

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.340.06, СОЗДАННОГО  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ НИЖЕГОРОДСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ЛОБАЧЕВСКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 03.04.2025 г. № 5

О присуждении Пигаревой Яны Игоревне, гражданке России, ученой степени кандидата биологических наук.

**Диссертация** «Закономерности межсетевого взаимодействия в нейрофизиологической модели однонаправленно связанных нейронных сетей *in vitro*» по специальности 1.5.5. — физиология человека и животных принята к защите 30.01.2025 г., протокол № 2, диссертационным советом 24.2.340.06, созданным на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, приказ Минобрнауки РФ от 14 октября 2016 года № 1256/нк).

**Соискатель**, Пигарева Яна Игоревна, 10.09.1986 года рождения, в 2008 году окончила специалитет радиофизического факультета государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (ННГУ) с присуждением квалификации радиоп физик по специальности «Радиофизика и электроника», в 2019 г. окончила аспирантуру ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского» по направлению подготовки «06.06.01 – Биологические науки». Диплом об образовании № 105204 0036124, регистрационный номер 18/37-125 выдан 27 сентября 2019 года ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского». Сдала кандидатские экзамены по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных (биологические науки). Справка о сдаче кандидатских экзаменов №074/А от 04.12.2024 г. выдана ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского».

В период подготовки диссертации соискатель Я.И. Пигарева работала с 2016 по 2017 годы в должности младшего научного сотрудника в лаборатории разработки

интеллектуальных биомехатронных технологий Центра Трансляционных технологий ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», с 2021 по 2023 годы и в лаборатории нейроинженерии Научно-исследовательского института Нейронаук ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», с 2023 по 2024 годы - в должности научного сотрудника лаборатории нейроинженерии НИИ Нейронаук ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», с марта 2025 года – инженером научно-исследовательской лаборатории стохастических мультистабильных систем научно-образовательного центра "Физика твердотельных наноструктур" отдела фундаментальных и прикладных исследований ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского».

Диссертация Пигаревой Яны Игоревны «Закономерности межсетевое взаимодействия в нейрофизиологической модели однонаправленно связанных нейронных сетей *in vitro*» выполнена на базе кафедры нейротехнологий Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», и была рекомендована к защите на расширенном заседании кафедры нейротехнологий 03.10.2024 г.

Научный руководитель – **Мухина Ирина Васильевна** – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России).

#### **Официальные оппоненты:**

**Салмина Алла Борисовна** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник и заведующий лабораторией нейробиологии и тканевой инженерии, заместитель директора Института мозга федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (ФГБНУ «Научный центр неврологии»).

**Караваев Анатолий Сергеевич** – д.ф.-м.н., профессор, заведующий кафедрой динамического моделирования и биомедицинской инженерии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» (ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»).

дали положительные отзывы на диссертацию.

В положительном отзыве официального оппонента д.м.н., **Салминой Аллы Борисовны**, отмечается, что диссертационная работа Я. И. Пигаревой посвящена одной из наиболее актуальных тем физиологии центральной нервной системы - изучению

механизмов взаимодействия нейронных сетей мозга. К наиболее интересным и отличающимся существенной новизной научным результатам работы можно отнести следующие: а) разработка конфигурации микроканалов микрофлюидного чипа (мульти сегментарный асимметричный тип) для обеспечения направленного роста аксонов нейронов *in vitro* и выявление особенностей роста аксонов в таких микроканалах (с наличием сегментов-«ловушек»); б) оценка функциональной компетентности сформированных синаптических контактов между локальными сетями *in vitro*, в том числе при исходно высоком количестве сопряженных сетей; в) влияние спонтанной активности нейронных сетей на эффективность их взаимодействия; г) вовлеченность ГАМКергической сигнализации в регуляцию межсетевое взаимодействие.

Все положения и выводы диссертационной работы сформулированы на основе полученных результатов и отвечают поставленным задачам. Результаты исследований представлены на 9 международных конференциях и школах. Таким образом, диссертация Я.И. Пигаревой производит позитивное и целостное впечатление, однако при знакомстве с работой возникли следующие замечания и комментарии:

1. Удивляет отсутствие практических рекомендаций в заключительной части работы, которые могли бы быть легко сформулированы, в том числе с учетом большого блока выполненных работ по поиску оптимальной микроархитектуры чипа.

