

ВІДГУК

доктора біологічних наук, професора Макаруча Миколи Юхимовича
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. Тема дисертаційного дослідження Мізін В.В. є надзвичайно актуальною з огляду на зростаючу поширеність депресивних розладів, які мають суттєвий негативний вплив на емоційне, когнітивне й соціальне функціонування особистості та становлять серйозну проблему сучасної біомедицини. Традиційні підходи до моделювання афективних порушень, що базуються на хронічному стресовому впливі, вже добре апробовані, однак останнім часом привертає увагу й соціальний контекст виникнення депресивноподібних станів, зокрема – феномен емоційного зараження. Вивчення міжіндивідуального переносу патологічних емоційних реакцій відкриває нові перспективи для розуміння нейрофізіологічної основи вразливості до стресу.

На цьому тлі особливу цінність має дослідження нейромодулювальної дії кофеїну, одного з найбільш вживаних психостимуляторів, у контексті як класичної, так і соціально детермінованої моделі депресії. Вивчення спектральних характеристик ЕЕГ і поведінкових особливостей на фоні дії кофеїну дозволяє оцінити його потенціал як антидепресантоподібного засобу. Багатовекторний підхід, що включає також урахування біологічної статі, робить роботу Мізін В.В. актуальною, міждисциплінарною та такою, що поєднує фундаментальні аспекти з прикладною значущістю для сучасної нейропсихофармакології.

Виходячи з всього викладеного вище, вважаю, що рецензована робота є актуальною як з точки зору вирішуваних в ній фундаментальних питань, так і практичного застосування її результатів.

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. Автором встановлено принципово нові факти, важливі для розвитку сучасних уявлень про зміни базових механізмів функціонування мозку при розвитку депресивних станів та обґрунтовується можливість застосування для корекції таких змін кофеїну. Важливо підкреслити і той факт, що в даному дослідженні вперше реалізовано комплексне порівняння двох експериментальних моделей депресії – хронічного непередбачуваного стресу та соціально зумовленої (контагіозної) форми – з урахуванням біологічної статі лабораторних тварин. Такий дизайн дослідження дав змогу охарактеризувати специфічні для моделі та статі поведінкові та нейрофізіологічні реакції, що суттєво розширює сучасні уявлення про патогенетичні механізми афективних порушень.

Уперше отримано спектральні характеристики електроенцефалографічної активності кори головного мозку при різних формах депресивноподібної поведінки, що виявляють значущі відмінності залежно від типу моделі та статі щурів. Зокрема продемонстровано, що афективні розлади супроводжуються зростанням потужності тета-ритмів і пригніченням альфа-активності в префронтальних і сенсорно-асоціативних ділянках кори. Уперше описано спектральні ЕЕГ-профілі для моделі

соціального емоційного зараження, що відкриває нові підходи до вивчення міжособистісних механізмів передачі емоційної патології.

Важливим аспектом є встановлений частковий нормалізуючий вплив хронічного введення кофеїну на поведінкові та електрофізіологічні показники тварин із депресивним фенотипом. Особливо показовими є ефекти у самців і самок із соціально індукованою депресією: зниження тета-активності, часткове відновлення альфа- й бета-ритмів, що свідчить про потенціал кофеїну як м'якого нейромодулятора.

Загалом результати дослідження Мізін В.В. підтверджують необхідність статево-специфічного підходу до моделювання депресії в доклінічних умовах як об'єктивного критерію оцінки емоційного стану та ефективності психофармакологічного втручання. Загалом це відповідає світовим тенденціям розвитку сучасної нейробиології, коли уже на рівні грантових програм одним із критеріїв відбору є проведення досліджень на обстежуваних чи тваринах обох статей.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дисертаційного дослідження мають важливе прикладне значення, оскільки формують експериментально обґрунтовану платформу для раціонального вибору тваринних моделей, придатних для вивчення статево-обумовлених нейробиологічних механізмів афективних порушень та доклінічного тестування потенційних антидепресивних засобів.

Запропонований експериментальний підхід може бути ефективно інтегрований у протоколи доклінічної оцінки психотропних засобів, а також у галузі персоналізованої фармакотерапії з урахуванням статевих відмінностей. Окремо варто відзначити впровадження результатів дослідження до навчального процесу в межах викладання профільних дисциплін, що свідчить про їхню освітню та методичну цінність. Робота також має методичне значення для викладання нейрофізіології, психофармакології, фізіології стресу та поведінки.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення, сформульовані в дисертаційній роботі, відзначаються високим рівнем обґрунтованості та достовірності, що забезпечено значним обсягом експериментального матеріалу та використанням сучасних методів дослідження, адекватних поставленим цілям і завданням.

