

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Цыбиной Юлии Александровны на тему «Влияние астроцитов на кратковременную память в биофизических моделях нейрон-астроцитарных сетей мозга», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальностям 1.5.2 - Биофизика и 1.2.2 - Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

Диссертационное исследование Юлии Александровны посвящено одному из самых актуальных, быстроразвивающихся и, на мой взгляд, самых интересных направлений современной биофизики – изучению процессов фундаментальных механизмов функционирования мозга и построению биорелевантных математических моделей, их описывающих. В частности, в ее работе были построены модели кратковременной памяти, которые включали в себя не только нейронные, но и астроцитарные сети. Учет астроцитов позволил создать более совершенные модели, поскольку, согласно последним экспериментальным исследованиям, эти клетки способны эффективно воздействовать на сигнализацию в нейронной сети, регулируя возбудимость нейронной мембраны и эффективность синаптической передачи. Несмотря на большое количество экспериментальных данных о роли астроцитов в процессах формирования когнитивных функций, в том числе кратковременной памяти, теоретических работ, направленных на изучение эффектов астроцитарной регуляции нейрональной сигнализации на сетевом уровне, к настоящему времени существует крайне мало. В этом смысле *актуальность диссертационной работы* не вызывает сомнений. Автором выполнен большой объем работы, связанный с разработкой биофизических моделей нейрон-астроцитарных сетей, численных методов и алгоритмов их обучения, анализом коллективной динамики разработанных крупномасштабных сетевых моделей, оценкой эффективности кратковременного хранения информации в зависимости от значений параметров моделей, их топологий и характеристик стимуляции. Считаю, что *тема диссертации и проведенные исследования полностью соответствуют паспортам специальностей 1.5.2 - Биофизика и 1.2.2 - Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.*

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и списка литературы.

Во **введении** подробно обосновывается актуальность работы, ее новизна, формулируется цель и поставленные задачи для ее достижения, приведены положения, выносимые на защиту, указаны сведения о теоретической и практической значимости работы, личном вкладе автора, публикации и апробации полученных результатов.

Первая глава диссертации посвящена исследованию эффективности хранения информационных сигналов - бинарных изображений в кратковременной памяти биофизической модели нейрон-астроцитарной сети в зависимости от ее топологии, связности, степени искажения тестовых информационных сигналов и параметров стимуляции. Информация в кратковременной памяти математической модели нейрон-астроцитарной сети хранится в виде стимул-специфичных паттернов кальциевой активности астроцитарной сети, поддерживаемых за счет биофизических механизмов в течение нескольких секунд. Активированные астроциты способны временно изменять эффективность синаптической передачи (усиливать ее) во взаимодействующих с ними нейронных популяциях, что приводит к увеличению частоты генерации потенциалов действия стимул-специфичными нейронами во время тестирования эффективности хранения информации в кратковременной памяти модели. В результате проведенного автором статистического анализа корреляции выходных сигналов нейронной сети с сигналами обучения от размера ансамбля нейронов, взаимодействующего с одним астроцитом, было показано, что различные размеры

нейронного ансамбля, взаимодействующего с астроцитом, могут оптимизировать эффективность кратковременной памяти на разных пространственных частотах используемых изображений. Однако, в среднем, наибольшая эффективность кратковременной памяти достигается при размере нейронного ансамбля, состоящим из 16-25 нейронов, взаимодействующих с одним астроцитом. Кроме того, показано, что диффузия ИТФ и Ca^{2+} через глп-контакты соседних астроцитов приводит к снижению эффективности хранения информационных сигналов по мере увеличения временного интервала между обучением и тестированием функции кратковременной памяти. Данный эффект наиболее выражен в сетевых моделях с большим размером нейронного ансамбля, взаимодействующего с астроцитом. В главе также была определена емкость кратковременной памяти, которая составила 7 информационных сигналов-изображений. Емкость кратковременной памяти определяется длительностью астроцитарных кальциевых импульсов и не зависит от числа элементов сетевой модели.

Во второй главе диссертации на основе результатов, полученных автором в 1 главе, а также экспериментальных данных о механизмах двунаправленного нейрон-астроцитарного взаимодействия, полученных другими исследователями, была впервые разработана математическая сетевая модель, нейрон-астроцитарное взаимодействие в которой было реализовано с учетом градуальной зависимости амплитуд кальциевых импульсов в астроците от интенсивности воздействия и астроцитарного воздействия на синаптическую передачу пропорционально внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците. Включение данного механизма двунаправленного нейрон-астроцитарного взаимодействия в биофизическую модель нейрон-астроцитарной сети, позволяет ей эффективно хранить 8-битные (в градациях серого) изображения. Чтобы проиллюстрировать, что сеть может хранить изображения в градациях серого, в качестве теста автор использовал четыре типа входных информационных сигналов: обучающее изображение, искаженное гауссовским шумом; обучающее изображение, искаженное импульсным шумом; равномерный шум и не известное сети изображение. При подаче на нейронную сеть зашумленного исходно-запомненного информационного сигнала, хранящегося в памяти сетевой модели изображение могло быть декодировано из нейронного слоя в виде пространственного паттерна частот генерации потенциалов действия нейронами. Предъявление в качестве теста равномерного шума или неизвестного сети изображения вызывало неспецифический или сильно нечеткий отклик нейрон-астроцитарной сети, соответственно. Важно отметить, что для широкого диапазона дисперсии шума (до 100%) во входных тестовых сигналах разработанная автором сетевая модель способна извлекать из памяти исходно-запомненное изображение.