2. В тексте встречаются единичные грамматические и пунктуационные ошибки. Некоторые подписи к рисункам (например, рис. 9) избыточно подробные и детализированные.

3. Отдельные утверждения автора, например, «построение коры мозга и мозжечка происходит при участии радиальной глии, выступающей в качестве опоры для перемещения нейронов» (с. 68) носят весьма спорный характер (вероятно, в силу некорректной стилистики).

4. Глава «Заключение» могла бы быть дополнена резюмирующей схемой или рисунком, иллюстрирующим выявленные автором закономерности формирования, развития и взаимодействия нейронных сетей в использованной модели *in vitro*.

Однако все указанные замечания относятся в большей степени к оформлению работы и не влияют на сугубо положительное впечатление от диссертации.

В порядке научной дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. Насколько возможно, по мнению автора, экстраполировать полученные результаты на условия *in vivo*, в том числе в развивающемся или стареющем головном мозге?

2. Почему в своих исследованиях автор не использовал возможность микрофлюидных технологий для создания градиента концентрации гуморальных регуляторных факторов, влияющих на нейритогенез?

3. Каков личный вклад автора в разработку дизайна и изготовление чипов, использованных в работе?

4. Насколько может быть значим, по мнению автора, вклад клеток глиальной природы в модификацию выявленных механизмов формирования и взаимодействия нейронных сетей?

Диссертация Я.И. Пигаревой является завершенной научно- квалификационной работой и соответствует паспорту научной специальности 1.5.5. - «Физиология человека и животных», в частности, п. 2 (молекулярная и интегративная организация физиологических функций), п. 6 (системная организация физиологических функций на уровне клеток, тканей, органов и целого организма), п. 8 (физиологические основы высшей нервной деятельности у животных и психической деятельности человека), п. 12 (разработка новых методов исследований функций животных и человека).

Диссертация Я.И. Пигаревой полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. — физиология человека и животных.

В положительном отзыве официального оппонента д.ф.-м.н., **Караваева Анатолия Сергеевича**, отмечается, что диссертационная работа Я.И. Пигаревой посвящена исследованию принципов функционирования нейронных сетей, что является одной из важных задач современной нейрофизиологии. Сформулированные в диссертации научные положения и выводы основаны на большом объеме результатов, полученных современными методами, полном обсуждении полученных результатов и сравнению их с литературными данными. Выводы, сформированные в диссертации, соответствуют положениям, выносимым на защиту, и отражают основные результаты, полученные в диссертации. 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. Подтверждается наличие высокого уровня научных публикаций диссертанта, в том числе опубликованных в журнале, входящем в перечень изданий, рекомендованных ВАК для защиты диссертационных работ и в научных журналах, индексируемых Scopus. Диссертация прошла апробацию в ходе представления диссертантом докладов на 9 международных конференциях и школах.

К тексту диссертации 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 ± 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.

Диссертационная работа Я.И. Пигаревой 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 заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 — физиология человека и животных.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, в своем положительном отзыве, подписанном д.б.н., генеральным

директором Белоусовым Всеволодом Вадимовичем; к.б.н., научным сотрудником лаборатории нейротехнологий Научно-Производственного Комплекса Носовым Георгием Андреевичем и утвержденном генеральным директором ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, д.б.н., членом-корреспондентом РАН Белоусовым Всеволодом Вадимовичем, указывает, что диссертационная работа Я.И. Пигаревой посвящена разработке новых *in vitro* моделей односторонне связанных нейронных сетей и выявлению закономерностей распространения спонтанной сетевой биоэлектрической активности в них.

В данной работе автор детально рассматривает актуальную тему закономерностей межсетевых взаимодействий нейронов в модульной сети *in vitro*, а также проводит исследование нейрофизиологических механизмов, связанных с данным взаимодействием. Работа способствует углублению знаний в области разработки модульных сетей *in vitro* с направленными межмодульными связями, а также может быть подспорьем для дальнейших исследований в области фундаментальной физиологии, демонстрируя сложные механизмы адаптации нейронной сети к постоянной входящей активности от другой сети.

