

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

### БОНДАРЯ АЛЕКСАНДРА ТИМОФЕЕВИЧА

на диссертационную работу МЫСИНА Ивана Евгеньевича «Математическое моделирование генерации тета-ритма в септо-гиппокампальной системе», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 - Биофизика

#### Актуальность диссертационной работы

Диссертационная работа Мысина Ивана Евгеньевича посвящена построению математической модели гиппокампального тета-ритма. Тета-ритм ярко выражен в состоянии активного исследовательского поведения и быстрого сна, он необходим для протекания процессов памяти и внимания. Тета-ритм - это главный ритм гиппокампа, для инициации которого в мозге есть отдельная пейсмекерная структура - медиальная септальная область (МСО). При нарушении сохранности связей между МСО и гиппокампом, тета-ритм в последнем не регистрируется. Остальные ритмы гиппокампа регистрируются преимущественно вместе с тета-ритмом (гамма-ритм) или наоборот проявляют антагонистические отношения, т.е. не регистрируются одновременно с тета-ритмом (риппл осцилляции). В контексте этих сведений можно заключить, что МСО - это регулятор состояний гиппокампа, осуществляющий свою функцию за счет "включения" или "выключения" тета-ритма. В силу вышесказанного чрезвычайно важно рассмотрение и нейронной сети МСО и гиппокампальной нейронной сети как и сделано в работе. Тета-ритм в гиппокампе моделировался в большем количестве работ, однако почти все работы не учитывают пейсмекерный вход от МСО и опираются на данные, полученные в экспериментах *in vitro*. Таким образом, диссертация Мысина И.Е. - комплексное исследование механизмов генерации тета-ритма *in vivo* в котором наблюдаются элементы системного подхода, часто игнорируемого в модельных исследованиях.



## **Структура диссертации и степень полноты изложения материала**

Структура диссертации Мысина И.Е. в целом традиционна. Диссертация представлена на 143 страницах, в работе имеется 24 рисунка, список использованной литературы состоит из 382 наименований.

Диссертация состоит из 8 глав, включая введение (глава 1) и заключение (глава 2). В главах 3, 4 и 5 представлен обзор литературы. В частности в главе 2 рассмотрено анатомическое и гистологическое строение медиальной септальной области и областей гиппокампальной формации. Глава 3 посвящена характеристике нейронов гиппокампа и медиальной септальной области. В главе 3 описывается множество экспериментальных фактов о тета-ритме. В обзоре литературе детально описывается все аспекты тета-ритма, в некоторых местах возможно слишком детально. Например, в разделе 4.6 описываются данные о генерации тета-ритма в поле СА3, зубчатой фасции гиппокампа и энторинальной коре, что имеет мало отношения к моделируемой части. То же замечание относится к разделу 4.9 описывающего распространение тета-ритма по септо-темпоральной оси. В дальнейшем перед описанием каждой модели Мысин И.Е. дает краткое перечисление экспериментальных фактов, на которых основана модель. Мы полагаем, что в обзоре литературы стоило сконцентрироваться именно на этих экспериментальных данных.

Глава 5 подробно описывает математический аппарат моделирования.

В главе 6 описывается модель нейронной сети медиальной септальной области как пейсмекера тета-ритма. Начинается глава с формулирования с краткого перечисления экспериментальных фактов и постановке задачи для моделирования. Главная задача при построении модели отводится воспроизведению противофазного потока импульсов, предназначенного гиппокампу, при этом учитываются морфо-функциональные данные о нейронной сети МСО. Далее приводится модель, которая воспроизводит перечисленные экспериментальные данные. При построении модели нейронной сети МСО автор диссертации предположил наличие двух пейсмекерных механизмов. Первый и по-видимому главный механизм формирования синхронных тета-разрядов заключается во взаимодействии глутаматергических и непроекционных ГАМКергических нейронов. Второй механизм состоит в формировании противофазного режима за счет наличия в субпопуляциях проекционных ГАМКергических клеток нейронов с HCN-каналами. В разделах 6.3 разделах главы 6 в вычислительных экспериментах детально исследуется



предложенная модель. В ходе исследования доказывається, что модель устойчиво демонстрирует требуемый режим работы в широком диапазоне параметров. В завершении главы в разделе 6.4 приводится подробное обсуждение всех высказанных предположений о значениях параметров с точки зрения их биологической правдоподобности.

