

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри
фізіології Дніпровського державного медичного університету**

Родинського Олександра Георгійовича

на дисертаційну роботу Мізін Валерії Вікторівни

**«Наслідки впливу кофеїну на біоелектричну активність мозку та поведінку
щурів моделі контагіозної депресії»**

представлену на здобуття ступеню доктора філософії

за спеціальністю 091 Біологія

Актуальність теми дисертаційної роботи. Дисертаційне дослідження дисертантки Мізін В.В. присвячене вивченню нейрофізіологічних і поведінкових змін у моделях депресивних розладів, що зумовлює його високу актуальність у межах сучасної біології, медицини та нейронаук. Депресія залишається однією з провідних патологій із суттєвим негативним впливом на емоційне, когнітивне та соціальне функціонування особистості, що зумовлює необхідність глибшого вивчення її патогенезу. Традиційні експериментальні моделі, базовані на впливі хронічного стресу, широко застосовуються, однак останнім часом наукову увагу привертають і соціальні чинники формування депресивних станів – зокрема феномен емоційного зараження як форма міжіндивідуального перенесення патологічних емоційних реакцій.

Дослідження подібних механізмів є важливим кроком до розуміння соціальної компоненти стресової вразливості та відкриває перспективи моделювання нових форм афективної дисрегуляції. У цьому контексті особливої значущості набуває вивчення впливу кофеїну – одного з найпоширеніших психостимуляторів, як можливого нейромодулятора з антидепресантоподібним потенціалом. Аналіз спектральних характеристик ЕЕГ та поведінкових змін на тлі введення кофеїну дозволяє глибше зрозуміти його ефекти в умовах різних моделей депресії.

Інтеграція класичних і соціально зумовлених підходів до моделювання, поєднана з урахуванням біологічної статі, забезпечує багатовекторний характер дисертаційного

дослідження. Такий міждисциплінарний підхід свідчить про фундаментальну і прикладну значущість роботи та її потенціал для розвитку сучасної нейропсихофармакології й персоналізованих стратегій корекції афективних розладів.

Зв'язок роботи з науковими планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі біохімії та фізіології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара в рамках науково-дослідницьких робіт «Фізіолого-біохімічні механізми онтогенетичного розвитку та адаптації до стресу різного генезу» (№ держреєстрації 0119U100105) та виконання завдань перспективного плану розвитку наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара «Оцінка ступеня стрес-реакції біосистем до зовнішніх і внутрішніх впливів» (№ держреєстрації 0122U000059).

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі Мізін В.В. представлено новий підхід до аналізу патогенетичних механізмів депресивних розладів шляхом вперше проведеного комплексного порівняння двох доклінічних моделей депресії: хронічного непередбачуваного стресу та соціально опосередкованої (контагіозної) форми із залученням фактору біологічної статі лабораторних тварин. Це дозволило виявити специфічні відмінності у поведінкових та електрофізіологічних реакціях, зумовлені як типом моделі, так і статтю, що суттєво доповнює наявні уявлення про природу афективних розладів.

Вперше охарактеризовано спектральні особливості електроенцефалографічної активності кори головного мозку у щурів при різних варіантах депресивноподібної поведінки. Отримані дані засвідчують значущі відмінності між моделями та міжстатеві розбіжності, зокрема посилення тета-ритмів і пригнічення альфа-діяльності в префронтальних та сенсорно-асоціативних зонах кори у тварин із депресивним фенотипом. Вперше описано ЕЕГ-спектри для моделі емоційного зараження, що відкриває перспективи для дослідження соціальних аспектів формування афективних порушень.

Особливої уваги заслуговують результати, які демонструють частковий коригуючий вплив хронічного введення кофеїну на емоційно-поведінкові та ЕЕГ-показники у тварин з експериментально індукованою депресією. Найбільш

виражений ефект спостерігався в умовах соціального стресу, де у самців і самок виявлено зменшення тета-активності та часткове відновлення альфа- і бета-ритмів, що свідчить про нейромодуляторні властивості кофеїну.

У цілому, робота має важливе значення для подальшого розвитку експериментальної нейропсихофармакології та підкреслює необхідність урахування статевих особливостей при моделюванні депресії. Представлений спектральний аналіз ЕЕГ є перспективним інструментом для об'єктивної оцінки емоційного стану та ефективності психофармакологічних втручань у доклінічних дослідженнях.

Практичне значення отриманих результатів полягає у створенні експериментально обгрунтованої бази для об'єктивного вибору адекватних тваринних моделей, що враховують біологічну стать, з метою дослідження нейрофізіологічних механізмів афективних розладів та апробації перспективних психофармакологічних засобів у доклінічних умовах.