Дисертанткою структуровано весь процес дослідження, що дозволило послідовно реалізувати методологічну концепцію роботи. Обґрунтування вибору моделей, методичних підходів та інтерпретації результатів свідчить про глибоке розуміння предметної галузі. Загалом результати дослідження, сформульовані положення та висновки Мізін В.В. можна вважати науково виваженими, логічно узгодженими, належним чином підтвердженими та достовірними.

Повнота викладення матеріалу дисертації у наукових публікаціях. Результати досліджень відображено у 11 наукових публікаціях: 6 статей (5 – у вітчизняних фахових виданнях категорії Б, 1 – у наукометричній базі Web of Science), у 5 матеріалах міжнародних конференцій. Ці публікації достатньо повно відображають зміст роботи. У роботах, які написані у співавторстві, вказано особистий внесок здобувача.

Апробація результатів дисертації. Матеріали роботи і результати дослідження були представлені на 5 міжнародних наукових конференціях. Вищезазначене свідчить, що результати дисертаційного дослідження Мізін В.В. у наукових публікаціях викладено повно та належним чином апробовано.

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 та складається з анотації двома мовами; вступу; огляду літератури; матеріалів та методів дослідження; трьох розділів власних досліджень; розділу аналізу, узагальнення та підсумків; висновків; списку використаних джерел

літератури з 236 найменувань та додатків. Дисертація проілюстрована 37 рисунками та 7 таблицями.

Вступ дисертаційної роботи містить чітке обґрунтування актуальності обраної наукової проблематики, окреслено зв'язок дослідження з відповідними науково-дослідними програмами та темами. Визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, описано використані методологічні підходи. Представлено наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів, наведено відомості про особистий внесок здобувача у виконання дослідження, а також про апробацію основних положень і результатів дисертаційної роботи.

У першому розділі «Кофеїн в умовах експериментальної депресії: сучасні уявлення про його вплив на ЕЕГ-активність та поведінку» представлено аналітичний огляд сучасної наукової літератури, що стосується тематики дослідження. Розділ містить детальний опис механізмів дії кофеїну на організм, зокрема його впливу на електроенцефалографічні показники та поведінкові реакції. Окрему увагу приділено аналізу існуючих експериментальних моделей депресії, застосовуваних у дослідженнях на лабораторних щурах.

Здобувачем обґрунтовано доцільність подальшого вивчення впливу кофеїну в контексті двох експериментальних моделей депресивноподібних станів, що відкриває перспективи для оцінки його потенційної антидепресивної дії. Розділ завершено узагальнювальними висновками.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» детально присвячено викладенню методології та організації експериментального дослідження. Розділ має чітку логічну структуру, що послідовно розкриває методичні підходи, використані для досягнення поставленої мети та реалізації дослідницьких завдань. У роботі застосовано два експериментальні підходи до моделювання депресивноподібних станів у лабораторних щурів: модель хронічного непередбачуваного стресу та модель соціально зумовленої

(контагіозної) депресії. Після формування моделей тваринам вводився кофеїн для аналізу його впливу.

Для оцінки поведінкових змін використано низку валідованих тестів: тест «Відкрите поле» для вивчення загальної локомоторної активності та тривожності, модифіковану методику примусового плавання для виявлення депресивноподібної поведінки, тест «хазяїн – чужинець» для оцінки соціальної взаємодії, а також методику дослідження домінантно-підпорядкованої поведінки у парних конфронтаціях.

Окремий підрозділ присвячено методиці визначення рівня кортикостерону в сироватці крові щурів як показника стресової відповіді організму. Також докладно описано процедуру реєстрації біоелектричної активності неокортексу тварин з використанням електроенцефалографії. Усі використані методи відповідають сучасним вимогам експериментальної нейрофізіології, мають високий ступінь валідності та є загальновизнаними в міжнародній науковій практиці. Вкрай важливим тут є і опис методів статистичної обробки результатів, які вказують на високий рівень їх обґрунтованості і достовірності.

