

Отзыв официального оппонента

на диссертацию

ГОРДЛIEEBOЙ Сусанны Юрьевны

«Биофизические модели динамики взаимодействия нейронных и астроцитарных сетей»,
представленную на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по
специальности 1.5.2. «Биофизика».

Интенсивное и многолетнее изучение строения и функций нейронов сопровождалось и развитием математического моделирования их функций на самых разных уровнях. Применительно к астроцитам, сравнительно недавнее накопление новых знаний о них еще не успело “обрасти” соответствующей модельно-теоретической базой, которая пока носит фрагментарный характер. Диссертация Сусанны Юрьевны посвящена развитию модельного подхода к исследованию круга проблем, связанных со взаимодействием нейронов и астроцитов, и нацелена на восполнение этого пробела. Потребность в таком систематизированном научном подходе велика. На сегодня ясно, что модели нейронных сетей, содержащие только нейроны и их синаптические связи, часто оказываются неадекватны реальности. Естественный путь эволюции моделей нейросистем – это включение в них дополнительных факторов, прежде всего – внесинаптических связей и эффектов, обусловленных действием астроцитов. На основании вышесказанного можно утверждать, что данная диссертация посвящена решению совокупности актуальных задач современной биофизики сложных систем и, несомненно, соответствует заявленной специальности 1.5.2. - “Биофизика”.

Структурно диссертация состоит из введения, обзорной части, 6 содержательных глав, заключения и списка цитируемой литературы. Литературный обзор часто считается формальной частью диссертации, так как не содержит оригинальных результатов. В данном конкретном случае хочу отметить его высокое качество и продуманную структуру. Это очень правильно, когда модельно-теоретическое исследование основано на глубоком и широком анализе экспериментальных данных.

В первой главе диссертации исследуются динамические механизмы генерации кальциевых колебаний в биофизической модели астроцитов. Динамика внутриклеточной концентрации кальция в астроците описывается нелинейной системой ОДУ третьего порядка. Исследованы динамические механизмы возникновения автоколебаний в изолированных клетках, изучены особенности генерации вынужденных колебаний при воздействии на астроцит импульсными сигналами, моделирующими химическую стимуляцию астроцитов при возбуждении нейронов.

Во второй главе изучаются биофизические механизмы возникновения кальциевых сигналов в ансамбле диффузионно-связанных астроцитов, а также свойства этих сигналов, обусловленные параметрами связей. Показано, в частности, что в зависимости от значений контрольных параметров в системе реализуются мультстабильные режимы, связанные с сосуществованием в фазовом пространстве устойчивых предельных циклов, инвариантных торов и хаотических аттракторов различной структуры, соответствующих в исходной модели различным режимам синхронизации между кальциевыми колебаниями в астроцитах.

В третьей главе реализован подход к моделированию пространственно-неоднородной кальциевой динамики в астроците. Показано, что высокое значение отношения площади поверхности к объему цитозоли компартментов дистальных астроцитарных отростков относительно проксимальных отростков определяет высокие амплитуды флуктуаций внутриклеточной концентрации кальция, вызванных стохастической работой кальциевых каналов, и приводят к высокой частоте генерации кальциевых событий в данных компартментах. Разработана новая биофизическая компартментная модель кальциевой сигнализации астроцита. Показано, что генерация кальциевых сигналов в соме астроцита индуцируется пространственной синхронизацией активности нейронной сети, взаимодействующей с астроцитом.

В четвертой главе исследуются эффекты астроцитарной регуляции синаптической передачи на уровне отдельных синаптических контактов. Разработана 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. Установлено, что в модели астроцитарной регуляции синаптической передачи на уровне отдельных синаптических контактов астроцит за счет кальций-индуцированного высвобождения глутаматных транзмиттеров способен индуцировать пространственную синхронизацию активности нейронной сети.

Пятая глава диссертации посвящена изучению эффектов астроцитарной регуляции синаптической передачи в моделях взаимодействующих нейронных и астроцитарных сетей. Показано, что в модели взаимодействующих нейронной и астроцитарной сетей влияние астроцитов приводит к возникновению коррелированных во времени паттернов нейронной активности, обусловленных астроцит-зависимым усилением синаптического взаимодействия между нейронами на временных масштабах астроцитарной динамики. Установлено, что в модели взаимодействующих нейронной и астроцитарной сетей пространственное

кодирование активности нейронной сети, обусловленное сетью астроцитов, увеличивает интегрированную информацию в нейронной сети.