Розроблений дизайн дослідження може бути ефективно застосований у протоколах доклінічного скринінгу фармакологічних препаратів, а також у дослідженнях, орієнтованих на вивчення патогенетичних основ емоційної дисрегуляції з урахуванням статевих відмінностей.

Крім того, результати дисертаційної роботи вже інтегровані в освітній процес при викладанні дисциплін нейрофізіологічного та психофармакологічного спрямування, що підтверджує їхню практичну значущість у навчальній та методичній діяльності.

Ступінь обгрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації є високим. Це зумовлено значним обсягом експериментального матеріалу, застосуванням сучасних і методологічно коректних підходів, які повністю відповідають поставленим меті та завданням дослідження.

Дисертантка якісно вибудувала дослідницький процес, що дало змогу послідовно реалізувати методологічну стратегію роботи. Вибір моделей, методів і способів інтерпретації результатів ґрунтується на глибокому розумінні специфіки досліджуваної проблематики. Перераховане вище дозволяє оцінити результати, наукові положення та висновки Мізін В.В. як достовірні.

Оцінка змісту дисертації, її завдання в цілому і основних положень дисертації. Дисертаційна робота Мізін В.В. оформлена згідно вимог МОН України на здобуття ступеню доктора філософії. Дисертація викладена на 224 сторінках і складається з анотацій, вступу, матеріалів та методів, розділів досліджень, висновків, додатків, списку використаних літературних джерел. Використано 236 джерел літератури. Робота проілюстрована 37 рисунками та 7 таблицями.

У вступі дисертаційної роботи чітко сформульовано обґрунтування актуальності обраної наукової проблеми, визначено її зв'язок із відповідними науково-дослідними програмами та темами. Окреслено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, а також охарактеризовано застосовані методологічні підходи. Вступ містить виклад наукової новизни та практичної значущості здобутих результатів, наведено інформацію про особистий внесок автора у проведення дослідження й про апробацію основних положень та результатів дисертації.

У першому розділі дисертації подано ґрунтовний аналіз актуальної наукової літератури з тематики дослідження. Описано механізми дії кофеїну на організм, з акцентом на його вплив на електроенцефалографічні характеристики та поведінкові прояви. Значну увагу приділено характеристиці та порівнянню актуальних експериментальних моделей депресії, що використовуються у дослідженнях на лабораторних щурах.

Здобувачка обґрунтовує необхідність подальшого вивчення ефектів кофеїну в межах двох моделей депресивноподібних станів, що створює підґрунтя для оцінки його потенційної антидепресивної активності. Розділ завершується стислим узагальненням основних положень огляду.

Другий розділ містить детально викладену експериментальну методологію та організацію проведених досліджень. Структура розділу впорядкована й послідовно висвітлює методичні підходи, реалізовані для досягнення поставленої мети та виконання завдань роботи. У дослідженні використано два підходи до моделювання депресивноподібних станів у щурів: модель хронічного непередбачуваного стресу та модель соціальної (контагіозної) депресії. Після індукції цих станів тваринам вводився кофеїн для оцінки його впливу.

Для вивчення поведінкових змін було застосовано низку валідованих поведінкових тестів. Наведено детальний опис процедури реєстрації біоелектричної активності неокортексу за допомогою електроенцефалографії. Усі методи відповідають сучасним стандартам експериментальної нейрофізіології, відзначаються високою валідністю та широко застосовуються у міжнародній науковій практиці.

Третій розділ містить результати експериментального вивчення вікових особливостей електроенцефалографічної активності у щурів обох статей та змін, що виникають під впливом кофеїну. Основну увагу зосереджено на аналізі вікових ЕЕГ-маркерів, які можуть слугувати показниками нейрофізіологічної зрілості та чутливості до дії психостимулювальних речовин. Наведено дані щодо рівня кортикостерону в сироватці крові тварин різного віку після введення кофеїну. Розділ завершується узагальненням результатів та їх інтерпретацією, які формують підґрунтя для подальшого моделювання депресивноподібних станів.

Четвертий розділ зосереджений на детальному аналізі змін у поведінці тварин. Для оцінки ангедонії використано тест переваги сахарозного розчину, результати якого надали змогу кількісно визначити мотиваційно-позитивну поведінку щурів. У межах цього розділу також подано результати інших поведінкових тестів, зокрема аналізу загальної рухової та емоційної активності (тест «Відкрите поле»), рівня безнадії (модифікована методика примусового плавання), соціальної взаємодії (тест «Господар – чужинець») та соціальної ієрархії (оцінка домінантно-підпорядкованої поведінки).

