарным воздействием.

Рассматриваемая диссертационная работа посвящена математическому моделированию нейрон-астроцитарного взаимодействия с целью выяснения роли астроцитов в координации и синхронизации нейронной активности при выполнении различных когнитивных функций. Существующие в этой области модели не воспроизводят или обходят стороной многие важные особенности функционирования астроцитарных и нейрон-астроцитарных сетей. В работе последовательно исследуется кальциевая динамика в одиночных астроцитах, взаимодействующих астроцитах и нейрон-астроцитарных сетях, а также влияние кальциевой динамики на синаптическую передачу и кратковременную синаптическую пластичность. Полученные результаты прилагаются к описанию формирования кратковременной памяти и механизмов старения мозга.

Диссертация содержит Введение, шесть основных глав, Заключение и Выводы. Заключение представляет собой краткий реферат содержания диссертации, а Выводы суммируют основные результаты и достижения диссертационной работы. Список литературы содержит 342 источника.

Перейдем к анализу содержания диссертации.

Во **Введении** дается общее представление о работе, ее предпосылках, задачах и результатах. Аргументируется актуальность работы, формулируются цели и задачи исследования, обосновывается научная и практическая значимость, достоверность и новизна результатов, приводится список положений и результатов, выносимых на защиту, дается краткое изложение методологии исследования, приводятся сведения об апробации работы, публикациях и личном вкладе автора.

Литературный обзор дает представление о современном состоянии проблем нейрон-астроцитарных сетей и их моделировании. В нем обосновывается важность роли астроцитов в функционировании нейронов и нейронных сетей, формулируются основанные на экспериментальных наблюдениях механизмы воздействия астроцитов на синаптическую передачу и синаптическую пластичность, отмечается роль указанной модуляции в формировании кратковременной памяти. В достаточно подробном обзоре моделей приведены различные подходы к математическому описанию кальциевой динамики в астроцитах и астроцитарной регуляции синаптической передачи. В частности, рассмотрен так называемый трехчастный синапс, который позволяет на уровне отдельных синапсов воспроизвести механизмы нейрон-астроцитарного взаимодействия. Продемонстрировано, что это взаимодействие оказывает существенное влияние на динамику активности нейронных сетей в норме и при различных патологиях.

Глава 1. В данной главе рассматривается кальциевая динамика в одиночных астроцитах. Для нелинейной модели третьего порядка исследованы условия возникновения авто- и вынужденных кальциевых колебаний. В качестве переменных используются внутриклеточные концентрации кальция и ИТФ в астроците и инактивационная воротная переменная. Внешние воздействия воспроизводят предполагаемую стимуляцию астроцитов импульсной активностью нейронов.

Бифуркационный анализ системы позволил выявить условия мягкого или жесткого возникновения автоколебательного режима в результате бифуркации Андронова-Хопфа. Получены характеристики кальциевого ответа в зависимости от параметров входного воздействия прямоугольным импульсом. В частности, показано, что амплитуда кальциевого ответа увеличивается с увеличением амплитуды входного сигнала, что отличает генерацию кальциевого импульса от генерации нервного импульса. При внешней стимуляции

последовательностью импульсов возможно возникновение сложной кальциевой динамики (квазипериодические и хаотические режимы), если интервал между внешними импульсами достаточно короткий. В работе приведены однопараметрические бифуркационные диаграммы, описывающие типы динамики при различных значениях временных интервалов следования внешних импульсов.

Глава 2. Данная глава посвящена вопросам взаимодействия в сетях астроцитов. Предполагается, что взаимодействие осуществляется за счет междуцелевой диффузии ИТФ и, следовательно, имеет преимущественно локальный характер. Изучалась зависимость динамики модели в зависимости от максимальной скорости продукции ИТФ и от скорости диффузии в одномерной сети из трех астроцитов. Диаграммы динамических режимов получены в результате численного бифуркационного анализа. Эти режимы включают устойчивые состояния, синхронные колебания с различными соотношениями фаз и амплитуд, а также хаотические колебания. Имеются области с мультистабильными режимами. Проведен подробный анализ сценариев и типов бифуркаций при переходе между различными режимами. Показано, что колебания концентраций кальция большой амплитуды возникают при достаточно больших скоростях диффузии и имеют преимущественно хаотический характер. Их возникновение может иметь как мягкий, так и жесткий характер в зависимости от значения максимальной скорости продукции ИТФ.