В шестой главе автор применяет развитый в предыдущих главах подход к другим задачам. Следует отметить, что название главы “Тестирование разработанных клеточно-сетевых биофизических моделей для примеров нейронных сетей” неточно отражает ее содержание. По факту, глава содержит не столько тестирование моделей, сколько попытки применения развитого подхода для решения более широкого круга задач. Так, показано, что астроциты могут играть функциональную роль в формировании кратковременной памяти на временах кальциевой динамики в астроцитах. Для проверки данной гипотезы была предложена модель нейрон-астроцитарной сети с использованием упрощенных моделей нейронного слоя. Продемонстрировано, что такая модель, включающая два взаимодействующих слоя (нейронный и астроцитарный), способна имитировать работу кратковременной памяти. Также, в данной главе предложена феноменологическая модель патологического процесса, связанного со старением и нейродегенеративными заболеваниями. Было показано, что начальная пространственная неоднородность распределения старых глиальных клеток может приводить к более быстрому распространению фронта патологии, по сравнению с однородным начальным распределением.

Говоря о технических аспектах работы в целом, следует отметить высокое качество текста и оформления. Диссертация написана хорошим русским научным языком, структура в целом выглядит логичной и продуманной. На этом фоне чуть неожиданно выглядят самостоятельные небольшие обзорные части в составе 5 и 6 глав, но это можно отнести к авторскому стилю подачи материала. Список цитированных источников включает 342 работы – это много, но вполне адекватно в силу охвата автором широкого круга проблем при обосновании конкретных модельных подходов.

Переходя к общей оценке содержания, **наиболее сильной стороной работы** следует считать сам факт реализованного в ней логичного и последовательного подхода к созданию стройного и непротиворечивого образа астроцитарной динамики подобно тому, как такой образ был ранее создан для нейронных систем. Изучаемые при этом модели и эффекты усложняются шаг за шагом, от одиночного астроцита как целого, до взаимодействующих сетей.

Например, в главе про механизмы генерации в одиночном астроците обсуждаются узнаваемые динамические механизмы, знакомые по другим модельным системам, вроде бы все знакомые вещи, но в этом и ценность, фактически, модель “ставится на нужную полку” в ряду динамических систем.

В итоге, крайне сложная задача анализа всего спектра взаимоотношений нейронов и астроцитов оказалась разбита на набор задач, вполне понимаемых динамически, каждой из таких задач можно сопоставить аналоги в нелинейной динамике.

Подводя итог, главный плюс всей работы в целом – написан детальный динамический портрет астроцита с учетом его сложной морфологии. Самый очевидный полезный результат такого подхода – это предсказания взаимосвязи внутренней динамики и пространственной структуры, как отдельной клетки, так и их сети.

Что касается **слабых мест работы** в целом, то их немного. По структуре, не совсем логично выглядит построение 5 и 6 глав, которые смотрятся несколько обособлено от первых четырех и даже имеют собственные обзорные части каждая. Несколько чужеродным показалось применение меры интегрированной информации – все же, эта величина вводилась для другого круга задач и в контексте данной работы вполне заменима на что-то другое, более “динамическое”, недаром на стр. 209 автор делает вывод, что “поведение мер информации при увеличении воздействия астроцитов на синаптическую передачу повторяет поведение параметра порядка в нейронной сети”.