Експериментальні дані засвідчили достовірний позитивний вплив кофеїну на поведінкові прояви, пов'язані з депресивним фенотипом, незалежно від статевої належності тварин або типу використаної моделі депресії. Результати підтвердили висунуту Мізін В.В. гіпотезу, щодо потенційної антидепресивної дії кофеїну.

П'ятий розділ дисертаційної роботи висвітлює зміни спектральної щільності потужності електроенцефалографічної активності головного мозку у відповідь на введення кофеїну в умовах експериментально змодельованих депресивноподібних станів. У межах цього розділу здійснено комплексний аналіз впливу кофеїну як

психостимулювального агента, здатного модулювати електрофізіологічні параметри мозкової активності, пов'язані з афективною дисфункцією. Детально охарактеризовано регіональні зміни активності в неокортикальних ділянках, а також перетворення у спектрах потужності в межах окремих частотних діапазонів, умовно відповідних тета-, альфа- та бета-діапазонам. Зазначено наявність активності, що відповідає бетаподібному спектральному профілю, з урахуванням видоспецифічних особливостей ЕЕГ щурів. Такий підхід дозволяє ідентифікувати нейрофізіологічні зони, найбільш чутливі до нейромодуляторної дії кофеїну, і простежити характер його впливу на електричну активність кори мозку в контексті патологічних змін емоційного стану. Отримані результати є важливими для поглиблення розуміння механізмів дії кофеїну на тлі афективних порушень та демонструють його потенціал як агента нейрофізіологічної корекції емоційної дисрегуляції.

Шостий розділ виконує функцію інтегративного наукового узагальнення, де автор систематизує результати всього комплексу проведених досліджень з метою побудови цілісної моделі нейрофізіологічних та поведінкових змін, що виникають у відповідь на кофеїнове навантаження в умовах афективної дезрегуляції. У центрі уваги зведення емпіричних спостережень в єдину концептуальну площину, яка дозволяє виявити глибинні закономірності дії кофеїну на функціональний стан мозку та поведінкові прояви.

Розділ вирізняється міждисциплінарним підходом до інтерпретації результатів, що ґрунтується на сучасних нейронаукових уявленнях про механізми адаптації до стресу, балансу збудження і гальмування, а також на даних експериментальної психофармакології. Отримані дані зіставлено з актуальними публікаціями в галузі нейрофізіології, що дозволяє оцінити новизну і релевантність отриманих результатів у ширшому науковому контексті.

Особливе значення надано аналізу характеру змін активності головного мозку, зокрема феноменам, подібним до бета-ритміки, які інтерпретуються як маркери функціональної активації при вживанні кофеїну. Акцентовано увагу на подвійній ролі кофеїну – як нейростимулятора і потенційного модулятора афективних процесів. З метою візуалізації складних функціональних зв'язків у дисертації представлено

узагальнюючі графічні моделі, що репрезентують адаптаційні нейрофізіологічні реакції організму на вплив психоактивної речовини.

Висновки дисертаційної роботи структуровані, науково обґрунтовані та спираються на комплекс достовірних експериментальних даних, що дозволяє забезпечити їх повну відповідність сформульованій меті та поставленим завданням дослідження. Сформульовані положення відображають послідовний, критично-аналітичний підхід здобувача до інтерпретації результатів, а також свідчать про її глибоке розуміння теоретичних засад досліджуваної проблематики.

Зміст висновків підтверджує високий рівень наукової зрілості здобувача, її здатність самостійно застосовувати сучасні методологічні підходи, інтегрувати дані з різних рівнів дослідження (нейрофізіологічного, поведінкового, фармакологічного) та формувати узагальнення, що мають прикладне й теоретичне значення.

Повнота викладення матеріалу дисертації у наукових публікаціях. Основні результати дисертаційного дослідження знайшли відображення у 11 наукових публікаціях, зокрема: у 6 статтях, серед яких 5 опубліковано у вітчизняних фахових виданнях, включених до категорії «Б» переліку МОН України, та 1 – у журналі, що індексується в міжнародній наукометричній базі Web of Science; а також у 5 тезах доповідей на міжнародних наукових конференціях. Зазначені публікації у своїй сукупності адекватно та повно висвітлюють зміст, основні положення й наукові результати дисертаційної роботи. У наукових працях, виконаних у співавторстві, чітко визначено особистий внесок здобувача у проведення дослідження та підготовку матеріалів.