Глава 3. Данная глава состоит из трех разделов, посвященных, соответственно, кальциевой динамике в отдельном компартменте отростка астроцита, в малтикомпартментной модели астроцита и в модели с внешней стимуляцией в виде синаптической активности нейронов.

Отдельный компартмент моделируется аналогично астроцитарной модели в первой главе диссертации. Отличие состоит в учете геометрии отростка астроцита (используется цилиндрическое приближение) и в учете стохастической работы кальциевых каналов на плазматической мембране астроцита. Гауссовский шум добавлялся в соответствующую воротную переменную. Было показано, что морфология астроцитарных отростков (соотношение площади мембраны и объема цитозоли) модулирует частоту генерации кальциевых импульсов в соответствии с экспериментальными данными. Дополнительно было исследовано влияние на кальциевую активность внеклеточной концентрации кальция и калия. В согласии с экспериментальными данными оба эти параметра приводят к увеличению средней частоты кальциевых событий и расширению диапазона размеров компартментов, в которых наблюдается генерация. В случае калиевой модуляции данный факт имеет место лишь для тонких астроцитарных отростков.

В следующем разделе строится детальная малтикомпарментная модель астроцита, которая позволяет учесть особенности его пространственной морфологии. Основной целью исследования являлось выяснение взаимовлияния кальциевых сигналов, зарождающихся в теле астроцита и в удаленных от сомы отростках. В качестве внешних входов использовалась импульсная пуассоновская стимуляция отростков. Связи между компарментами реализовывались с помощью диффузии ионов кальция и молекул ИТФ. Как и в предыдущем разделе, геометрия компармента задавалась в цилиндрическом приближении. Проведенные вычисления показали, что стимуляция дальнего конца отростка астроцита быстро затухает и не доходит до сомы астроцита. Однако одновременная синхронная стимуляция достаточно большого числа отростков приводит к появлению отклика в соме более выраженного, чем сигналы в отдельных отростках. Заметим, что частоты кальциевых импульсов в соме ниже, чем в отростках, что соответствует экспериментальным данным.

Наконец в третьем разделе для более адекватного описания нейрон-астроцитарного взаимодействия малтикомпарментная модель астроцита была «подключена» через нейротрансмиттер (глутамат) к синапсам нейронной сети из возбуждающих нейронов типа Ходжкина-Хаксли, находящихся в возбужденном режиме. Показано, что генерация кальциевого сигнала в соме астроцита возникает в процессе пространственно-временной суммации синхронно повышенной внутриклеточной концентрации кальция в отростках астроцита. Это свидетельствует о возможной роли астроцитов в стимулировании синхронизации в нейронной сети.

Глава 4. Глава посвящена изучению роли астроцитарной модуляции активности нейронов и нейронных сетей на основе трехчастных синапсов. Модуляция является следствием влияния глиотрансмиттеров на пресинапсы за счет торможения или усиления высвобождения нейромедиатора, а также на постсинапсы за счет воздействия на амплитуду постсинаптических токов. В качестве глиотрансмиттеров использовались глутамат и D-серин. Первый воздействует на пресинапсы (тормозно), а второй на постсинапсы (усиливающе). Рассмотрение предлагает разные уровни детализации описания активности астроцита от формального (в виде динамики среднеполевых значений глиотрансмиттеров) до детального, включающего малтикомпарментную динамику кальция в астроцитах и их взаимодействие через щелевые контакты.

Бифуркационный анализ и компьютерные эксперименты показали, что астроциты способны существенно влиять на нейронную активность (частоту генерации спайков нейронами). Это влияние зависит от частоты разрядов: подавление астроцитом передачи сигналов в синапсе действует для диапазона низких частот синаптических событий, а усиление - на высоких частотах. Кроме того, астроцитарная модуляция может приводить к

динамической бистабильности. В нейрон-астроцитарной сети продемонстрировано, что генерализованный кальциевый импульс увеличивает способность к синхронизации нейронов, взаимодействующих с астроцитом.

