

УТВЕРЖДАЮ
Директор ИВНД и НФ,
доктор биологических наук,
профессор РАН



[Signature] / А. Ю. Малышев /

«10» *[Signature]* 2022 года

ОТЗЫВ

ведущей организации –

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук (ИВНД и НФ РАН) на диссертацию **Гордлеевой Сусанны Юрьевны** «Биофизические модели динамики взаимодействия нейронных и астроцитарных сетей», представленную на соискание учёной степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2 – Биофизика

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Гордлеевой Сусанны Юрьевны посвящена актуальному направлению биофизики – исследованию функциональной роли астроцитов в сигнализации нейронных сетей методами математического моделирования. Недавние экспериментальные исследования показали, что астроциты не только играют важную роль в развитии и функционировании мозга, но и в регуляции синаптической передачи и пластичности путем высвобождения глиотрансмиттеров. Несмотря на большое накопление экспериментальных данных о роли астроцитов в сигнализации нейронных сетей, процессах формирования когнитивных функций и развитии патологий, работ, которые развивают системный биофизический анализ данных процессов от клеточного до сетевого уровня, к настоящему времени существует крайне мало. Исследование данных актуальных вопросов способствует пониманию исключительной роли астроцитов в процессах регуляции нейрональной сигнализации и открывает целый ряд потенциальных возможностей для опосредованного терапевтического воздействия на нейронные сети мозга. В представленной работе с помощью математического моделирования продемонстрировано, что астроциты способны осуществлять координацию и синхронизацию сигналов нейронной активности, что позволяет мозгу эффективно обрабатывать информацию при решении когнитивных задач как на клеточном, так и на

сетевом уровне. Актуальность работы подтверждается также большим интересом исследователей к этой тематике как у нас в стране, так и за рубежом.

Таким образом, актуальность темы диссертации и ее соответствие специальности 1.5.2 – биофизика не вызывают сомнения.

Содержание работы. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения и списка использованной литературы, включающего 342 наименования. Общий объем диссертации составляет 327 страниц. Диссертационная работа имеет достаточно логично организованную структуру, характеризуется четким и ясным изложением материала.

Во введении работы приводится её актуальность, цель и следующие из неё задачи, формулируются основные положения и результаты, выносимые на защиту, сведения об апробации работы, а также приведено описание современного состояния исследований проблемы.

Первая и вторая главы диссертационной работы посвящены изучению динамических механизмов генерации кальциевых сигналов в биофизических моделях одиночного и взаимодействующих, за счет переноса молекул ИТФ через щелевые контакты, астроцитов. Изучены особенности генерации Ca^{2+} отклика в астроците в ответ на периодическую химическую стимуляцию астроцитов при возбуждении нейронов или периодическую инъекцию во внеклеточную среду глутамата. Детально изучены динамические механизмы возникновения Ca^{2+} сигналов в ансамбле диффузионно-связанных астроцитов, а также свойства этих сигналов, обусловленные параметрами связей.

Третья глава диссертации посвящена изучению субклеточной Ca^{2+} сигнализации в астроцитах с учетом морфологии клетки с помощью построения соответствующих биофизических моделей. Показано, что частота генерации Ca^{2+} сигналов, индуцированных стохастической работой потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов на плазматической мембране астроцита, определяется размерами отростка астроцита. Разработана новая биофизическая компартментная модель Ca^{2+} сигнализации астроцита. Исследованы принципы генерации и распространения Ca^{2+} сигналов в сложной пространственно-распределенной морфологической структуре клетки астроцита, выявлены механизмы корреляции локальных сигналов и глобального ответа астроцита. Показано, что генерация Ca^{2+} сигнала в соме астроцита индуцируется пространственной синхронизацией активности нейронной сети, взаимодействующей с астроцитом.

В четвертой главе диссертационной работы изучаются эффекты астроцитарной регуляции синаптической передачи на уровне отдельных синаптических контактов. На основе существующих экспериментальных данных была разработана и исследована модель астроцитарной модуляции синаптической передачи. Было исследовано два эффекта воздействия глиотрансмиттеров на внесинаптические рецепторы: пресинаптическое подавление высвобождения нейромедиатора (за счет действия глиотрансмиттера – глутамата) и усиление постсинаптического тока (за счет действия глиотрансмиттера – Д-серина). Исследован случай гетеросинаптической астроцитарной модуляции нейронной активности. Для этого предложенная модель была обобщена на случай нейронного ансамбля, взаимодействующего с одним астроцитом. Были исследованы эффекты гетеросинаптической астроцитарной регуляции активности в нейронной сети с помощью компартментной модели Ca^{2+} сигнализации в астроците.

