

В І Д Г У К

офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора кафедри фізіології та анатомії Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка
Макарчука Миколи Юхимовича
на дисертаційну роботу **Горбаченка Василя Анатолійовича**
«Розробка та використання автоматизованої системи для дослідження умовного харчового рефлексу та вивчення впливу фармакологічних агентів на поведінкові реакції щурів»,
представлену на разову спеціалізовану вчену раду ID 5843 Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України для розгляду та проведення захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії " з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю
091 «Біологія та біохімія»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Дисертаційна робота Горбаченка В.А. присвячена вирішенню питань, які є основою новітнього напрямку медико-біологічної науки, що ставить за мету розкриття первинних механізмів розвитку найбільш розповсюджених патологій мозку, включаючи нейродегенеративні хвороби мозку та пошук на цій основі нетрадиційних шляхів і підходів для виявлення таких захворювань на ранніх стадіях їх формування і запобіганню їх прогресуванню. Осмислення механізмів нейродегенеративних розладів займає першорядне місце в області сучасних біомедичних досліджень, враховуючи їхній глибокий вплив на структурні та функціональні аспекти церебральної активності, що проявляється в модифікаціях поведінки, сенсорних відчуттях, моториці та когнітивних здібностях, включно з процесами навчання та пам'яті. Розробка оригінальної автоматизованої системи для деталізованого вивчення часових параметрів харчового умовного рефлексу у щурів забезпечує дослідників інструментарієм нової генерації для більш детального та глибокого аналізу як поведінкових, так і когнітивних процесів, які забезпечують здатність до засвоєння нових навичок. Дослідження впливу мемантину та розиглітазону на поведінкові реакції експериментальних тварин різного віку і за різних мотиваційних станів може служити основою для розробки нових методичних

підходів та прийомів до корекції когнітивних порушень, асоційованих з нейродегенеративними хворобами головного мозку людини. Розглядаючи умовний рефлекс як базовий механізм асоціативної форми навчання, а відповідно формування життєво важливих пристосувальних програм, дозволяє використовувати його як критичний маркер при розробленні як методів діагностики, так і моніторингу нових фармакологічних препаратів, які можуть бути ефективними при цілому ряді порушення в діяльності мозку, включаючи нейродегенеративні порушення, які з великою ймовірністю розвиваються при старінні мозку. Не менш важливим є і те, що зміни певних часових параметрів окремих елементів умовнорефлекторної поведінки можуть служити об'єктивним критерієм для оцінки результативності тих чи інших лікувальних впливів. З огляду на зростаючу проблематику захворюваності на нейродегенеративні розлади серед населення, настає невідкладна потреба в ідентифікації та аплікації інноваційних дослідницьких підходів та терапевтичних рішень для протидії нейродегенерації. Таким чином, зазначене дослідження посідає стратегічно важливе місце у вирішенні цієї важливої проблематики, яка стоїть перед сучасною науковою та медичною спільнотою.

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.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

У контексті виконаного дослідження було досягнуто значного наукового внеску, що отримав високу оцінку у вигляді публікацій у відомих фахових виданнях. Автор опублікував три статті у журналах, визнаних Міністерством освіти і науки України, що спеціалізуються на біологічних науках, демонструючи актуальність та значимість своїх досліджень у вказаній області. Додатково, відзначається міжнародне визнання роботи через публікацію

результатів у міжнародному науковому журналі, що відкриває дослідження для світової наукової спільноти.

Окрім цього, дослідник висвітлив специфічні аспекти своєї роботи в двох статтях, опублікованих у галузі радіофізики та електроніки, що підкреслює його здатність до мультидисциплінарного аналізу та залучення ширшого спектру наукових методів і підходів. Надзвичайно важливим стало отримання патенту на корисну модель, який слугує не лише підтвердженням оригінальності та інноваційності дослідження, але й значно збільшує його практичну цінність.

Активна участь автора в науковому співтоваристві виявилася через презентацію дослідження на різноманітних конференціях, що було представлено у вигляді 14 тез доповідей. Це не тільки забезпечило обмін знаннями та досвідом з колегами з різних наукових дисциплін, але й сприяло зростанню професійного визнання автора та його дослідження у широких міжнародних колах.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Автором встановлено принципово нові факти, важливі для розвитку сучасних уявлень про зміни базових механізмів функціонування мозку при його старінні та застосуванні для корекції таких змін фармакологічних препаратів, які дозволяють вказувати на найбільш вразливі ланки в діяльності мозку при нейродегенерації. У рамках даного наукового дослідження, яке представлено в дисертації було реалізовано значне досягнення через створення інноваційної автоматизованої системи, призначеної для вимірювання часових параметрів умовного харчового рефлексу у лабораторних щурів. Дана розробка представляє собою суттєвий прогрес в методології дослідження центральної нервової системи, дозволяючи здійснити квантитативний аналіз когнітивних процесів з великою точністю. Інструментарій цієї системи відкриває можливості для детального дослідження ефектів фармакологічних

препаратів на поведінку та когнітивні функції, особливо в контексті розробки лікувальних стратегій проти нейродегенеративних захворювань, таких як різні типи деменції.