Глава 5. В данной главе взаимодействие астроцитарных и нейронных сетей изучается в терминах информационной характеристики, так называемой интегрированной информации (ИИ), и параметра порядка r . ИИ вычисляется для временных рядов и показывает, насколько цельная система генерирует больше информации, чем сумма ее частей. Параметр порядка r показывает степень синхронизованности активности элементов системы. В качестве объектов исследования фигурируют небольшие нейрон-астроцитарные сети с различной архитектурой связей, в том числе содержащие тормозный нейрон. Для описания нейронов используется формализм Ходжкина-Хаксли, а для описания астроцитов - упрощенная модель генерации кальциевых импульсов, описанная в первой главе диссертации. Астроциты взаимодействуют друг с другом локально с помощью щелевых контактов, а с нейронами путем медленной модуляции синаптической передачи кальциевыми импульсами. Каждый астроцит взаимодействует с одним нейроном. Рассматриваются однонаправленные и двунаправленные связи.

С помощью компьютерных экспериментов показано, что в сетях со случайными связями астроцитарной модуляции соответствуют положительные значения ИИ, причем эти значения возрастают с усилением импульсной активности нейронов. Построена имитационная модель случайного процесса, соответствующая пачечной активности в нейронной сети, для которой значения ИИ могут быть вычислены аналитически. Показано, что данная модель хорошо аппроксимирует результаты вычисления ИИ для полносвязных сетей, но неадекватна для сетей со случайными связями. Выдвинута гипотеза, что положительные величины ИИ в больших нейрон-астроцитарных сетях, обусловлены именно действием астроцитов, однако ее проверка затруднена экспоненциальным ростом сложности вычисления ИИ с ростом размера сети.

Параметр порядка растет при усилении воздействия астроцитов на нейроны до уровня 0.51 при однонаправленном воздействии и до уровня 1 при двунаправленном воздействии, что означает полную синхронизацию нейронной активности в сети. При наличии тормозного нейрона переход к полной синхронизации происходит при существенно более высоких значениях воздействия астроцитов на нейроны.

Глава 6. Последняя глава диссертации посвящена приложению полученных результатов о нейрон-глиальном взаимодействии к двум задачам нейросетевого моделирования: 1) моделированию кратковременной (рабочей) памяти и 2) моделированию старения мозга и сопутствующих нейропатологий.

Разработанная модель кратковременной памяти представляет собой две прямоугольные решетки, в узлах которых расположены, соответственно, нейроны (в формализме Ижикевича) и астроциты. Нейроны связаны разреженными случайными связями, а астроциты взаимодействуют локально через щелевые контакты. Каждый астроцит взаимодействует с небольшим ансамблем нейронов с сохранением топологии пространства. Предполагается, что генерация кальциевого импульса астроцитом приводит к высвобождению глутамата, модулирующего синаптическую передачу в соответствующих синапсах. На вход модели подавались бинарные изображения цифр, так что каждому пикселю соответствовал нейрон из сети. В результате стимуляции в астроцитарной сети генерируется пространственно-временной кальциевый паттерн, соответствующий предъявленному стимулу. Предполагается, что этот паттерн, длящийся несколько секунд является носителем кратковременной памяти. Численные эксперименты позволили оптимизировать параметры и архитектуру модели и продемонстрировали способность модели запоминать несколько паттернов и дифференцированным образом реагировать на запомненные или новые паттерны, в том числе при наличии небольшого шума в изображении.

Для исследования функциональной роли астроцитов в развитии патологических процессов, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями, была разработана математическая модель, учитывающая ряд факторов, связанных с накоплением и выведением продуктов метаболизма нейронов, влиянием этих продуктов на функционирование глии, функционированием глио-лимфатической системы в цикле сна/бодрствования (скорости производства и удаления продуктов метаболизма разные во время сна и бодрствования), старением астроцитов и микроглии, производством и диффузией провоспалительных молекул.