В третьей главе автором была разработана биофизическая модель нейрон-астроцитарной сети, способная хранить информацию за счет взаимодействия двух механизмов синаптической пластичности: подробно изученной в 1 и 2 главе диссертационной работы кратковременной астроцитарной модуляции синаптической передачи, а также долговременной STDP пластичности. Также был предложен алгоритм непрерывного ситуационного обучения и тестирования функции кратковременной памяти. Главным результатом данной главы является то, что учет механизма астроцитарной модуляции синаптической передачи в модели спайковой нейронной сети, обученной по правилу Хеббовской STDP пластичности, приводит к увеличению на 10% эффективности хранения информационных сигналов с высокой степенью пересечения (до 80%) стимул-специфичных нейронных ансамблей по сравнению с моделью спайковой нейронной сети, обученной только согласно правилу STDP. Этот результат показывает, что включение астроцитов и механизмов нейрон-астроцитарного взаимодействия в модели нейронных сетей позволяют преодолеть ограничение существующих моделей нейронных сетей, построенных в рамках концепции синаптической пластичности, заключающееся в снижении эффективности хранения

информации в кратковременной памяти в случае перекрывающихся стимул-специфичных нейронных сетей.

Четвертая глава посвящена описанию разработанного автором программного комплекса, реализующего функции краткосрочной и долгосрочной памяти в биофизических моделях нейрон-астроцитарных сетей. Далее автором приведено подробное обоснование выбора значений параметров реализованных моделей нейрон-астроцитарных сетей, согласно экспериментальным данным других исследователей, и дополнительные результаты тестирования разработанных моделей, численных методов и алгоритмов. В конце главы приведено обоснование использования численного метода интегрирования дифференциальных уравнений модели, а также приведен расчет ошибки интегрирования.

В разделе «**Заключение**» обобщены проведенные исследования и полученные результаты. Выводы диссертационного исследования соответствуют поставленным в работе цели и задачам.

В диссертации получены актуальные значимые для биофизики, нелинейной динамики и математического моделирования результаты, которые расширяют имеющиеся знания о механизмах формирования функций кратковременной памяти в мозге. Все основные результаты работы являются новыми. Помимо фундаментального характера данное исследование имеет практическую значимость в области разработки интеллектуальных нейроморфных систем хранения кратковременной информации. Результаты работы хорошо проиллюстрированы и обоснованы, апробированы на многих специализированных Всероссийских и международных конференциях, опубликованы в высокорейтинговых изданиях Q1 WoS: IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems, Mathematics, Neural Computing and Applications и Frontiers in Cellular Neuroscience и цитируются другими исследователями, что свидетельствует об их актуальности, новизне и востребованности. Соответствие пункта паспорта специальности «комплексы программ» подтверждено наличием 4 свидетельств о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Диссертационное исследование хорошо структурировано, написано понятным языком. Основные положения, выносимые на защиту, хорошо сформулированы. Работа представляет собой законченный научный труд в области биофизики и математического моделирования, численных методов и комплексов программ. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Тем не менее, к диссертации имеются следующие вопросы и замечания:

1. Во введении диссертационной работы было бы уместно добавить раздел о типах памяти, информацию об известных биологических механизмах перехода информации из мгновенной памяти в кратковременную, а затем и в долговременную память.

2. В работе приведено обоснование использования в качестве модели для описания мембранного потенциала нейрона – модели Ижикевича, однако мне не удалось найти информации о принципах, по которым выбирались параметры нейронных моделей, их динамических режимов и т.д. Также в тексте первых трех глав не приведено обоснование выбранной топологии связей. В первой главе, это, например, случайное экспоненциальное распределение связей. На мой взгляд, описание сетевых моделей следовало бы расширить.

3. В моделях краткосрочной памяти в первых двух главах использовались только пирамидные возбуждающие интернейроны, а в третьей главе в модели появились интернейроны и тормозные связи. Хотелось бы понять, какой вклад дают интернейроны в функционировании этой модели, и почему они не использовались в первых двух моделях. Кроме того, осталось неясным,

почему астроциты взаимодействуют исключительно с пирамидальными нейронами и не оказывают воздействия на тормозные синаптические связи в нейронной сети?

4. Функция Хевисайда в диссертационном исследовании обозначается по-разному. Например, в уравнениях (1.10), (1.18), (1.19) она обозначается как θ , а в (1.23) – как I .

5. В главе 4 указано, что для интегрирования обыкновенных дифференциальных уравнений реализованных математических моделей нейрон-астроцитарных сетей использовался метод Эйлера с фиксированным шагом интегрирования. В качестве пожелания, для увеличения скорости вычислений, хотелось бы посоветовать использовать более быстрые численные схемы интегрирования.

Все приведенные замечания носят рекомендательный характер и не снижают общую высокую оценку проделанной работы соискателем ученой степени.

С учетом всего вышесказанного, считаю, что представленная диссертационная работа полностью удовлетворяет всем требованиям пп. 9-11, 13-14 действующего «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в редакции от 26.10.2023), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Цыбина Юлия Александровна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата физико-математических наук по специальностям 1.5.2 - Биофизика и 1.2.2 - Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Официальный оппонент

Кандидат физико-математических наук
(01.04.03 - Радиофизика),
ведущий научный сотрудник
Института когнитивных нейронаук,
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет
«Высшая школа экономики»»,
г. Москва

«07» 08 2024 г.

Захаров Денис Геннадьевич

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»

101100, г. Москва, Кривоколенный пер., д. 3.

Телефон: + 7 495 772-95-90 * 22-370; электронная почта: dgzakharov@hse.ru

Согласен на обработку персональных данных

Подпись Захарова Д.Г. заверяю

Подпись заверяю



СПЕЦИАЛИСТ ПО ПЕРСОНАЛУ

МАЛЫШЕВА А.С.