Достоверность полученных научных результатов подтверждается надежностью используемых экспериментальных методов и воспроизводимостью экспериментальных данных, а также качественным и количественным соответствием теоретическим выводам и обоснованиям. Основные результаты исследования были апробированы на девяти международных конференциях, тематика которых соответствует диссертационному исследованию. Это подчеркивает актуальность и значимость работы для научного сообщества. По результатам проведенного исследования опубликованы три статьи в рецензируемых научных изданиях, что свидетельствует о высоком качестве проведенного исследования и его значимости для дальнейшего развития области нейрофизиологии и смежных дисциплин. Таким образом, работа не только расширяет существующие знания о межсетевом взаимодействии, но и открывает новые горизонты для будущих исследований в этой области.

Следует отметить подробность, с которой автор описывает и протоколирует эксперименты, что, несомненно, позволит воспроизвести их в других лабораториях. Однако при ознакомлении с работой возникает ряд вопросов, которые следует адресовать автору.

1. При фармакологическом воздействии препаратов на нейроны в одной из камер микрофлюидного чипа априорно считается, что субстанция не поступает в другую и не оказывает воздействия на нейроны в ней. Не рассматривает ли автор возможность диффузии вещества по тем же микрофлюидным каналам?
2. В пункте 3.1.2. автор описывает соотношение возбуждающих и тормозных синапсов в микрофлюидных камерах как 7,5 к 1, что отличается от соотношения в гиппокампе и других отделах ЦНС. Возникает вопрос: в чем причина такого распределения, насколько отличается такое распределение от распределения,

наблюдаемого в самих камерах «источнике» и «приемнике»? Влияет ли такое распределение на характер паттернов, которые затем генерируются в модульных сетях?

3. В продолжении предыдущего вопроса, хочется предложить автору также проанализировать изменение соотношения vGAT- и vGlut-положительных нейронов в самих камерах микрофлюидного устройства на генерируемые паттерны электрической активности.

4. Поскольку работа относится к области физиологии, хотелось бы глубже оценить сходства и отличия формируемых модульных сетей с теми модульными сетями, которые присутствуют в ЦНС. В частности, выносимый на защиту тезис об уменьшении плотности тормозных синапсов в сети-приемнике по сравнению с сетью-источником выглядит контринтуитивно в свете функционирования модульных сетей в ЦНС.

На основании вышесказанного можно заключить, что диссертация Я.И. Пигаревой «Закономерности межсетевое взаимодействия в нейрофизиологической модели однонаправленно 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 наук по специальности 1.5.5 — физиология человека и животных.

**Соискатель** имеет 13 опубликованных научных работ по теме диссертации: 3 статьи в рецензируемых изданиях, индексируемых аналитическими базами Scopus и Web of Science, в том числе 1 относящаяся к перечню изданий, рекомендованных ВАК для защиты диссертационных работ, 9 тезисов в сборниках докладов научных конференций, 1 патент на изобретение.

Опубликованные работы посвящены исследованиям навигации аксонов *in vitro*, разработке экспериментальных моделей направленно связанных нейронных сетей *in vitro*, исследованиям распространения спонтанной и вызванной активности в нейронных сетях *in vitro*, принципов формирования и эффективности межмодульных связей в модульных сетях *in vitro*. Опубликованные работы в полной мере отражают результаты диссертационного исследования.

Недостовверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, в диссертации Я.И. Пигаревой отсутствуют.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации.

1. Gladkov, A. Investigating Mechanisms of Axon Navigation Using Microfluidic Methods / A. Gladkov, Y. Pigareva, O. Antipova, V. Kolpakov, V. Tarabykin, A. Pimashkin // OM&P. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 1-6.

2. Shimba, K. Functional Scaffolding for Brain Implants: Engineered Neuronal Network by Microfabrication and iPSC Technology / K. Shimba, C. Chang, T. Asahina, F. Moriya, K. Kotani, Y. Jimbo, A. Gladkov, O. Antipova, Y. Pigareva, V.N. Kolpakov, I.