В главе 7 описывается модель генерации полевого сигнала на тета-частоте. По своей структуре глава 7 аналогична главе 6. Также в начале главы кратко перечисляются основные экспериментальные данные для модели тета-ритма в нейронной сети поля СА1. Основой для построения модели Мысин И.Е. выбрал данные о фазовых соотношениях активности нейронов СА1 и тета-ритма. Далее в разделе 7.2 предлагается модель, которая воспроизводит колебания полевого потенциала на тета-частоте, при этом выполняется требование о фазовых отношениях. В ходе исследования области параметров модели Мысин И.Е. приходит к заключению важной роли ритмической работы коллатералей Шаффера. Другие входы на пирамидные нейроны, приходящие от локальных интернейронов и по перфорирующему пути от энторинальной коры, оказывают значительно меньшее влияние на формирование тета-волны. Данный вывод новый и неожиданный. Следует заметить, что экспериментальная литература на эту тему весьма противоречива. В частности эксперименты с применением методов оптогенетики подтверждают мнение Мысина И.Е. о роли интернейронов [Royer et al., 2012; Stark et al., 2013], однако работы на генетически модифицированных мышах дают противоположные результаты, демонстрируя уменьшение мощности тета-ритма при подавлении передачи сигналов от парвальбумин-содержащих интернейронов поля СА1 [Wulff et al, 2009]. В диссертации, к сожалению, не рассматривается это противоречие и его возможное решение с помощью предложенной модели. Глава 7 заканчивается обсуждением модели поля СА1 и выводами о механизмах генерации тета-ритма как волны полевого потенциала. За исключением отсутствия обсуждения противоречия в экспериментальных данных, на которое мы указали выше, диссертант очень качественно сравнивает свои модельные результаты с экспериментами на животных. Для всех сделанных гипотез доказывається их биологическая правомочность.

Глава 8 представляет собой заключение, в котором автор кратко резюмирует главные выводы диссертации и предлагает эксперименты для проверки своих гипотез.



## **Основные научные результаты и их новизна и степень обоснованности**

В работе предложены две математические модели: нейронной сети МСО и гиппокампа. В модели нейронной сети МСО показан механизм возникновения пейсмекерного сигнала, предназначенного гиппокампу. Во второй модели показано как нейронная сеть гиппокампа может генерировать полевой тета-сигнал при воздействии нескольких ритмических входов. Обе модели основаны на большом наборе экспериментальных данных. Все предположения, сделанные в ходе работы детально обсуждаются, на предмет их биологической правдоподобности.

Для нейронной сети МСО впервые была обоснована гипотеза о системе глутаматергических и непроекционных нейронов как главном пейсмекере тета-ритма в МСО. За счет предположения о существовании двух пейсмекерных механизмов, теоретическая модель Мысина может воспроизводить экспериментальные данные, полученные на животных в свободном поведении и животных под уретановой анестезией.

В модели нейронной сети гиппокампа впервые исследовано возникновение полевых осцилляций на тета-частоте при воздействии трех ритмических входов от МСО, поля СА3 и энторинальной коры на нейронную сеть поля СА1. При исследовании влияния каждого входа на мощность тета-ритма и привязке активности нейронов СА1 к фазе тета-ритма выяснилось, что вход от СА3 играет решающую роль в генерации тета-ритма. Другой вывод состоит в том, что прямой вход МСО в поле СА1 играет не главную, а лишь модулирующую роль в формировании фазовых отношений нейронной активности и тета-ритма.

### **Значимость для науки**

В работе Мысина И.Е. выдвигаются несколько интересных гипотез о функционировании нейронной сети МСО и гиппокампа при генерации тета-ритма. Гипотезы Мысина И.Е. хорошо обоснованы, они укреплены логичными рассуждениями и вычислительными экспериментами. Данные гипотезы еще требуют экспериментальной проверки, однако они задают направление проведения экспериментов.

### **Практическое значение**

Хотя работа имеет чисто фундаментальную направленность её развитие в дальнейшем имеет перспективы практического применения. В частности модель генерации тета-ритма может быть расширена и



применена для моделирования эпилептических судорог. Это в свою очередь дает возможность исследовать в математических моделях переходы от нормальной активности к патологической, что дает инструмент для поиска новых противосудорожных препаратов и других методов лечения эпилепсии.