Также, по тексту диссертации можно сделать **следующие замечания:**

- 1) При формулировке выносимых на защиту положений, все они сформулированы в терминах физиологических механизмов. Однако, часть из них содержит указание на то, что это результат моделирования, а другая часть – нет. Получается, что положения 1, 3, 4 формально претендуют на установленные автором биологические факты, чего в действительности не имеет места.
- 2) Рис. 1.3 (б). На мой взгляд, линейная структура диаграммы режимов говорит о линейной зависимости параметров по осям. Предположу, что был возможен более информативный выбор параметров для двухпараметрического анализа.
- 3) Рис. 1.4 и, соответствующий ему, фрагмент текста. Интерпретация результатов представляется в определенной степени некорректной. Понятие возбудимости подразумевает принцип “все или ничего”, чему на языке динамики соответствует наличие в фазовом пространстве т.н. “псевдоорбиты”. В режимах же, которые рассмотрены в данной части работы, имеет место что-то близкое к канард-эффекту, когда амплитуда отклика резко меняется при изменении силы стимула.
- 4) Рис. 1.4. Начальные условия на панелях а) и б) рисунка не совпадают, это явно не две проекции одной траектории, как заявлено.
- 5) Глава 2, описание связи между астроцитами. Уравнения предложенной модели предполагают, что через щелевые контакты способны проходить исключительно молекулы ИТФ. Между тем, нетрудно найти публикации, согласно которым переток ионов кальция через

щелевые контакты оказывает заметное влияние на динамику астроцитов. Здесь были бы уместны количественные оценки.

6) Вызывает вопросы использование автором термина “спонтанный” применительно к колебаниям. Случайные, самопроизвольные колебания? Если речь на самом деле идет об автоколебаниях – то термин явно неудачный.

7) Когда автор пишет о жестком режиме возбуждения – все в порядке, а вот термин “жесткие регулярные автоколебания” вызывает большие вопросы. Что это?

8) На стр. 182 читаем: “через гэп-контакты”. Такой термин в русском языке мне не известен.

9) Стр 222. По утверждению автора, астроциты в коре контактируют в среднем с 4-8 сомами нейронов и 300-600 дендритами (Halassa et al., 2007). Однако, в предлагаемой модели это число выбрано равным 16. Основания для такого выбора непонятны.

10) На стр. 248 читаем: “Показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи является механизмом кратковременной памяти в нейронной сети на временах повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах.” Это чрезвычайно сильное утверждение. Думаю, автор показал лишь принципиальную работоспособность такого механизма. А что в действительности происходит в живых системах – это отдельный вопрос.

11) На стр. 251 читаем: “Глимфатическая (от англ. «glymphatic system» глиальнолимфатическая) система – это недавно обнаруженная **система каналов движения лимфатической жидкости**, регулируемая астроцитами”. Это нет так. Одно из основных и весьма критикуемых предположений глимфатической гипотезы – это просачивание жидкости сквозь паренхиму без всяких каналов.

12) Стр 258. В модели пренебрегается диффузией продуктов метаболизма, предполагая, что она намного медленнее, чем у молекул SASP. Это предположение требует хорошего обоснования, так как современные критики глимфатической гипотезы указывают именно на диффузию метаболитов как основной механизм их перемещения. Кроме того, молекулярный вес SASP это 40 KDA а, например, для разных фрагментов “бестселлера” вредных метаболитов Amyloid β молекулярный вес может быть как в 2-3 раза больше, так и заметно меньше этой величины. Таким образом, использованное в модели предположение вызывает сомнения.

Как видно из самого текста приведенных выше замечаний, все они носят “рабочий” характер и никоим образом не ставят под сомнение ценность и важность проделанной автором работы. Результаты работы хорошо опубликованы, в списке из 19 статей можно видеть такие рейтинговые и уважаемые журналы как “Plos One”, “Frontiers in Cellular Neuroscience”, “Physical Review E”, и другие. Не возникает ни малейшего сомнения, что труд Гордлеевой

С.Ю. – это добротная докторская диссертация, она содержит ту необходимую совокупность оригинальных научных результатов, обобщений и выводов, которую можно квалифицировать как научное достижение в области биофизики сложных систем. Автореферат содержит всю необходимую информацию и адекватно отражает содержание диссертации.

На основании вышеизложенного, можно заключить, что диссертационная работа Гордлеевой Сусанны Юрьевны "Биофизические модели динамики взаимодействия нейронных и астроцитарных сетей" удовлетворяет всем требованиям пунктов 9-11,13,14 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к докторским диссертациям, а сама Гордлеева Сусанна Юрьевна заслуживает присуждения ей ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2. – "Биофизика".

« 17 » сентября 2022 г.

Профессор кафедры оптики и биофотоники
ФГБОУ ВО "СГУ имени Н.Г. Чернышевского",
доктор физико-математических наук

Постнов Дмитрий Энгелевич

Диссертация на соискание ученой степени доктора физико-математических наук защищена по специальности 01.04.03 - "Радиофизика".