При определенных упрощениях модель можно представить как две подсистемы: подсистема, управляющая динамикой продуктов метаболизма, и подсистема, управляющая динамикой старения глиальных клеток. Основным вопросом исследования является, как влияет продолжительность сна на накопление продуктов метаболизма. Рассматривалось два варианта модели. Первый соответствует локальному старению мозга, а второй (с диффузионной компонентой распространения провоспалительных молекул) – глобальному старению. Для первого варианта показано, что при достаточной продолжительности сна накопление этих продуктов ограничено, а при недостаточном сне продукты метаболизма имеют тенденцию накапливаться неограниченно. В последнем случае имеет место достаточно быстрая деградация микроглии. Для второго варианта показано, что начальная пространственная неоднородность распределения старых глиальных клеток может приводить

к более быстрому распространению фронта патологии по сравнению с однородным начальным распределением.

В **Заключении** кратко суммируются результаты диссертации. Это очень хорошо написанный раздел диссертации, в котором в сжатом виде четко обозначены основные достижения. Этот раздел полезен и как путеводитель по достаточно объемной работе.

Суммируем основные характеристики работы.

Актуальность работы вытекает из потребности выяснить роль астроцитов в функционировании мозга. Исследования в этой области до настоящего времени носят фрагментарный характер. Известные модели в той или иной мере пренебрегают существенными деталями функционирования нейрон-астроцитарных сетей, а многие аспекты модулярной роли астроцитов остаются неизвестными. Это связано со сложностью аналитического и численного анализа динамики моделей, имеющих много параметров и сложные режимы функционирования.

Диссертация в значительной мере заполняет имеющиеся пробелы в исследованиях, рассматривая разные уровни детализации элементов моделей и механизмов их функционирования. Таким образом удастся идентифицировать основные режимы функционирования и выяснить роль различных параметров в их возникновении. Такого рода масштабное и детальное исследование нейрон-астроцитарных сетей никогда ранее не проводилось. В процессе работы были преодолены значительные трудности как идейного, так и технического характера, что обусловлено высокой квалификацией автора как в области нейрофизиологии, так и в области математических методов исследования динамических систем.

Научное значение диссертации состоит в том, что в ней разработана достаточно полная теория малых астроцитарных и нейрон-астроцитарных сетей, позволяющая по-новому взглянуть на роль астроцитов в функционировании нервной системы. В диссертации убедительно продемонстрирована важность модулирующей роли астроцитарного влияния на динамику нейронной активности, особенно на условия возникновения устойчивой синхронизации нейронной активности. Последний фактор играет центральную роль в реализации различных функций мозга. Диссертация также открывает перспективы дальнейшего изучения нейрон-астроцитарного взаимодействия. Необходимо распространить теорию на масштабные нейрон-астроцитарные сети и разработать на этой основе эффективные модели реализации когнитивных функций. Первые шаги в этом направлении сделаны в диссертации на примере модели рабочей памяти.

Прикладное значение диссертации имеет два аспекта, медицинский и технический. Для медицинских целей имеется возможность регулирования работы мозга не прямым

воздействием на нейроны и нейромедиаторы, а опосредованно, через модификацию астроцитарной активности. Полученные результаты позволяют вести работу в этом направлении на основе предсказуемых модельных представлений. Для технических целей диссертация может оказаться полезной при разработке систем искусственного интеллекта на основе импульсных нейронных сетей. Эти сети имеют определенные преимущества перед системами, построенными из формальных нейронов. Полученные в диссертации результаты позволяют за счет введения дополнительных «астроцитарных элементов» расширить возможности импульсных нейронных сетей и облегчить управление ими.

Положения диссертации и ее выводы полностью обоснованы полученными результатами исследования. Их достоверность подкреплена многочисленными компьютерными экспериментами и не вызывает сомнений.

В целом работа выполнена на высоком профессиональном уровне, позволившем решить вычислительно трудоемкие задачи, а ее результаты представляют значительный интерес для научных разработок в нейробиологии и нейросетевом моделировании.

Работа докладывалась на многих российских и международных конференциях, а также научных семинарах. Число публикаций в реферируемых изданиях, входящих в список ВАК, достаточно для докторских диссертаций. Следует отметить, что публикации были как в ведущих отечественных, так и в международных журналах с высоким импакт-фактором. Результаты диссертации достаточно полно отражены в публикациях автора и автореферате диссертации.