Розроблена автоматизована система дозволила виявити взаємозв'язки між поведінковими реакціями та когнітивними здібностями, вказавши тим самим на можливі нейронні механізми, які регулюють ці процеси. Дослідження впливу мемантину, який широко застосовується у терапії хвороби Альцгеймера, та розиглітазону, препарату для лікування цукрового діабету, на поведінкові аспекти щурів розширило розуміння потенціалу цих лікарських засобів у корекції когнітивних порушень.

Застосування міждисциплінарного підходу, що інтегрує передові технічні та біологічні методології, підняло це дослідження на високий рівень наукового внеску. Аналіз даних, отриманих за допомогою цієї системи, не лише демонструє її значення для майбутніх досліджень у сфері нейрофізіології, але й відкриває нові перспективи для діагностики та моніторингу прогресу нейродегенеративних захворювань, а також для оцінки ефективності новітніх терапевтичних втручань. Таким чином, дане дослідження не тільки розширює кордони існуючих знань, але й закладає основу для розвитку нових методик діагностики та лікування нейродегенеративних розладів, вказуючи на стратегічні напрямки для майбутньої наукової роботи в цій важливій області біомедицини.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

У рамках дисертаційної роботи автор провів ретельний аналіз і критичний огляд наявної наукової літератури, що стосується обраної теми дослідження, демонструючи високий рівень знань у відповідній галузі. Обґрунтованість висновків дослідження базується на великій кількості експериментальних даних, зібраних дисертантом, що дозволило провести

всебічний аналіз за допомогою передових дослідницьких методів. Впровадження інноваційних наукових методологій сприяло генерації надійної інформації, важливої для підтвердження наукових гіпотез роботи.

Комплексний статистичний аналіз, виконаний на базі зібраних даних, забезпечив об'єктивність і достовірність отриманих результатів. Представлення результатів дослідження в роботі здійснювалось через детальні таблиці та наочні графічні ілюстрації, що значно підвищило рівень наочності та зрозумілості викладеного матеріалу. Такий підхід дозволив не тільки логічно і науково обґрунтувати висновки дослідження, але й надати їм відповідну верифікацію і довести їх наукову та практичну значимість.

Отже, ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, представлених у дисертації, є результатом глибокого аналітичного розгляду теми, ретельного експериментального дослідження та строгого статистичного аналізу, що в сукупності забезпечує високу наукову цінність і практичну релевантність представленої роботи.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Здобувач наукового ступеня успішно впорався з поставленим науковим завданням, демонструючи високий рівень виконання та глибоке оволодіння методологією наукової діяльності. В процесі роботи над дисертацією було застосовано комплексний підхід, який об'єднав теоретичні дослідження та експериментальні методи, спрямовані на розробку та апробацію автоматизованої системи для аналізу умовного харчового рефлексу та оцінку впливу фармакологічних агентів на поведінкові реакції щурів.

Дослідницький процес був ґрунтовно спланований і включав детальний аналіз наукової літератури, формулювання гіпотез, розробку експериментальних протоколів, збір і аналіз даних, а також висновки, що базуються на об'єктивних результатах. Здобувач продемонстрував високу

компетентність у виборі та застосуванні спеціалізованих дослідницьких методів, включаючи статистичний аналіз, що дозволило отримати надійні та переконливі результати.

Особливо слід відзначити майстерність здобувача в області програмування та автоматизації наукових експериментів. Розробка програмного забезпечення для автоматизованої системи аналізу демонструє здатність до інноваційного мислення та прагнення до вдосконалення дослідницьких методик. Також здобувач ефективно використовував сучасні інструменти для візуалізації та інтерпретації даних, що значно збагатило зміст та якість наукового дослідження.

Рівень оволодіння методологією наукової діяльності відображається не лише в якості виконання конкретних дослідницьких задач, але й у здатності здобувача критично аналізувати отримані результати, встановлювати їх наукове та практичне значення, а також формулювати пропозиції щодо подальших досліджень в даній області. Високий рівень виконання наукового завдання та оволодіння науковою методологією свідчать про готовність здобувача до самостійної наукової діяльності та здатності вносити вагомий вклад у розвиток відповідної наукової галузі.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження, представленого у дисертації "Розробка та використання автоматизованої системи для дослідження умовного харчового рефлексу та вивчення впливу фармакологічних агентів на поведінкові реакції щурів", можна охарактеризувати як вагомий внесок у наукові дослідження в галузі нейрофізіології, фізіології та патофізіології.