Mukhina, V.B. Kazantsev and A. Pimashkin // *Frontiers in neuroscience*. – 2019. – Vol. 13. – P. 890.

3. Pigareva, Y. Experimental Platform to Study Spiking Pattern Propagation in Modular Networks In Vitro / Y. Pigareva, A. Gladkov, V. Kolpakov, I. Mukhina, A. Bukatin, V.B. Kazantsev, A. Pimashkin // *Brain Sci*. – 2021. – Vol. 11– P. 717.

**На диссертацию и автореферат поступило 5 отзывов, все положительные.** В отзывах указывается, что представляемая работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем, по своей новизне и актуальности имеет большое научное и практическое значение, соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии. Отзывы получены из:

1. Федерального государственного бюджетного учреждения “Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины” от д.б.н., г.н.с., зав. лабораторией экспериментальных моделей нейропсихиатрических нарушений **Амстиславской Тамары Геннадьевны**. В отзыве отмечается, что в ходе данной работы получены такие новые результаты как выявленные морфофункциональные особенности навигации аксонов, что дало возможность смоделировать направленную связь между двумя нейронными сетями *in vitro*. Замечаний и вопросов не возникло. По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Я.И. Пигаревой «Закономерности межсетевое взаимодействия в нейрофизиологической модели однонаправленно связанных нейронных сетей *in vitro*» полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённому Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.5 — физиология человека и животных.

2. Института перспективных исследований мозга федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», от д.м.н., профессора, академика РАН, директора **Анохина Константина Владимировича**. В отзыве отмечается, что работа выполнена на современном исследовательском уровне с использованием взаимодополняющих методов, что позволило автору получить результаты, обладающие несомненной новизной и научной ценностью. Выводы и положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют полученным результатам и свидетельствуют о достижении цели и решении поставленных задач. Автореферат написан сжато, имеет чёткую структуру, информативен и хорошо проиллюстрирован. Судя по автореферату, диссертационная работа Я.И. Пигаревой полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённому Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, а ее автор заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.5 — физиология человека и животных.

3. Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», от д.б.н., ведущего научного сотрудника лаборатории клеточных механизмов нейропатологий **Бережнова Алексея Валерьевича**. В отзыве указывается, что результат работы может широко использоваться в изучении механизмов взаимодействия многослойных связанных нейронных сетей различных отделов мозга на клеточном уровне в норме и патологии. Выводы диссертационной работы сделаны на основе большого объёма фактического материала с применением грамотного статистического анализа, их обоснованность не вызывает сомнений. Список опубликованных работ свидетельствует об определяющем личном вкладе автора на всех этапах выполнения работы. На основании представленного автореферата диссертационная работа Я.И. Пигаревой «Закономерности межсетевое взаимодействие в нейрофизиологической модели однонаправленно связанных нейронных сетей *in vitro*» полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённому Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 16.10.2024), а ее автор несомненно заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.5 — физиология человека и животных.

4. Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова», от к.б.н., доцента, заместителя директора, зав. междисциплинарной лабораторией нейробиологии ИЭФБ РАН **Ким Киры Хаймуновны**. В отзыве содержатся следующие вопросы:

1. Какие ограничения в методах микрофлюидики и регистрации активности нейронов могут повлиять на интерпретацию результатов?
2. Как можно адаптировать разработанные методы для других типов нейронных сетей или тканей?