Общие замечания.

1. Количественные данные, позволяющие сравнить результаты моделирования с экспериментальными данными, немногочисленны и фактически ограничиваются разделом 3.2.
2. Использование модели Ходжкина-Хаксли в качестве универсальной модели нейронов выглядит несколько архаично. В настоящее время разработаны более специализированные модели нейронов для разных структур мозга млекопитающих.
3. В обзоре литературы нет заключительных выводов о недостатках известных моделей, которые были преодолены в диссертации. Из текста диссертации не всегда ясно, используется ли известная модель или разработана принципиально новая модель. В первом случае не хватает четкости в указании, получены ли принципиально новые результаты или проведены дополнительные исследования в уже сформированных направлениях. Во втором случае не всегда достаточно аргументации для того, чтобы оправдать существенное усложнение моделей целями большей биологической адекватности.

Терминологическое замечание. Представляется, что термин «пачечная активность» предпочтительнее «бёрстовой активности».

Замечания по оформлению диссертации. Диссертация написана ясно, хорошо структурирована, содержит необходимый обзор известных фактов и достаточно полное изложение методов исследования и полученных результатов. Изложение сопровождается наглядными иллюстрациями. Приятна аккуратность, с которой представлена работа - опечаток сравнительно немного. К сожалению, в разделе 4.1 имеет место путаница с повторением фрагментов текста и нумерацией формул и рисунков. К недостатку можно отнести и то, что часть раздел 3.2, где описываются экспериментальные результаты, не принадлежащие автору, не вынесена в Приложение. Две модели, описанные в Главе 6, имеют принципиально различное содержание, поэтому было бы логично разнести их по разным главам. Удобно, что список сокращений предвывает основной текст диссертации, однако далеко не все сокращения попали в этот список.

Заключение. Указанные недостатки не умаляют достижений диссертационной работы. Она выполнена на высоком научном уровне и по актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и научно-практической значимости удовлетворяет всем требованиям пунктов 9-14 "Положения о присуждении учёных степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (ред. от 20.03.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальностям 1.5.2 – «Биофизика». Соискателем, Гордлеевой Сусанной Юрьевной, проделана большая, интересная и полезная работа, которая безусловно заслуживает присвоения искомой степени.

Ведущий научный сотрудник Лаборатории нейронных сетей

Института математических проблем биологии РАН – филиала Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН

д.ф.-м.н.

Казанович Казанович Яков Борисович

Подпись Казановича Якова Борисовича заверяю

Ученый секретарь ИМПБ РАН

к.ф.-м.н.

Махортых Махортых Сергей Александрович

« 15 » ноября 2021 г.



Сведения об оппоненте

Казанович Яков Борисович

Ученая степень, звание: д.ф.-м.н. (03.01.02 – Биофизика).

Должность: Ведущий научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией нейронных сетей.

Место работы: Институт математических проблем биологии РАН - филиал ФГУ «ФИЦ Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук»

Адрес организации: 142290, Московская область, г.Пушино, ул. проф. Виткевича, д. 1

Адрес эл. почты организации: com@impb.ru

Телефон +7(4967) 31-85-04

Факс: +7 (4967) 31-85-00

Сайт организации: <https://www.impb.ru>

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

1. Kazanovich Y.B. Neural network model of familiarity recognition for numerical sequences // Zhurnal Vyss. Nervn. Deyatel'nosti Im. I P Pavlov. 2020. V. 70, № 3. P. 383–393.
2. Mysin I.E., Kitchigina V.F., Kazanovich Y.B. Phase relations of theta oscillations in a computer model of the hippocampal CA1 field: Key role of Schaffer collaterals // Neural Networks. 2019. Vol. 116. P. 119–138.
3. Burylko O., Kazanovich Y., Borisyuk R. Winner-take-all in a phase oscillator system with adaptation. // Scientific Reports. 2018. V. 8. P. 416.
4. Kazanovich Y., Borisyuk R. Reaction times in visual search can be explained by a simple model of neural synchronization. // Neural Networks. 2017. V. 87. P. 1-7.