Відсутність академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації. У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою Мізін В.В. не виявлено жодних ознак академічного плагіату, фабрикації або фальсифікації результатів. Усі представлені матеріали ґрунтуються на власних експериментальних дослідженнях, достовірно відображають хід та результати роботи, належно оформлені й документально підтверджені. Цитування джерел виконано згідно з чинними академічними вимогами, що свідчить про безумовне дотримання автором етичних норм та стандартів наукової доброчесності.

Поряд з наведеними позитивними сторонами дисертації, необхідно виділити наступні побажання та зауваження. Дисертація відповідає вимогам МОН України, містить усі необхідні структурні розділи, а також апробовані та опубліковані результати дослідження. Водночас у змісті роботи виявлено певні недоліки. Зокрема, літературний огляд, попри його ґрунтовність і широку джерельну базу, поданий надто детально: наведено велику кількість розрізнених фактів щодо впливу кофеїну, що ускладнює сприйняття матеріалу та заважає чіткому виокремленню логіки наукового обґрунтування проблеми. Доцільним було б узагальнити й аналітично осмислити ключові положення з акцентом на актуальність та недосліджені аспекти теми.

Подібна надмірна деталізація спостерігається і в розділі методів: загальноприйняті методики описано занадто докладно, тоді як увага мала би бути зосереджена передусім на специфіці використаних підходів, їхніх модифікаціях або авторських рішеннях. У тексті роботи трапляються окремі лексичні та стилістичні неточності, які можуть бути усунуті під час редакторського доопрацювання. У роботі наявні також окремі технічні недоліки, зокрема відрив підписів від відповідних таблиць або рисунків, а також випадки переносу великих таблиць на іншу сторінку, що ускладнює сприйняття матеріалу. В окремих місцях такі таблиці перевантажують текст цифровими даними без належного аналітичного супроводу, що потребує певного структурного перегляду з метою підвищення наочності та зручності сприйняття.

Крім того, виявлено незначні недоліки в структурно-оформлювальному аспекті дослідження, які, втім, не знижують загальної наукової цінності представленої праці.

У порядку дискусії виникли наступні питання:

1. Чи розглядається хронічне введення кофеїну як додатковий стресовий чинник, і чи враховано його можливий кумулятивний вплив на поведінкові та ендокринні показники?
2. Чи порівнювались отримані результати з даними інших моделей депресії? Це дозволило б глибше оцінити специфічність використаних підходів.

3. У роботі використано кілька поведінкових тестів. Яким чином враховано можливий перенос ефекту від одного тесту до іншого (order effect)?
4. У моделі соціально-індукованої депресії наведено поведінкові зміни у щурів, що спостерігали за депресивними побратимами. Яким чином виключено фактори прямої фізичної взаємодії чи обмеження простору як альтернативні причини змін?
5. Видається перспективним у подальших дослідженнях включити аналіз хроноритмологічних змін (наприклад, добової варіабельності ЕЕГ чи кортикостерону), що можуть бути важливими при моделюванні депресії.
6. Яким чином автор бачить перспективу впровадження результатів дослідження в експериментальну або клінічну практику – чи обґрунтовано екстраполяцію даних з моделі на потенційні терапевтичні підходи?

У цілому, наведені зауваження не применшують наукової цінності та загального рівня виконаної дисертаційної роботи, мають переважно рекомендаційний і дискусійний характер та можуть бути враховані авторкою з метою подальшого вдосконалення наукової діяльності.

Висновок про відповідність дисертації встановленим чинним вимогам.

Дисертаційна робота Мізін В.В. *«Наслідки впливу кофеїну на біоелектричну активність мозку та поведінку щурів моделі контагіозної депресії»* є самостійним завершеним науковим дослідженням, що демонструє належний рівень академічної доброчесності та наукової автономності. Особистий внесок здобувачки чітко окреслено у співавторських публікаціях, що дає можливість об'єктивно оцінити її участь у здобутті основних результатів. У роботі реалізовано міждисциплінарний підхід до вивчення дії кофеїну, що сприяло отриманню нових експериментальних даних і узагальнень, які мають як теоретичне, так і практичне значення для галузей нейрофізіології та психофармакології.

За результатами аналізу дисертаційної роботи можна зробити висновки, що за своєю актуальністю, науковою новизною, значним обсягом виконаних досліджень,

достовірністю результатів та обґрунтованістю висновків, дисертаційна робота Мізін В.В. відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи, про присудження доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року, та наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» (із змінами, внесеними згідно з Наказом МОН України № 759 від 31.05.2019р.), авторка Мізін Валерія Вікторівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри фізіології
Дніпровського державного
медичного університету



Олександр РОДИНСЬКИЙ