В отзыве также указывается, что по актуальности, новизне, научной и практической значимости, объёму исследований, глубине анализа диссертационная работа Я.И. Пигаревой «Закономерности межсетевое взаимодействие в нейрофизиологической модели однонаправленно связанных нейронных сетей *in vitro*» полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённому Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, а ее автор заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

5. Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет", от д.б.н., профессора, заведующего кафедрой физиологии человека и животных **Ситдиковой Гюзели Фаритовны**. В отзыве указывается, что приоритетными результатами работы являются новые данные о взаимосвязи паттерна собственной активности в связанных нейронных сетях и эффективности межсетевых взаимодействий, изменении

функционального паттерна спонтанной активности принимающей нейросети под постоянным воздействием нейросети, из которой поступает сигнал. Определен один из нейрофизиологических механизмов приспособления нейронной сети к постоянному воздействию активности другой нейронной сети, а именно, уменьшение количества тормозных ГАМК-эргических синапсов. Сформулированные по результатам работы выводы вполне обоснованы и соответствуют полученным данным. Диссертационная работа Я.И. Пигаревой «Закономерности межсетевого взаимодействия в нейрофизиологической модели однонаправленно связанных нейронных сетей *in vitro*» представляет собой завершённый научно-квалификационный труд, который полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённому Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.5 - физиология человека и животных.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их соответствием критериям требований, изложенных в пп. 22 и 24 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842: являются компетентными по заявленной в диссертации соискателя специальности, имеют профильные публикации по проблеме диссертационного исследования и способны объективно оценивать актуальность темы диссертации, а также достоверность, теоретическую значимость и научно-практическую ценность полученных в работе результатов (сведения о них размещены на официальном сайте ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»: <https://diss.unn.ru/1522>).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработан** экспериментальный метод *in vitro* для изучения нейрофизиологических механизмов обработки информации в модульных нейронных сетях, основанный на долговременном культивировании нескольких однонаправленно связанных локальных нейронных сетей в составе первичных культур клеток гиппокампа в микрофлюидном чипе, совмещенном с микроэлектродной матрицей, позволяющей регистрировать электрическую активность нейронов в составе отдельных нейронных сетей; коэффициент направленности связи между локальными нейронными сетями;

**предложен** оригинальный подход к формированию однонаправленной синаптической связи между нейронами локальных нейронных сетей, сформированный за счет особой формы связывающих сети микроканалов;

**доказано** наличие закономерностей в формировании 2 типов спонтанной активности в процессе развития модульной сети *in vitro* и характера связности между локальными сетями, наличие зависимости эффективного межсетевого взаимодействия от

присутствия в спонтанной активности нейросети-Источника кластера крупных сетевых пачек импульсов, наличие изменений в структуре связей в сети-Приемнике за счет снижения количества тормозных ГАМК-эргических синапсов вследствие длительного поступления спонтанных сигналов из нейросети-Источника;

**введены** критерии оценки направленного роста нейритов, обеспечивающих однонаправленность передачи сигналов между двумя локальными сетями.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**доказано** положение о влиянии внутрисетевой биоэлектрической активности на межсетевое взаимодействие однонаправленно связанных нейронных сетей, вносящие вклад в расширение представлений об формировании связей в модульных нейронных сетях головного мозга. Применительно к проблематике диссертации результативно использован разработанный в ходе работы коэффициент направленности связи;

**использован** комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе численных методов, экспериментальных методик культивирования первичных клеток гиппокампа эмбрионов мышей, регистрации внеклеточной биоэлектрической активности, иммуоцитохимического окрашивания, фармакологического воздействия, дополненные методами микрофлюидики и мягкой литографии;

**изложены** теоретические положения, существенно дополняющие современную базу знаний новыми научными сведениями в вопросе навигации нейритов *in vitro*, взаимодействия однонаправленно связанных нейронных сетей и происходящих в них преобразованиях на клеточно-сетевом и структурном уровнях;

**раскрыто** влияние внутрисетевой архитектуры сети на эффективность межсетевого взаимодействия в нейрофизиологической модели однонаправленно связанных нейронных сетей *in vitro*;

**изучены** изменения в функциональных и структурных связях нейронной сети, находящейся под постоянным воздействием активности от другой локальной сети.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

**разработаны и внедрены** для проведения исследований в лаборатории нейроинженерии асимметричная форма микрофлюидных каналов, обеспечивающая направленный рост аксонов, критерии направленного роста нейритов в микрофлюидных структурах, критерий создания однонаправленной морфофункциональной связи между локальными нейронными сетями. На микрофлюидные чипы с асимметричной формой каналов получен патент на изобретение. Сформулированные в диссертационной работе научные положения и выводы могут лечь в основу разработки новых и модификации имеющихся общих и специальных курсов для студентов, магистрантов и аспирантов биологических и медицинских специальностей в качестве лабораторного практикума;

**определены** пределы и перспективы практического использования предложенных подходов по изучению биоэлектрической активности модульных нейронных сетей *in vitro*.