У третьому розділі «Пілотне дослідження як основа для моделі депресії» викладено експериментальні результати, що стосуються дослідження вікових особливостей електроенцефалографічної активності у щурів обох статей та її змін під впливом кофеїну. Особливу увагу приділено аналізу вікових маркерів ЕЕГ, що можуть слугувати індикаторами нейрофізіологічної зрілості та чутливості до психостимуляторів. Окрім того, в розділі представлено результати визначення концентрації кортикостерону в сироватці крові як маркера стрес-реактивності у тварин різного віку після введення кофеїну, що дозволяє оцінити вікові аспекти ендокринної відповіді на фармакологічне навантаження. Розділ завершується узагальнювальними висновками, які підсумовують основні отримані дані та їх інтерпретацію.

Четвертий розділ дисертаційної роботи «Поведінкові особливості щурів у експериментальних моделях депресії та при введенні кофеїну»

присвячено аналізу поведінкових змін у щурів, зокрема проявів ангедонії, що розглядається як один із провідних індикаторів депресивноподібних станів. Для її оцінювання було застосовано тест переваги сахарозного розчину, результати якого дали змогу об'єктивно кількісно охарактеризувати рівень мотиваційно-позитивної поведінки тварин.

Окрім цього, в розділі подано результати оцінки загальної локомоторної та емоційної активності (тест «Відкрите поле»), ступеня безнадії (модифікована методика примусового плавання), соціальної взаємодії (тест «господар – чужинець»), а також міжособистісної ієрархічної структури (методика оцінки домінантно-підпорядкованої поведінки). Узагальнення отриманих результатів свідчить про виражений позитивний вплив кофеїну на поведінкові параметри, асоційовані з депресивним фенотипом, незалежно від статі тварин та використовуваної моделі депресії. Наведені дані підтверджують гіпотезу Мізін В.В. щодо потенційної антидепресивної активності кофеїну.

П'ятий розділ «Спектральний аналіз ЕЕГ у щурів із хронічним та контагіозним депресивним станом під впливом кофеїну» присвячено вивченню змін спектральної щільності потужності електроенцефалографічної активності головного мозку щурів у відповідь на введення кофеїну в умовах експериментально змодельованих депресивноподібних станів. Автор здійснює комплексний аналіз впливу кофеїну як психостимулювального агента, здатного модулювати нейрофізіологічні показники, пов'язані з афективними розладами. Детально описано характер змін у різних ділянках неокортексу та в окремих частотних діапазонах (θ , α , β), що дозволяє ідентифікувати специфічні мозкові регіони, найбільш чутливі до нейромодуляторного ефекту кофеїну.

Представлені результати дають змогу оцінити потенціал кофеїну, як засобу нейрофізіологічної корекції емоційних дисфункцій, а також сприяють глибшому розумінню механізмів його дії на тлі афективних порушень. Виявлені закономірності можуть слугувати науковим підґрунтям для розробки нових терапевтичних стратегій лікування депресивних станів із залученням

препаратів, що чинять спрямований вплив на електрофізіологічну активність мозку.

Шостий розділ «Аналіз, узагальнення та підсумки» містить комплексне узагальнення отриманих експериментальних даних. У ньому здійснено інтеграцію результатів усіх етапів дослідження з метою формування цілісного уявлення про характер нейрофізіологічних та поведінкових змін, що супроводжують вплив кофеїну на організм у стані афективних порушень. Аналіз отриманих даних здійснюється з урахуванням сучасних уявлень про фізіологічні механізми адаптації, а також шляхом зіставлення з результатами, опублікованими в роботах провідних вітчизняних та зарубіжних дослідників.

Особливу увагу приділено виявленню загальних закономірностей та механізмів регуляції мозкової активності під дією кофеїну, що розглядаються в контексті як його стимулювального потенціалу, так і впливу на емоційну та мотиваційну сферу. Для наочності викладу та полегшення сприйняття матеріалу розділ містить узагальнюючі схематичні моделі, які відображають ключові нейрофізіологічні взаємозв'язки та адаптаційні відповіді організму на кофеїнове навантаження.

Висновки дисертаційної роботи структуровані та ґрунтуються на достовірних експериментальних результатах, що забезпечує їх повну відповідність визначеним меті й завданням дослідження. Зміст висновків свідчить про високий рівень наукової підготовки здобувача, його здатність самостійно оперувати сучасними методами дослідження та обґрунтовувати отримані наукові положення. Перелік використаних джерел оформлено відповідно до чинних академічних стандартів.

