



ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО - БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР МОЗГА И НЕЙРОТЕХНОЛОГИЙ»
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО - БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА
(ФГБУ «ФЦМН» ФМБА РОССИИ)

ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, Москва, 117513, тел.: 8 (800) 505-09-76, e-mail: info@fscps.ru, fcmn@fmbamail.ru
ОКПО 31574002 ОГРН 1187746642302 ИНН 7728434750 КПП 772801001

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

на диссертационную работу **Симоновой Натальи Александровны** «**Особенности формирования гетеросинаптической пластичности в нейронах неокортекса и гиппокампа**», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «**Физиология человека и животных**», 1.5.5

Актуальность темы исследования

Одним из механизмов, обеспечивающих возможность модификации нейронных сетей, является синаптическая пластичность - изменение эффективности синаптических связей между нейронами в результате их предыдущей активности. Ее возникновение показано в большинстве исследованных синапсов, а ее долговременные формы являются ключевыми для формирования следов памяти. В настоящее время большинство работ посвящено ассоциативной пластичности, базирующейся на принципе, изначально сформулированном Д. Хеббом: синапсы между синхронно разряжающимися нейронами потенцируются, а между несинхронно разряжающимися – депрессируются. Однако, теоретические исследования показывают, что принцип Хебба привносит в работу нейронной сети положительную обратную связь, в результате которой, при отсутствии других механизмов, сеть оказывается нестабильна. Оказывается, что потенцированные синапсы имеют большую вероятность в индукции спайков и, таким образом, склонны к дальнейшей потенциации, в то время как синапсы, подвергшиеся депрессии, будут стремиться к еще большей депрессии. В реальных сетях этим явлениям должны противодействовать стабилизирующие механизмы. Гетеросинаптическая пластичность - изменение эффективности синаптической передачи в неактивном синапсе в результате активности соседних синапсов или постсинаптического нейрона – является одним из таких механизмов. При индукции ее в результате тетанизации постсинаптического нейрона в возбуждающих синапсах коры оказывается, что направление гетеросинаптических изменений зависит от предыдущей истории активации синапса. Синапсы с высокой вероятностью выброса медиатора (сильные синапсы) имеют склонность к депрессии, в то

время как синапсы с низкой вероятностью выброса (слабые синапсы) с большей вероятностью будут потенцированы после внутриклеточной тетанизации. При добавлении гетеросинаптической пластичности в модель нейронной сети, она стабилизирует синаптические веса, не стирая полностью эффектов ассоциативной пластичности. Часть ее свойств и правил индукции, однако остается неизвестной. Например, существует ли разница в характеристиках гетеросинаптической пластичности в синапсах, расположенных на разном расстоянии от тела клетки. Имеет ли гетеросинаптическая пластичность в разных типах синапсов общие характеристики, и изменяются ли ее характеристики при созревании клетки. Эксперименты, проведенные в данной работе, посвящены поиску ответов на эти вопросы.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Н.А. Симоновой построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов, обсуждения результатов, заключения и выводов. Ее структура и содержания соответствуют требованиям ВАК. Диссертация содержит 18 рисунков и изложена грамотным академическим языком на 125 страницах машинописного текста. В главе «Введение» автор обосновывает актуальность проблемы исследования, его новизну и значимость. Формулирует цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» освещаются общие сведения об основных формах синаптической пластичности, возникающей как в возбуждающих, так и тормозных синапсах. Подробно описывается гетеросинаптическая пластичность и ее механизмы, а также развитие гранулярных клеток зубчатой фации, возникающих во взрослом возрасте, и закономерности пластичности в них.

В главе «Материалы и методы» автор описывает приготовление переживающих срезов неокортекса и гиппокампа, а также экспериментальную установку. Затем приводит протоколы экспериментов, разработанные для решения поставленных в исследовании задач.

Полученные данные описываются в главе «Результаты» в том же порядке, в каком описаны методологические подходы в предыдущем разделе. Первый блок посвящен особенностям гетеросинаптической пластичности возникающей в синапсах, расположенных на разном расстоянии от тела пирамидной клетки 2/3 слоя коры вдоль апикального дендрита. Автор показывает, что для проксимальных синапсов, в отличие от дистальных более характерна гетеросинаптическая потенциация. Во второй части главы

описывается гетеросинаптическая пластичность, возникающая в синапсах между пирамидными нейронами 5 и 2/3 слоев, в результате внутриклеточной тетанизации. Нейроны 2/3 слоя стимулировались с применением оптогенетических методов, что позволило тестировать большое количество входов на пирамиду 5 слоя. При этом, гетеросинаптическая пластичность в них подчинялась ранее известным закономерностям, однако не было выявлено активации не активных до тетанизации, «молчащих» синапсов. В третьей части главы описана гетеросинаптическая пластичность в зрелых и созревающих клетках зубчатой фасции гиппокампа и показано, что ее свойства изменяются при созревании гранулярных клеток.