E-mail: postnov@info.sgu.ru, postnovdmitry@googlemail.com

тел: +79272783870

Адрес места работы:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83.



Сведения об оппоненте

Постнов Дмитрий Энгелевич

Ученая степень, звание: д.ф.-м.н. (01.04.03 — Радиофизика), профессор.

Должность: Профессор кафедры оптики и биофотоники.

Место работы: Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского.

Адрес организации: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83

Адрес эл. почты организации: rector@sgu.ru

Телефон: +7 (8452) 26-16-96

Факс: +7 (8452) 27-85-29

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

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

1. DV Verveiko, AY Verisokin, DE Postnov, AR Brazhe. Connectivity promotes repeatable activation patterns in the model of astrocytic networks // European Physical Journal Plus. 2021. 136 (7), 732
2. AY Verisokin, DV Verveiko, VV Kucherenko, DE Postnov, AR Brazhe. Translating from Na⁺ to Ca²⁺: Na/Ca-exchanger exerts Na⁺-dependent control over astrocytic Ca²⁺ oscillations // European Physical Journal Plus. 2021. 136 (7), 1-16
3. DV Verveiko, AY Verisokin, DE Postnov, AR Brazhe. Modeling of astrocyte networks: towards realistic topology and dynamics // Frontiers in cellular neuroscience 15, 50. 2021
4. MA Kurochkin, IV Fedosov, DE Postnov. Toward label-free imaging of brain vasculature: frame-by-frame spatial adaptive filtration and adaptive PIV approaches // The European Physical Journal Plus 136 (7), 1-11. 2021
5. DE Postnov, KO Merkulova, S Postnova. Desynchrony and synchronisation underpinning sleep–wake cycles // The European Physical Journal Plus 136 (5), 1-19. 2021
6. РИ Лошкарев, ДЭ Постнов. Поведение нервно-сосудистой единицы во сне характеризуется снижением кальциевых процессов в астроцитах. // Математика и математическое моделирование, 119-120. 2021
7. O Glushkovskaya, D Postnov, A Lavrova, I Fedosov, E Borisova. Biophotonic strategies of measurement and stimulation of the cranial and the extracranial lymphatic drainage function // IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics. 2020
8. O Semyachkina-Glushkovskaya, D Postnov, T Penzel, J Kurths. Sleep as a novel biomarker and a promising therapeutic target for cerebral small vessel disease: A review focusing on Alzheimer's Disease and the blood-brain barrier. // International Journal of Molecular Sciences 21 (17), 6293. 2020
9. AY Verisokin, DV Verveiko, EA Kuryshovav, DE Postnov. Noise-sustained patterns in a model of volume-coupled neural tissue // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science 28 (10), 106326. 2018
10. AR Brazhe, DE Postnov, O Sosnovtseva. Astrocyte calcium signaling: Interplay between structural and dynamical patterns // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science 28 (10), 106320. 2018
11. AR Brazhe, AY Verisokin, DV Verveiko, DE Postnov. Sodium–calcium exchanger can account for regenerative Ca²⁺ entry in thin astrocyte processes // Frontiers in cellular neuroscience 12, 250. 2018
12. O Semyachkina-Glushkovskaya, D Postnov, J Kurths. Blood–brain barrier, lymphatic clearance, and recovery: Ariadne's thread in labyrinths of hypotheses. // International journal of molecular sciences 19 (12), 3818. 2018

13. AY Verisokin, DV Verveyko, DE Postnov. Turing-like structures in a functional model of cortical spreading depression. // *Physical Review E* 96 (6), 062409. 2017
14. Vladimir A Maximenko, Alexander E Hramov, Alexey A Koronovskii, Vladimir V Makarov, Dmitry E Postnov, Alexander G Balanov. Lyapunov analysis of the spatially discrete-continuous system dynamics. // *Chaos, Solitons & Fractals* 104, 228-237. 2017
15. VA Maksimenko, DE Postnov, AA Koronovskii, VV Makarov, AE Hramov. The evolution of spatiotemporal chaos in a discrete-continuous active medium. // *Technical Physics Letters* 43 (6), 587-589. 2017