### **Общие замечания**

1. В попытках системного подхода к созданию модели автор не совсем последователен, поскольку учитывая морфофункциональные связи гиппокампа при генерации тета-ритма, не учитываются его связи с другими ритмическими системами. Так, в модели тета-ритм рассматривается как изолированная система, игнорируя известные данные о связанности тета- и гамма-ритма. Однако данное замечание свойственно всем модельным исследованиям и может рассматриваться как пожелание для дальнейшего развития модели.
2. В модели и МСО и гиппокампа отсутствуют никотиновые рецепторы, хотя они присутствуют в рассматриваемой системе, и возможно, играют важную роль.
3. При исследовании модели генерации тета-ритма в поле CA1 постоянно указывается как меняется мощность тета-ритма и фазовые отношения активности нейронов и тета-волны. Это немного запутывает, так как обсуждаются прежде всего фазовые отношения, а изменение мощности тета-ритма остается как бы неважным аспектом.

Однако эти замечания никак не снижают ценности работы, и являются скорее пожеланиями на будущее.

### **Заключение**

Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Выводы достаточно обоснованы. Полученные в работе данные представляют собой определенный прорыв в области знаний о тета-ритме в септо-гиппокампальной системе и вносят большой вклад в понимание механизмов работы мозга в целом.

Работа отвечает критериям Положения о порядке присуждения ученых степеней, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее



автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – Биофизика.

Кандидат биологических наук,  
Старший научный сотрудник  
Лаборатории механизмов рецепции  
Института биофизики клетки РАН

Бондарь А.Т.



Подпись Бондарь  
А. Т.  
Удостоверяю

С. Г. зав. канц.  
18.09.2019.



### **Сведения об официальном оппоненте**

по диссертации Мысина И.Е. "Математическое моделирование генерации тета-ритма в септо-гиппокампальной системе", представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 - Биофизика.

**ФИО:** Бондарь Александр Тимофеевич

**Гражданство:** РФ

**Ученая степень:** Кандидат биологических наук (специальность – 03.03.01-физиология)

**Полное название организации:** Институт биофизики клетки РАН

**Должность:** ст.н.с. Лаборатории механизмов рецепции

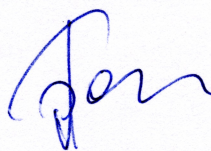
Института биофизики клетки РАН, кандидат биологических наук.

### **Список публикаций Бондаря А.Т. по тематике близкой к диссертации Мысина И.Е. за последние 5 лет**

1. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Бахчина А.В., Парин , С.А. Полевая, Г.С. Радченко. Эффекты музыкально-акустических воздействий, управляемых ЭЭГ осцилляторами субъекта. Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова, 2015, т. 101 (№ 8), с. 970-977.
2. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Семёнов В.С. Эффективность фотостимуляции, автоматически формируемой на основе ЭЭГ субъекта, снижается при отставлении обратной связи. Физиология человека, 2016, Т. 42(4), С. 38-42. DOI: 10.1134/S0362119716030087.
3. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Бахчина А.В., Григорьева В.Н., Катаев А.А., Парин С.Б., Полевая С.А., Радченко Г.С. Трансформация ЭЭГ осцилляторов пациента в музыкаподобные сигналы при коррекции стресс-индуцированных функциональных состояний. Современные технологии в медицине, 2016, Т. 8(1), С. 93-98. Doi: 10.17691/stm2016.8.2.01.
4. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Бахчина А.В., Парин С.Б., Полевая С.А., Радченко Г.С.. Музыкально-акустические воздействия, управляемые биопотенциалами мозга, в коррекции неблагоприятных функциональных состояний // Успехи физиологических наук. 2016. Т. 47. № 1. С. 69-79.



5. Федотчев А.И., О Сан Чжун, Бондарь А.Т., Семёнов В.С. Современные возможности и подходы к активизации когнитивной деятельности и процессов обучения у человека. Пуцзино: ИБК РАН, 2017. 114 стр.
6. Коломбет В.А., Лесных В.Н., Скавуляк А.Н., Коломбет Е.В., Бондарь А.Т. Проявление универсальной системы утраивающихся периодов в УВЧ-терапии. Известия Института инженерной физики, 2017, № 2(44), с. 70-73.
7. Bondar A., Shubina L. Nonlinear reactions of limbic structure electrical activity in response to rhythmical photostimulation in guinea pigs. Brain Research Bulletin, 2018, 143(1), 73–82.
8. Коломбет В.А., Лесных В.Н., Бондарь А.Т. Треугольник Серпинского как удобная математическая модель для описания универсальной системы утраивающихся периодов. Известия института инженерной физики. 2018, №1, С. 63-68.
9. Радченко Г.С., Громов К.Н., Парин С.Б., Корсакова-Крейн М.Н., Бондарь А.Т., Федотчев А.И. Исследование влияния тональной модуляции в музыкальных фразах на спектральные показатели ЭЭГ человека. Физиология человека. 2018. 44(3): 43-52.



Бондарь А.Т.