В главе «Обсуждение результатов» автор сопоставляет полученные данные с данными литературы, выделяется впервые полученные в рамках своего исследования данные их значение в рамках существующих теорий.

В «Заключении» автор обобщает результаты и делает предположение о значимости полученных данных для понимания механизмов пластичности и их связи с процессами формирования памяти и забывания.

Диссертация завершается выводами, которые полностью обоснованы полученными данными и соответствуют поставленным задачам.

Новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

В работе Н.А. Симоновой были получены данные об особенностях индукции гетеросинаптической пластичности в синапсах неокортекса и гиппокампа. Были показаны различия в направленности неассоциативной пластичности в синапсах пирамидных клеток 2/3 слоя неокортекса в зависимости от их расположения на апикальном дендрите. Для проксимальных синапсов преобладала гетеросинаптическая потенциация, тогда как для дистальных была более характерна депрессия. При индукции долговременной неассоциативной пластичности в результате тетанизации постсинаптического нейрона не происходит активации «молчащих» синапсов, что было показано для входов на пирамидный нейрон 5 слоя неокортекса от пирамид 2/3 слоя.

В исследовании было показано, что ГАМК-ергические входы, приходящие как на незрелые, так и на зрелые гранулярные клетки в зубчатой извилине гиппокампа пластичны, гетеросинаптическая пластичность в этих входах может быть индуцирована постсинаптическими спайками без пресинаптической активации. Свойства гетеросинаптической пластичности, вызываемой внутриклеточной тетанизацией в этих входах меняются, по мере созревания клетки.

Значимость полученных автором результатов для науки и производства

Полученные в диссертации данные об особенностях проявления гетеросинаптической пластичности в синапсах неокортекса и гиппокампа позволяют дополнить существующие представления о неассоциативной пластичности и функционировании нейронных сетей. Они могут быть использованы для улучшения работы моделей нервной системы, а также для создания нейроморфного искусственного интеллекта. Также, полученные данные могут быть использованы для создания и корректировки учебных курсов для студентов высших учебных заведений.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов обеспечивается продуманным дизайном всего исследования и схем экспериментов, достаточным размером выборок и адекватным применением статистических методов.

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации

Содержание реферата полностью соответствует содержанию диссертации.

Замечания по работе

Методы:

В экспериментах, описанных в главе 2.2.1 «Протокол эксперимента «Гетеросинаптическая пластичность «дальних» и «ближних» входов клетки»» не применялись блокаторы ГАМК рецепторов. Однако, недостаток внеклеточной электрической стимуляции в том, что невозможно гарантированно достичь активации только глутаматергических входов. С учетом того, что использовался внутриклеточный раствор с высоким содержанием ионов Cl^- , законно предположить, что в большинстве случаев вызванный постсинаптический ответ содержал в себе деполяризующую ГАМК компоненту. Существует ли рациональное объяснение выбора данного протокола стимуляции?

Результаты:

Глава «Гетеросинаптическая пластичность «дальних» и «ближних» входов клетки»

- К сожалению, отсутствуют данные по средним значениям ДВП и ДВД.

Глава "Оптогенетический подход к исследованию гетеросинаптической пластичности"

- Насколько селективно экспрессируется каналородопсин-2 в возбуждающих нейронах? Проводилась ли иммуноцитохимическая оценка экспрессии?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертационная работа Симоновой Натальи Александровны «Особенности формирования гетеросинаптической пластичности в нейронах неокортекса и гиппокампа», по актуальности, содержанию, объему, научной новизне, теоретической и практической ценности, использованным методам исследования, полученным результатам и их достоверности, обоснованности выводов, научно-практическим рекомендациям полностью соответствует всем требованиям пп. 9, 10 и 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016 №336, с поправками от 01.10.2018г. №1169) и отвечает требованиям ВАК при Минобрнауки РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Симонова Наталья Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных (биологические науки).

Заведующий лабораторией электрофизиологии
Научно-производственного комплекса
ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России,
кандидат биологических наук



А.В. Розов