Пятая глава посвящена изучению эффектов астроцитарной регуляции синаптической передачи во взаимодействующих нейронных и астроцитарных сетях с помощью построения соответствующих сетевых математических моделей. В малой нейрон-астроцитарной сети было показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи на временных масштабах кальциевой динамики приводит к возбуждению коррелированных во времени паттернов нейронной активности. Была исследована зависимость интегрированной информации генерируемой нейронной сетью от силы астроцитарной модуляции нейронной активности.

В шестой главе проводится тестирование разработанных моделей на примерах функциональной модели кратковременной памяти и биофизической модели глиа-опосредованной регуляции патологических процессов, связанных со старением. Показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи играет функциональную роль в формировании кратковременной памяти в нейронной сети на временах повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах. Для исследования роли астроцитов в развитии патологических процессов, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями, была предложена новая математическая модель. Анализ модели дает представление о динамике концентрации продуктов метаболизма, процессе старения глиальных клеток, возникающем в результате нормального или нарушенного режима сна с возрастом.

В заключении диссертационной работы приводится обобщение полученных результатов, и сделаны выводы.

Автореферат содержит всю необходимую информацию и адекватно отражает содержание диссертации.

Научная новизна результатов, выводов и рекомендаций настоящей диссертационной работы не вызывает сомнений. Предложенные Гордлеевой С.Ю. биофизические модели кальциевой динамики в астроцитах и астроцитарной регуляции синаптической передачи в нейронных сетях существенно расширяют инструментарий исследователей в области теоретической и экспериментальной биофизики сложных систем. Выявленные в работе принципы сигнализации во взаимодействующих нейронных и астроцитарных сетях вносят большой вклад в современную науку и понимание фундаментальных принципов работы нейронных сетей.

В качестве результатов, имеющих наибольшую значимость, можно выделить следующие.

- Впервые показано, что частота генерации Ca^{2+} сигналов, индуцированных стохастической работой потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов на плазматической мембране астроцита, определяется размерами отростка астроцита.
- Разработана новая биофизическая компартментная модель Ca^{2+} сигнализации астроцита. Показано, что генерация Ca^{2+} сигнала в соме астроцита индуцируется пространственной синхронизацией активности нейронной сети, взаимодействующей с астроцитом.
- Разработана новая функциональная биофизическая модель астроцитарной модуляции синаптической передачи на основе функций активации астроцита диффундирующим нейротрансмиттером и обратных связей, модулирующих как пресинапс, так и постсинапс.
- Разработана новая функциональная биофизическая модель гетеросинаптической астроцитарной модуляции сигнализации в нейронной сети. В модели показано, что астроцит за счет кальций-индуцированного высвобождения глутаматных глиотрансмиттеров координирует активность синапсов, взаимодействующих с ним.
- Впервые установлено, что в модели взаимодействующих нейронных и астроцитарных сетей пространственное кодирование активности нейронной сети,

обусловленное сетью астроцитов, увеличивает интегрированную информацию в нейронной сети.

- Впервые показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи является механизмом кратковременной памяти в модели взаимодействующих нейронной и астроцитарной сетей на временах повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах.

- Разработана новая биофизическая модель глия-опосредованного развития патологических процессов в мозге, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями.

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в получении новых фундаментальных результатов, расширяющих современные представления об функциональной роли астроцитов в сигнализации нейронных сетей. Предложенные в работе подходы развивают существующие методы биофизики сложных систем и позволяют проанализировать эффекты астроцитарной регуляции синаптической передачи как на уровне отдельных синаптических контактов, так и на сетевом уровне, а также выявить роль астроцитов в формировании кратковременной памяти в нейронной сети и в развитии возраст-ассоциированных патологических процессов в нейронной сети.

Практическая значимость работы заключается в том, что выявленные эффекты астроцитарного влияния на передачу информации в нейронной сети могут быть использованы в технологиях нейроимитирующих информационных систем (нейрокомпьютинг, нейроуправление, нейроаниматы и др.). Предложенная биофизическая компартментная модель Ca^{2+} сигнализации астроцита и модель астроцитарной модуляции синаптической передачи способны количественно аппроксимировать экспериментальные данные, что позволяет использовать их в нейрофизиологических исследованиях для интерпретации экспериментальных результатов и корректировки протоколов, а также в доклинических исследованиях оценки функционального состояния нервной ткани и для лекарственного тестирования. Предложенная в диссертации модель взаимодействующих нейронных и астроцитарных сетей может лечь в основу информационно-программных комплексов, позволяющих моделировать эффекты воздействия на нейрон-глиальные сети мозга специфических веществ и препаратов.

