

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию **Пигаревой Яны Игоревны**
«Закономерности межсетевого взаимодействия в нейрофизиологической
модели однонаправленно связанных нейронных сетей *in vitro*»,
представленную в диссертационный совет на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 — «Физиология
человека и животных»

Актуальность работы

Диссертационная работа посвящена исследованию принципов функционирования нейронных сетей, что является одной из важных задач современной нейрофизиологии. Несмотря на огромный интерес к проблеме в научном сообществе к настоящему времени мало известно о том, каким образом нейронными сетями реализуется функция обработки информации на клеточном уровне. Известно, что нейронные сети головного мозга обладают свойством модульности. Оно выражается в формировании топологии гиперсети, включающей последовательно связанные подсети, внутренняя связность которых значительно выше, чем связность между подсетями. В связи со сложностью экспериментального доступа к нейронным сетям головного мозга для изучения их функций на клеточном уровне используют упрощённые экспериментальные модели, такие, как культуры нейрональных клеток *in vitro*. Однако, в культуре диссоциированных нервных клеток со случайно сформированными связями сложно выделить подсети (модули), выявить пути распространения сигнала и изучить взаимодействие нескольких нейронных подсетей. В диссертационной работе Пигаревой Я.И. представлен новый подход для формирования сложных нейронных сетей *in vitro* со структурой, обеспечивающей свойства модульности и направленного распространения активности. На разработанной с помощью данного подхода нейрофизиологической модели однонаправленно связанных нейронных сетей *in vitro* определены критерии морфофункциональной связности нейронных подсетей, исследовано влияние активности нейронов в модулях на возникновение эффективной межмодульной связи, изучен механизм подстройки нейронов к условиям постоянно поступающей активности. Определение механизмов эффективной связности в сложных модульных нейронных сетях расширяет понимание физиологических принципов обработки информации в нейронных сетях мозга. Таким образом, **актуальность работы не вызывает сомнений.**

Тема диссертации полностью соответствует паспорту заявленной научной специальности 1.5.5. — Физиология человека и животных. Диссертационная работа по поставленным задачам и проведенным исследованиям соответствует пунктам 6 и 12 специальности 1.5.5.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Сформулированные в диссертации научные положения и выводы основаны на большом объеме результатов, полученных современными методами, полном обсуждении полученных результатов и сопоставлению их с

литературными данными. Выводы, сформированные в диссертации, соответствуют положениям, выносимым на защиту и отражают основные результаты, полученные в диссертации.

Научная новизна полученных результатов.

В работе представлена новая *in vitro* модель однонаправленно связанных нейронных сетей, разработаны принципы построения направленной синаптической связи между нейронными сетями *in vitro*, описаны новые критерии для определения направленности и эффективности этой связи. Выявлено наличие влияния активности нейронов внутри модулей на формирование надежной связи между модулями в сложной нейронной гиперсети. Изучен и объяснен механизм адаптации нейронов в принимающем сигналы модуле к постоянной активности, поступающей из другого модуля. Таким образом, полученные в диссертации результаты отличаются значительной научной новизной.

Значимость для науки и практики полученных результатов

С научно-практической точки зрения, разработанные критерии направленности межсетевой связи и эффективности межсетевого функционального взаимодействия могут использоваться в качестве индикатора изменения морфологического и функционального состояния нейронных сетей при различных воздействиях; например, в работах по доклиническому тестированию фармакологических препаратов.

Научно-теоретическая значимость диссертационной работы определяется возможностью использования полученных результатов для изучения физиологических механизмов обработки информации мозгом на сетевом уровне.

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации. Апробация работы.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. Результаты диссертационной работы были представлены на 9 международных конференциях и школах.

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ: 3 статьи в рецензируемых журналах, в том числе 1, входящая в перечень изданий, рекомендованных ВАК для защиты диссертационных работ и 2 в уважаемых научных журналах, индексируемых Scopus и приравненных к журналам списка рекомендованных ВАК работ. Также опубликованы 9 тезисов в сборниках докладов научных конференций и 1 патент на изобретение.

Оценка содержания диссертации

Диссертация содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследований и обсуждение, заключение, выводы, список процитированной литературы. Работа изложена на 152 страницах, содержит 45 рисунков. Список литературы состоит из 169 источников.

Во введении обосновывается актуальность, новизна и научная значимость проводимых исследований, теоретико-практическая значимость диссертационной работы. Сформулирована цель исследования, которая заключается в выявлении закономерностей распространения спонтанной сетевой биоэлектрической активности и ее обработки в нейрофизиологической модели однонаправленно связанных нейронных сетей *in vitro*. Сформулированы задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обзор литературы, где автор детально описывает известные экспериментальные модели для изучения функциональных характеристик нейронных сетей *in vitro*, выделяя современные нейроинженерные подходы для создания модульных нейронных сетей с направленными связями. Представлена информация об известных к настоящему времени функциональных свойствах модульных нейронных сетей, выявленных в экспериментах *in vitro* на основе анализа спонтанной активности нейронов.

