

Отзыв

официального оппонента на диссертацию Агрба Екатерины Александровны «Селективные свойства нейронных сетей первичных культур гиппокампа при низкочастотной электрической стимуляции», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология

Диссертация Агрба Е.А. посвящена актуальной проблеме современной нейробиологии, а именно, вопросу о передаче и обработке информации в нейронных сетях. Работа проведена на культуре диссоциированных клеток мозга эмбрионов мыши, выращенной на мультиэлектродной матрице. Такой подход используется сегодня во многих лабораториях мира и доказал свою эффективность. Несмотря на пристальное внимание ученых всего мира к работе нейронных сетей, многие вопросы их функционирования остаются не изученными. Одним из таких вопросов является способность нейронов различать сигналы, приходящие от стимулирующих электродов, локализованных в разных областях матрицы. Вопросу особенностей селективных ответов нейронных сетей и их изменений в процессе развития первичной культуры гиппокампа *in vitro* и посвящена настоящая диссертация.

Диссертация занимает 122 страницы машинописного текста, имеет традиционную структуру, написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 28 рисунками, имеет мало опечаток. Список цитированной литературы содержит 185 наименований. В 1-ой главе представлен обзор литературы, относящейся к изучаемому вопросу. Обзор занимает 30 страниц и в нем полно и грамотно освещено состояние вопроса в мировой литературе, касающегося развития культур диссоциированных клеток гиппокампа, особенности пачечной активности этих культур, паттерна импульсной активности, использования мультиэлектродных матриц, видов нейронных сетей и механизмов пластичности в нейронных сетях. По литературному обзору можно сделать два мелких замечания. Первое замечание касается отсутствия упоминания об увеличении АМПА-рецепторов в постсинаптической мембране, как основного механизма длительной потенциации в гиппокампе. Второе замечание состоит в недостаточном цитировании свежих публикаций, датированных последними пятью годами. Из 185 цитированных публикаций только 20 из них (менее 11%) датированы последними пятью годами.

Вторая глава диссертации посвящена описанию методов исследования. Работа проведена с использованием целого комплекса передовых методов современной нейробиологии, таких, как длительное культивирование дифференцированных клеток гиппокампа эмбрионов мыши на мультиэлектродной матрице, стимуляцию и

многоканальную регистрацию активности нейронных сетей, микроскопию в светлом поле, иммуноцитохимическое фенотипирование клеточного состава культуры клеток, фармакологический анализ вызванной сетевой пачки импульсов, математический анализ биоэлектрической активности нейронных сетей. Следует особо отметить, что методика с использованием мультиэлектродной матрицы в России в электрофизиологических экспериментах была впервые применена в лабораториях Нижнего Новгорода и немалая заслуга в этом принадлежит автору работы Агрба Е. А. и руководителю работы проф. Мухиной И. В. Матрица содержит 64 электрода, которые могут быть как регистрирующими, так и стимулирующими и с помощью которых производится многоканальная внеклеточная запись спонтанной и вызванной импульсной активности нейронов, близлежащих к данному электроду. Показано, что на матрице площадью 1 мм^2 находятся примерно 500 нейронов, образующих сложную сеть. С помощью указанных методов автору удалось получить новые ценные данные о селективных свойствах нейронных сетей при низкочастотной стимуляции.

Результаты исследования и их обсуждение представлены в 3-ей главе диссертации. Здесь описано: 1) формирование нейронной сети в культуре диссоциированных клеток гиппокампа мыши; 2) спонтанная электрическая активность нейронной сети; 3) вызванная медленной стимуляцией электрическая активность нейронной сети; 4) характеристика селективных свойств нейронов при электрической стимуляции. Главным достижением работы можно считать обнаруженное автором свойство групп нейронов локальной сети различать сигналы, поступившие от разных стимулирующих электродов. Это свойство, названное автором селективностью, проявляется в особенностях вызванного ответа, регистрируемого на отдельных электродах. Автор выбирает два основных параметра для оценки этих особенностей: 1) время возникновения первых синаптически вызванных спайков в пачке после стимула, 2) количество спайков в вызванной сетевой пачке. В работе показано, что ответы, регистрируемые примерно на 30% электродах на матрице, различаются хотя бы по одному из этих параметров в течение 1-3 дней после начала стимуляции. В настоящей работе автор не анализирует такой важный параметр вызванного ответа, как распределение спайков внутри пачки, который называют также «паттерном» или «мотивом» и который можно уподобить товарному штрих-коду. Можно надеяться, что анализу этого параметра автор уделит внимание в своих будущих работах. По оформлению 3-ей главы можно сделать два мелких замечания. Первое замечание касается названия первого из анализируемых параметров, а именно, времени возникновения первых синаптически вызванных спайков в пачке после стимула. Этот показатель следовало бы назвать короче, а именно, латентный период ответа. Второе

замечание касается оформления рисунков 24 и 25. Эти рисунки трудны для восприятия. На каждом из них помещено по 18 схем матриц, и на каждой матрице – по 64 электрода, отмеченные разными символами. При этом селективность для 2-х стимулов (Рис. 24) и селективность для 3-х стимулов (Рис. 25) помечена одними и теми же символами (синие звезды). На мой взгляд, во избежание путаницы, электроды с разной селективностью лучше было пометить на рисунках разными символами.

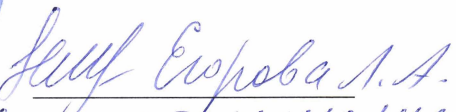
Высказанные замечания, однако, не являются принципиальными и не снижают высокой оценки работы. Результаты работы имеют высокую теоретическую и практическую значимость. Результаты, связанные с выявлением селективности нейронов в простейшей сети, позволят разработать новые модели искусственных нейронных сетей, что, в свою очередь, поможет созданию нейрогибридных технологий управления нейронными сетями мозга. Высокий уровень работы подтверждается пятью публикациями в авторитетных журналах, в том числе и международном журнале (Frontiers in Computational Neuroscience, импакт-фактор 2,1), а также многочисленными докладами на международных и отечественных конференциях (30 тезисов).

В заключение следует отметить, что по объему выполненной работы, актуальности, научной новизне основных положений, целостности, законченности, практической значимости и публикациям диссертационная работа «Селективные свойства нейронных сетей первичных культур гиппокампа при низкочастотной электрической стимуляции» полностью соответствует требованиям пункта 9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 №842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор – Агрба Екатерина Александровна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Ведущий научный сотрудник
Лаборатории функциональной синаптологии
отдела исследований мозга федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Научный центр неврологии»,
г. Москва, пер. Обуха д.5.
тел. +7 909 642-77-58,
e-mail: synaptology@mail.ru
доктор биологических наук
Солнцева Елена Ивановна

Подпись ведущего научного сотрудника
Солнцевой Е.И. заверяю.
Ученый секретарь




29.07.2018

ведущий специалист
по управлению персоналом