В качестве замечаний и вопросов можно выделить следующее:

- Чем определяется специфичность выбранной модели к динамике концентраций Ca^{2+} в астроцитах?

- Как модель может предсказывать и учитывать изменения в глиальной экспрессии кальций-чувствительных каналов и других белков *de novo*, обычно отсутствующих и проявляющихся у пациентов при паталогических состояниях, таких как эпилепсия или глиома?

- В главе 3 в экспериментах с культурами использовались моноастроцитарные культуры или смешанные?

- Повышение внеклеточной концентрации Ca^{2+} может приводить к увеличению частоты генерации Ca^{2+} сигналов не только за счет работы потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов, но и за счет входа Ca^{2+} в цитозоль.

Тем не менее, указанные недостатки не влияют на научную и практическую значимость работы, а также на общее впечатление о высокой квалификации соискателя учёной степени.

Заключение

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что в диссертационной работе Гордлеевой С.Ю. представлены теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как заметное научное достижение, связанное с выявлением функциональной роли астроцитов в сигнализации нейронных сетей.

Диссертационная работа Гордлеевой Сусанны Юрьевны обладает большой научной значимостью для развития математической биофизики, и по актуальности выбранной темы, степени научной новизны, полученным теоретическим и практическим результатам является законченной научно-квалификационной работой и соответствует паспорту специальности 1.5.2 – Биофизика.

Диссертация Гордлеевой С.Ю. удовлетворяет требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года, № 842 (в редакции от 20.03.2021), предъявляемым к докторским диссертациям, а автор работы, Гордлеева Сусанпа Юрьевна, заслуживает присуждения учёной степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2 – Биофизика.

Отзыв составили: Отзыв составил: в.н.с. лаборатории клеточной биологии обучения,
д.б.н. Никитин Евгений Сергеевич.

Отзыв на диссертацию и автореферат рассмотрен, обсужден и принят на расширенном заседании лаборатории высшей нервной деятельности человека и лаборатории математической нейробиологии обучения (протокол № 3 от 22.11.2021), в котором принимали участие 15 человек, в том числе 2 доктора физико-математических наук, 3 доктора биологических наук, 6 кандидатов биологических наук, кандидат медицинских наук и кандидат психологических наук.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории клеточной
нейробиологии обучения
федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт высшей нервной
деятельности и нейрофизиологии
РАН, доктор биологических наук



Евгений Сергеевич
Никитин

117485, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 5А

ИВНД и НФ РАН

E-mail: admin@ihna.ru

Тел.: (495) 334-70-00 факс: (499)743-00-56

**Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт высшей нервной
деятельности и нейрофизиологии
Российской академии наук
(ИВНД и НФ РАН)**

Бутлерова ул. д.5а, Москва 117485
тел.(495) 334-70-00, факс.(499) 743-00-56
E-mail: admin@ihna.ru
ОКПО 02699567, ОГРН 1027739030593
ИНН/КПП 7728073871/772801001

29.09.2021 № 6215/8

На № _____ от _____

В диссертационный совет
24.1.127.01 на базе
ФГУБН Институт теоретической и
экспериментальной биофизики
Российской академии наук
Члену-корреспонденту РАН
Г.Р. Иваницкому

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН согласен выступить в качестве ведущей организации и дать отзыв на диссертационную работу Гордлеевой Сусанны Юрьевны на тему «Биофизические модели динамики взаимодействия нейронных и астроцитарных сетей», выполненной по специальности 1.5.2 – биофизика и представленной для защиты на соискание ученой степени доктора физико-математических наук в диссертационный совет 24.1.127.01 (Д 002.093.01) на базе ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук.

**Список публикаций сотрудников федерального государственного
бюджетного учреждения науки Институт Высшей Нервной
Деятельности и Нейрофизиологии РАН**

1. Burlakov E.O., Verkhlyutov V.M., Malkov I.I., Ushakov V.L. Assessment of Cortical Travelling Waves Parameters Using Radially Symmetric Solutions to Neural Field Equations with Microstructure. Studies in Computational Intelligence. 2021. V. 925 SCI. DOI: 10.1007/978-3-030-60577-3_5.