Во второй главе автор подробно излагает методологические подходы, применяемые для культивирования нейрональных клеток и создания модульной нейронной сети с направленными межмодульными связями *in vitro*. Описываются методы регистрации спонтанной активности нейрональной культуры и ее обработки, фармакологического подавления этой активности, а так же метод иммуноцитохимического окрашивания нейрональных культур.

В третьей главе автор приводит детальный анализ навигации роста аксонов в микроструктурах для определения оптимальных параметров, обеспечивающих функцию направленного роста аксонов между нейронными подсетями. Проводится оценка временно-частотных характеристик биоэлектрической активности модульной нейронной сети с направленными связями, изучено их влияние на функциональную межсетевую связность. Для выяснения нейрофизиологических механизмов длительного функционального межсетевого взаимодействия исследовано соотношение нейронов, глии, и плотности синапсов в модульной нейронной сети, для чего использован фармакологический подход с введением блокаторов глутаматных рецепторов.

Работа завершается структурированным заключением, с последующей формулировкой 4 выводов, соответствующих поставленным задачам.

Диссертация и автореферат написаны ясным и понятным языком, имеют четкую структуру, материал изложен логично. Автор владеет и корректно пользуется современной терминологией в предметной области.

Цели и задачи исследования, поставленные автором, были достигнуты в полной мере.

К тексту диссертации у меня имеется несколько вопросов и замечаний:

1. Основное замечание касается точности представления статистической информации. На странице 96 при обсуждении процента импульсов, распространяющихся в прямом и обратном направлениях, указано: "На 25 день развития оно составило $35,7 \pm 13\%$, в то время как в обратном направлении процент распространяющихся импульсов был равен $4,8 \pm$

8%.” Очевидно, что и для медианного значения и для характеристики ее разброса следовало бы использовать одинаковую точность. Вообще в работе следовало бы обсудить и обосновать точность представления статистических данных. В тексте диссертации относительные изменения характеристик в основном выражены целым числом процентов, достаточна ли такая точность для оценки изменений различных анализируемых в работе параметров?

2. В тексте автореферата и диссертации указано: “По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 3 статьи в рецензируемых изданиях (Web of Science, Scopus), в том числе 1 входящая в перечень ВАК.” Корректнее было бы явно дополнить, что две другие работы приравниваются к изданиям, входящим в перечень рекомендованных ВАК журналов, так как являются известными и уважаемыми международными изданиями, индексируемыми в наукометрических системах Web of Science и Scopus, относясь по версии Scopus к категории Q2.
3. Замечания к иллюстрациям:
 - На рисунке 3 полезно было бы указать масштаб микрофотографии
 - Не указано, что обозначают кресты красного цвета на рисунках 33Б, 34, 39, 45. Отмечены нетипичные значения, значительно отклонившиеся от медианы? Эти нетипичные значения исключены при анализе статистической значимости?
4. В формулах 3-5 символ “*”, как понятно из контекста, используется в качестве оператора умножения. Однако этот символ, традиционно используемый в программировании в качестве оператора умножения, в математике используется в качестве оператора свертки. Уместно было бы заменить “*” в формулах на другой символ, обозначающий операцию умножения: косой крест или точку.
5. Диссертация содержит некоторое количество опечаток, пунктуационных ошибок и примеров неудачного форматирования, например:
 - Рисунки 1 и 4 представлены на одной странице, а подрисовочная подпись на следующей.
 - Стр. 60 “Кросскорреляционная функция ($C_{i,j}(\tau)$) рассчитывалась как отношение количества импульсов...” перед “как” пропущена запятая.
 - В тексте диссертации десятичные разделители используются неединообразно, например, и точки и запятые используются в качестве десятичных разделителей в пределах одной страницы 94.

Однако перечисленные замечания носят, в основном, косметический характер и не снижают очень хорошего общего впечатления от диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Пигаревой Яны Игоревны является законченным самостоятельным научно-квалификационным трудом на актуальную тему. Представленные в работе результаты неоднократно представлялись на международных и всероссийских конференциях и опубликованы в 13 печатных работах.

Представленная диссертационная работа на тему «Закономерности

межсетевого взаимодействия в нейрофизиологической модели односторонне связанных нейронных сетей *in vitro*» полностью удовлетворяет критериям, установленным пунктами 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, а ее автор, Пигарева Яна Игоревна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 — Физиология человека и животных.

Официальный оппонент:



Караваев Анатолий Сергеевич

28.02.2025

профессор, доктор физико-математических наук по специальности 05.13.18 - математическое моделирование, численные методы и комплексы программ, заведующий кафедрой динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112А, VIII корпус СГУ, аудитория 114

Тел. +78452524689

E-mail: karavaevas@gmail.com

Подпись официального оппонента, Караваева Анатолия Сергеевича, профессора, доктора физико-математических наук по специальности 05.13.18 - математическое моделирование, численные методы и комплексы программ, заведующего кафедрой динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» заверяю.

Ученый секретарь
Учёного совета СГУ,
к.п.н.



28.02.2025



Семенова В.Г.