Відсутність академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації. Під час ознайомлення з дисертаційною роботою Мізін В.В. не виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації чи фальсифікації результатів. Усі наведені дані мають чітку експериментальну основу, коректно оформлені та належним чином задокументовані. Посилання на літературні джерела здійснено відповідно до академічних стандартів, автором дотримано принципів наукової

доброчесності. Зазначено лише незначні збіги з авторськими публікаціями, використанням специфічної термінології, цитуванням джерел та вживанням стандартних виразів. Отже, порушення принципів академічної чесності не було встановлено.

Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення. У дисертаційній роботі Мізін В.В., попри її загалом високий науковий рівень, виявлено окремі недоліки та положення, що мають дискусійний характер і потребують додаткового уточнення або аргументації в рамках загальної дискусії:

1. В роботі зустрічається ряд стилістичних неточностей та невдалих висловлювань, наприклад, «хронічна течія» депресії, «це призводить до підвищення активності мозку, що можна спостерігати через підвищення частоти альфа-ритмів у електроенцефалографії», «зворотний захід моноамінів», «когнітивна повільність», тощо.
2. В рамках загальної дискусії хотілося б почути аргументацію стосовно методичного обґрунтування реєстрації електричної активності кори головного мозку щурів, коли для мінімізації стресу та усунення рухових артефактів під час реєстрації електроенцефалограми тварини утримували в стані загальної анестезії, індукованої телазоловим наркозом.
3. Робота значно виграла б, якби при обговоренні результатів, було проведено порівняння ефектів кофеїну з дією класичних антидепресантів (наприклад, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну), бо це дещо обмежує широту інтерпретації антидепресивного ефекту кофеїну, адже можуть існувати альтернативні механізми дії кофеїну, зокрема через його модулюючий вплив на серотонінергічну та ГАМК-ергічну системи мозку.
4. В роботі бажаним було б представити біохімічне підтвердження рівнів кофеїну в крові щурів, адже якщо припустити, що у самок і самців його всмоктування відбувається по-різному, тоді однакові дози введені в шлунок у самців і самок можуть по-різному впливати на

префронтальну кору, оскільки його концентрація в крові у самців і самок може бути різною. Встановлений в роботі залежний від статі вплив кофеїну саме на префронтальну кору є вкрай важливим і цікавим, зважаючи на визначальну роль префронтальної кори.

5. Досліджена в основній частині роботи доза кофеїну у щурів середнього віку справляла лише позитивний ефект незалежно від моделі депресивного стану. Разом з тим, хотілося б з'ясувати, чи є в літературі дані, які вказували б на те, що такий ефект кофеїну є дозозалежним, коли ефекти з позитивних стають негативними. Крім того, авторка в пілотному дослідженні встановила, що в молодому і старечому віці кофеїн здатний чинити негативний вплив, переконливим доказом чого є відповідні зміни рівня кортикостерону в крові.

Загалом, вказані зауваження не знижують високого рівня виконаної роботи, мають переважно рекомендаційний і дискусійний характер, та можуть бути використані авторкою для подальшого вдосконалення дослідницької діяльності.

Висновок про відповідність дисертації встановленим чинним вимогам. Дисертаційна робота Мізін Валерії Вікторівни «Наслідки впливу кофеїну на біоелектричну активність мозку та поведінку щурів моделі контагіозної депресії» є самостійно виконаним завершеним науковим дослідженням, яке вирізняється належним рівнем академічної доброчесності та наукової самостійності. Особистий внесок здобувачки чітко окреслено у співавторських публікаціях, що дозволяє достовірно визначити її участь у досягненні основних наукових результатів. У роботі реалізовано міждисциплінарний підхід до вивчення дії кофеїну, що забезпечило отримання комплексних теоретичних узагальнень і нових експериментальних даних, які мають як фундаментальне, так і прикладне значення для 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 Валерії Вікторівни 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».

Офіційний опонент:

Професор кафедри фізіології та анатомії

ІНЦ «Інститут біології та медицини»

Київського національного

університету імені Тараса Шевченка

доктор біологічних наук, професор

Микола МАКАРЧУК

Підпис проф. Макарчука М.Ю. засвідчую:

Проректорка з наукової роботи

Київського національного університету

імені Тараса Шевченка



Ганна ТОЛСТАНОВА

7. 08. 2025