2. Burlakov E.O., Zhukovskiy E.N., Verkhlyutov V.M. Neural field equations with neuron dependent Heaviside type activation function and spatial \square dependent delay. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*. 2020. DOI: 10.1002/mma.6661.
3. Grubov V., Sitnikova E.Y., Pavlov A.N., Koronovskii A.A., Hramov A.E. Recognizing of stereotypic patterns in epileptic EEG using empirical modes and wavelets. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 2017. V. 486. P. 206-217. DOI: 10.1016/j.physa.2017.05.091.
4. Hramov A.E., Koronovskii A.A., Makarov V.A., Maksimenko V., Pavlov A.N., Sitnikova E.Y. *Wavelets in Neuroscience*. Switzerland AG: Springer International Publishing. 2021. 384 p.
5. Ivanova V.O., Bal N.V., Balaban P.M. Modulation of AMPA receptors by nitric oxide in nerve cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. V. 21. N. 3. DOI: 10.3390/ijms21030981.
6. Koronovskii A.A., Hramov A.E., Grubov V.V., Moskalenko O.I., Sitnikova E.Y., Pavlov A.N. Coexistence of intermittencies in the neuronal network of the epileptic brain. *Physical Review. E*. 2016. V. 93. N. 3. P. 032220. DOI: 10.1103/PhysRevE.93.032220.
7. Nikitin, E.S., Malyshev, A.Y., Balaban, P.M., Volgushev, M.A. *Physiological Aspects of the Use of the Hodgkin–Huxley Model of Action Potential Generation for Neurons in Invertebrates and Vertebrates (2017) Neuroscience and Behavioral Physiology*, 47 (7), pp. 751-757. DOI: 10.1007/s11055-017-0463-6
8. Pfeiffer P., Egorov A.V., Lorenz F., Schleimer J.H., Draguhn A., Schreiber S. Clusters of cooperative ion channels enable a membrane-potential-based mechanism for short-term memory. *ELife*. 2020. V. 9. e49974. DOI: 10.7554/eLife.49974.
9. Pigarev I.N., Pigareva M.L., Levichkina E.V. Probable Mechanism of Antiepileptic Effect of the Vagus Nerve Stimulation in the Context of the Recent Results in Sleep Research. *Frontiers In Neuroscience*. 2020. V. 14. P. 160. DOI: 10.3389/fnins.2020.00160.
10. Roshchin M.V., Ierusalimsky V.N., Balaban P.M., Nikitin E.S. Ca(2+)-activated KCa3.1 potassium channels contribute to the slow afterhyperpolarization in L5 neocortical pyramidal neurons. *Scientific Reports*. 2020. V. 10. N. 1. P. 14484. DOI: 10.1038/s41598-020-71415-x.
11. Runnova A., Zhuravlev M., Kiselev A., Ukolov R., Smirnov K.S., Karavaev A., Sitnikova E.Y. Automatic wavelet-based assessment of behavioral sleep using multichannel electrocorticography in rats. *Sleep and Breathing*. 2021. DOI: 10.1007/s11325-021-02357-5.
12. Sitnikova E.Y., Rutsikova E.M., Tsvetaeva D., Raevsky V.V. Spike-wave seizures, slow-wave sleep EEG and morphology of substantia nigra pars compacta in WAG/Rij rats with genetic predisposition to absence epilepsy. *Brain Research Bulletin*. 2021. V. 174. P. 63-71. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2021.06.003.

13. Sitnikova E.Y., Smirnov K.S., Raevsky V.V. Sensory Inflow from Whiskers Modulates Development of Absence Epilepsy in WAG/Rij Rats. *Advances in Intelligent Systems and Computing*. 2021. V. 1358 AIST. P. 510-519. DOI: 10.1007/978-3-030-71637-0_59.
14. Stepanichev M.Y. Neonatal proinflammatory challenge evokes a microglial response and affects the ratio between subtypes of GABAergic interneurons in the hippocampus of juvenile rats: sex-dependent and sex-independent effects. *Brain Structure and Function*. 2021. DOI: 10.1007/s00429-020-02199-z.
15. Никитин Е.С., Малышев А.Ю., Балабан П.М., Волгушев М.А. Физиологические аспекты применения модели генерации потенциала действия Ходжкина-Хаксли для нейронов беспозвоночных и позвоночных животных. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2016. Т. 66. № 3. С. 279-288. DOI: 10.7868/S0044467716030084.

Директор федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Институт Высшей
Нервной Деятельности и
Нейрофизиологии РАН, доктор
биологических наук, профессор РАН



А. Ю. Малышев