Разработанная нейрофизиологическая модель модульной нейронной сети с направленными межмодульными связями может быть использована для изучения механизмов взаимодействия многослойных однонаправленно связанных нейронных сетей различных отделов мозга на клеточном уровне в норме и патологии;

**представлены** основные технические закономерности, которые следует учитывать при разработке микрофлюидных каналов для контроля навигации нейритов, исследованию биоэлектрической активности в модульных нейронных сетях *in vitro*.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

**для экспериментальных работ** использованы современные методы и технические средства для получения и обработки данных на основе компьютерных технологий, которые получены на сертифицированном оборудовании, аттестованные измерительные средства, показана воспроизводимость результатов исследований, выполненных по предложенным методикам;

**теория** работы построена в русле расширения существующей концепции о системном сетевом уровне понимания функционирования модульных нейронных сетей в головном мозге и *in vitro* моделях и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

**идея базируется** на анализе мировой практики и обобщении передового опыта о закономерностях навигации аксонов, механизмах взаимодействия нейронных сетей, особенностях функционирования нейронных сетей в процессе их развития;

**использованы** применительно к изучаемой проблематике диссертации стандартные базовые методы сбора и статистического анализа экспериментальных данных, сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

**установлено**, что результаты работы согласуются с данными других авторов, представленных в независимых источниках по исследуемой тематике, дополняют и расширяют их, объем исследования достаточен для получения детальной и объективной информации, необходимой для обоснования выводов;

**использованы** современные методики регистрации электрофизиологической активности, иммуоцитохимии, прижизненного мониторинга состояния клеток и их отростков, математического и статистического анализа полученных данных.

**Личный вклад соискателя состоит в** непосредственном участии в проведении работы на всех этапах её выполнения, включая разработку структуры микрофлюидных каналов, освоение новых методов анализа многоканальных данных электрофизиологической активности, методов культивирования нервных клеток в чипах с микроканалами, подготовку и выполнение экспериментальных исследований, проведение иммуоцитохимических исследований, сбор, обработку и интерпретацию полученных экспериментальных данных, их анализ и обсуждение, а также подготовку научных статей и представление результатов на конференциях.

Диссертация является целостным, законченным научным исследованием, охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается четкой логикой и соответствующей содержанию работы структурой исследования, формулировками цели работы и выводов на основании полученных результатов. Диссертация соответствует требованиям пунктов 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания:

1. По каким признакам разделяли тормозные и возбуждающие синапсы?
2. Что в разработанной модели модульной нейронной сети понимается под входным и выходным сигналом после обработки?
3. Какие закономерности межсетевой связности вы выявили?

Соискатель Пигарева Я.И. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию, указав, что:

1. В работе проводилось маркирование везикулярных транспортеров глутамата и гамма-аминомасляной кислоты для определения пресинапсов и оценивалось пересечение их с маркированными дендритами.

2. В разработанной модели входным сигналом является активность, поступающая от сети-источника в сеть-приемник, вызванная в ответ активность в сети-приемнике является выходным сигналом.

3. Для формирования эффективной межсетевой связности необходимо присутствие крупных пачек импульсов в сети-источнике, морфофункциональная связь между подсетями, наличие сильных полисинаптических связей в подсетях.

На заседании 03 апреля 2025 года диссертационный совет принял решение за исследование закономерностей межсетевого взаимодействия в нейрофизиологической модели односторонне связанных нейронных сетей *in vitro*, что имеет важное значение для развития физиологии, присудить Пигаревой Яне Игоревне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 9 докторов наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета; дополнительно введены на разовую защиту 0 человек; проголосовали: за 15, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель  
диссертационного совета  
Ученый секретарь  
диссертационного совета



  


Воденев Владимир Анатольевич

Черкасова Елена Игоревна

03 апреля 2025 года