На теоретичному рівні дослідження забезпечило нове розуміння механізмів, які лежать в основі умовного харчового рефлексу, та їх взаємодії з фармакологічними агентами. Розроблена автоматизована система для аналізу

поведінки щурів дозволяє з високою точністю вимірювати часові параметри умовного рефлексу, що відкриває нові можливості для кількісного аналізу поведінкових реакцій. Це стало можливим завдяки інтеграції сучасних технологій з класичними методами нейрофізіологічних досліджень, що сприяє глибшому розумінню фундаментальних аспектів функціонування центральної нервової системи.

На практичному рівні отримані результати мають суттєве значення для розробки нових підходів до лікування та корекції поведінкових та когнітивних розладів, асоційованих з нейродегенеративними захворюваннями. Вивчення впливу різних фармакологічних агентів на умовний харчовий рефлекс дає змогу оцінити їх потенційну ефективність у модифікації нейроповедінкових реакцій. Таким чином, дослідження сприяє розробці більш цілеспрямованих стратегій лікування, які можуть враховувати індивідуальні варіації у відповіді на лікування.

Крім того, автоматизована система, розроблена в ході дослідження, може бути використана як ефективний інструмент у наукових дослідженнях для вивчення різних аспектів нейробиології та поведінки, а також у фармакологічних дослідженнях для оцінки нових лікарських засобів. Таке застосування системи відкриває шлях до подальших наукових розробок та інновацій у галузі медицини та біології.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Оцінюючи зміст дисертації та її завершеність в цілому, слід підкреслити, що праця є високоякісним і всебічно розробленим науковим дослідженням, що відповідає актуальним науковим викликам і потребам. Дисертація охоплює широкий спектр аспектів, пов'язаних з розробкою та використанням автоматизованої системи для дослідження умовного харчового рефлексу та аналізу впливу фармакологічних агентів на поведінкові реакції щурів,

надаючи цінний внесок у розуміння механізмів, що лежать в основі цих процесів.

Зміст дисертації характеризується глибоким теоретичним аналізом предметної області, детальним оглядом літератури та існуючих підходів до вивчення умовних рефлексів і впливу фармакологічних засобів. Автор виклав мотивацію дослідження, чітко сформулював цілі та задачі, обґрунтував актуальність теми та наукову новизну роботи.

Експериментальна частина дисертації виконана на високому рівні з використанням сучасних методів дослідження та інноваційних технологічних рішень. Автор детально описав розробку автоматизованої системи, процес збору та аналізу даних, представив результати експериментів із повною статистичною обробкою.

Особливо важливо, що дисертація містить не лише опис отриманих результатів, але й їх глибокий аналіз з розглядом можливих механізмів та взаємозв'язків, виявлених під час досліджень. Автор висунув обґрунтовані висновки, які відповідають поставленим задачам і цілям дослідження, та надав рекомендації щодо можливого використання результатів дослідження в медичній практиці та подальших наукових розробках.

В цілому, дисертаційна робота є завершеною науковою працею, що відповідає високим стандартам академічної доброчесності та наукової новизни. Робота відображає глибоке занурення автора в досліджувану проблематику, його здатність до самостійного наукового аналізу, критичного мислення та здійснення власних наукових відкриттів.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертації "Розробка та використання автоматизованої системи для дослідження умовного харчового рефлексу та вивчення впливу фармакологічних агентів на поведінкові реакції щурів" мають широкий спектр

застосування у навчальному процесі та медичній практиці. Вони можуть бути використані для поглиблення знань студентів і фахівців у таких дисциплінах, як фізіологія, патофізіологія та фармакологія, не лише на лекційних курсах у середніх спеціалізованих та вищих навчальних закладах, а й у розробці навчальних програм, семінарів та майстер-класів.

Інтеграція в наукові дослідження: Результати даної дисертації можуть бути інтегровані в широкий спектр наукових досліджень, пов'язаних з вивченням нейробиології, фармакології, та поведінкової науки, особливо для досліджень механізмів умовних рефлексів та їх модифікації під впливом лікарських засобів.

Розробка нових лікарських препаратів: Розуміння впливу фармакологічних агентів на умовний харчовий рефлекс та поведінкові реакції щурів може сприяти розробці нових лікарських препаратів для лікування нейродегенеративних захворювань та інші когнітивні розлади.

Фармакологічні дослідження: Результати дослідження можуть бути використані фармакологічними компаніями для проведення доклінічних випробувань нових лікарських засобів з метою вивчення їх ефективності.

Публічні лекції та семінари: Організація публічних лекцій та семінарів на базі отриманих даних може сприяти підвищенню обізнаності широкої громадськості про важливість наукових досліджень у галузі нейронауки та їх вплив на розвиток сучасної медицини.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Зауваження щодо оформлення дисертації:

1. В тексті роботи іноді зустрічаються дрібні помилки форматування, стилістично невдало сформульовані твердження, наприклад, «рішучі» щури, тощо..
2. Деяка термінологія вимагає більш точного визначення та трактування.

3. Розділи дослідження не зовсім адекватно структуровані, а оскільки робота дуже різнопланова, то вимагає значного напруження при її прочитанні і осмисленні.
4. В аналітичній частині бажано більш глибоке обговорення деяких ключових висновків.
5. Деякий ілюстративний матеріал потребує уточнення підписів та пояснень для кращого розуміння контексту. Наприклад, в таблиці 3.2. не зрозуміло, які розмірності використано для опису певних поведінкових реакцій.

Проте ці зауваження не зачіпають фундаментальну концепцію або основні результати дослідження і не мають впливу на остаточну оцінку праці.

Запитання до дисертації:

1. При виробленні харчоздобувного рефлексу перед його початком тварини мали харчову депривацію 1,5 дня. Виникає запитання, як підтримували харчову депривацію впродовж самого експерименту і як її контролювали. В методиці не вказується, чи мали тварини весь час вільний доступ до води.
2. Не зовсім зрозумілим є використання і характеристики звукового умовного сигналу при здійсненні харчоздобувних рефлексів (4 мс, 60 дБ, частота 400 Гц). Тоді як при утворенні умовного рефлексу активного уникнення мова йде про звукові подразники 2-4 кГц.
3. В ході роботи в різних методиках використовувалися тварини різної статі і віку. Наприклад, при утворенні умовних захисних рефлексів самці, а харчоздобувних – самки, а при дослідженні впливу мемантину на умовний рефлекс пасивного уникнення використовували тільки щури віком від 1 до 3-х місяців. Чим це було зумовлено і чи можна ці результати порівнювати між собою?
4. В роботі мемантин застосовується в дозі 10 мг чи 20 мг на кілограм. Тоді які ж основні зміни в умовному рефлексі спостерігаються під впливом мемантину і як вони залежать від дози?

5. В рамках загальної дискусії хотілося б більш чітко почути, чому саме розлади глутамінергічної передачі є головними у прогресуванні нейродегенеративної деменції, адже використані препарати діють не лише на глутаматергічні рецептори?
6. Як і через які механізми протидіабетичний препарат росіглітазон здатний впливати на когнітивні функції та поведінку щурів?

Поставлені запитання ніяким чином не знижують теоретичної та практичної цінності дисертації.

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

У ході електронної перевірки та аналітичного огляду дисертації Василя Анатолійовича Горбаченка «Розробка та використання автоматизованої системи для дослідження умовного харчового рефлексу та вивчення впливу фармакологічних агентів на поведінкові реакції щурів» не було знайдено жодних доказів академічного плагіату, самоплагіату, виготовлення чи підробки наукових даних. Всі наукові результати, представлені до захисту, є авторською роботою пошукувача, а текст дисертації є унікальним. Зазначено лише незначні збіги з авторськими публікаціями, використанням специфічної термінології, цитуванням джерел та вживанням стандартних виразів. Отже, порушення принципів академічної чесності не було встановлено.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам:

Дисертація Василя Анатолійовича Горбаченка "Розробка та використання автоматизованої системи для вивчення умовного харчового рефлексу та аналізу впливу фармакологічних препаратів на поведінкові реакції у щурів", представлена для здобуття ступеня доктора філософії, повністю задовольняє вимогам та стандартам для присудження цього наукового ступеня відповідно до постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, критеріям публікації дисертацій відповідно до наказу Міністерства освіти і науки України № 1220 від 23 вересня 2019 року, та правилам оформлення

дисертацій, визначеним наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року. Ця робота, що входить у галузь наукових досліджень 09 «Біологія» за спеціалізацією 091 "Біологія та біохімія" в рамках освітньо-наукової програми "Біологія (Біофізика, фізіологія людини і тварин, патологічна фізіологія)" на третьому рівні вищої освіти в Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, демонструє значний науковий внесок та практичну цінність у вказаній галузі знань. Тому Василь Анатолійович Горбаченко повністю заслуговує на присвоєння йому наукового ступеня доктора філософії у галузі 09 "Біологія", спеціальності "Біологія та біохімія".

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:

Секретар НДЧ

Київського національного університету

імені Тараса Шевченка

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР НДЧ
КАРАУЛЬНА Н.В.
45.05.2024р.

Наталія КАРАУЛЬНА

