

## ВІДГУК

Офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора, завідувачки лабораторії нейрофізіології, імунології та біохімії ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків,

Берченко Ольги Григорівни

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 5022 Інституту фізіології імені 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

Дослідження механізмів пам'яті як однієї з важливих функцій організму, необхідної для виживання, є одним з пріоритетних напрямків в області нейронаук. На сьогодні досягнуто значних успіхів щодо з'ясування молекулярно-біологічних, генетичних, структурно-функціональних механізмів пам'яті. Поряд з цим, вивчення механізмів вікових особливостей пам'яті на поведінковому рівні із застосуванням класичних умовно-рефлекторних методів в якості важливого фізіологічного інструмента дослідження пам'яті не втрачає актуальності. Тому розробка автоматизованої системи для дослідження умовно-рефлекторної харчової реакції є важливою та своєчасною.

Використання такої системи відкриває можливості об'єктивної оцінки компонентів умовно-рефлекторної відповіді як при навчанні, так і при стійких мнестичних слідах, що дозволяє здійснювати дослідження з використанням більшої кількості тварин, з меншими часовими витратами, забезпечуючи статистичну значущість та надійність результатів, відкриває нові можливості для ідентифікації та аналізу впливу фармакологічних агентів на когнітивну поведінку.

Таким чином, тема дисертації відповідає актуальним науковим та клінічним викликам, забезпечуючи внесок у розвиток наукових знань у галузі нейронаук, психофармакології та реабілітації.

## 2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача підтверджує високий науковий внесок даного дослідження в області нейронаук та психофармакології. Дисертаційна робота базується на глибокому теоретичному аналізі існуючих досліджень, власній розробці автоматизованої системи оцінки компонентів умовно-рефлекторної харчової поведінки, апробації у щурів різних вікових груп та під час тестування фармакологічних препаратів, що свідчить про високий рівень науково-технологічної компетентності автора та його здатність до проведення комплексного наукового дослідження та аналізу отриманих результатів.

Використана автоматизована система оцінки компонентів умовно-рефлекторної харчової поведінки дозволила провести об'єктивні вимірювання поведінкових реакцій щурів, що є суттєвим для методології вивчення умовних рефлексів. Такий підхід значно покращує якість та надійність експериментальних даних, дозволяє об'єктивно оцінити вплив фармакологічних агентів на поведінку тварин.

Дисертантом виявлені геротропні ефекти мемантину та авандамету, які розширюють фармакологічний спектр дії цих препаратів та відкривають перспективу для корекції емоційних та рухових розладів при вік-залежній патології мозку.

Публікації здобувача представлені у наукових журналах (6 статей, 14 тез доповідей; з них: 3 статті у фахових наукових виданнях, 1 стаття опублікована за кордоном, 2 статті – за спеціальністю «радіофізика та електроніка»). Здобувач має патент на корисну модель. Публікації мають значний внесок у розвиток наукових знань в галузі «Біологія» та відображають інноваційний підхід щодо вивчення умовних рефлексів та механізмів дії фармакологічних агентів на когнітивну поведінку тварин, що підкреслює їх актуальність та практичну значимість для подальших досліджень у даній області.

Отже, дисертація та наукові публікації здобувача відзначаються високим науковим рівнем, оригінальністю підходів та значним внеском у розвиток відповідних галузей науки, що свідчить про їхнє важливе теоретичне і практичне значення.

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

Принципово новим у представленому дисертаційному дослідженні є створення автоматизованої системи реєстрації часових та кількісних компонентів умовно-рефлекторної харчової поведінки. Застосування цієї автоматизованої системи під час проведення експериментальних досліджень надає можливість об'єктивно дослідити складні форми когнітивної поведінки тварин, з'ясувати механізми аналітико-синтетичної діяльності мозку навчання та пам'яті.

Здобувачем на основі аналізу результатів тривалих нейроетологічних досліджень доведено ефективність та доцільність використання розробленої автоматизованої системи для об'єктивного вивчення умовно-рефлекторної поведінки у щурів різних вікових груп та під впливом фармакологічних препаратів ноотропної дії.

Дисертантом на підставі власних експериментальних досліджень розширено спектр фармакологічної дії мемантину та авандамету. Показано залежність ефективності препаратів від віку, індивідуального профілю та емоційної поведінки тварин.

Повнота викладу результатів в опублікованих наукових працях свідчить про глибокий та всебічний підхід здобувача до дослідження предмета. Опубліковані роботи містять детальний опис експериментальних методик, об'єктивний аналіз отриманих даних та їх порівняння з існуючими науковими працями у цій галузі. Автором було представлено не тільки кількісні результати досліджень, але й якісну оцінку впливу фармакологічних засобів, що дозволяє робити обґрунтовані висновки про їхню ефективність та можливі механізми дії.

Таким чином, дисертація та супутні наукові публікації здобувача представляють значний внесок у розвиток наукових знань у галузі нейробіології та фармакології, демонструючи новизну теоретичних та експериментальних результатів та їхнє комплексне та повне висвітлення в науковій літературі.

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

Отримані наукові положення виконаної дисертаційної роботи базуються на застосуванні розробленої дисертантом автоматизованої системи реєстрації часових характеристик умовного харчового рефлексу, що є істотним для дослідження когнітивних функцій та впливу фармакопрепаратів на процеси навчання та пам'яті. Такий підхід надав змогу оцінити когнітивні функції у віковому аспекті, виділити залежні від віку інформативні часові характеристики умовно-рефлекторних відповідей для оцінки загальної фізіологічної активності та процесів навчання та пам'яті під впливом фармакологічних препаратів мемантину та авандамету.

У ході дослідження отримано нові дані про вік-залежні ефекти мемантину та авандамету на емоційні та рухові функції, їхній позитивний зв'язок з когнітивними функціями, що розширює фармакологічний спектр дії мемантину як геротропного препарату з високим адаптогенним потенціалом. Висновки та рекомендації, сформульовані на основі цих результатів, мають значне теоретичне і практичне значення для подальших досліджень у галузі нейрофізіології, психофармакології, геріатрії, а також для розробки нових методів корекції когнітивних розладів.

Автором була продемонстрована висока наукова обґрунтованість отриманих результатів, що базується на використанні сучасних наукових методів дослідження, строгому статистичному аналізі експериментальних даних і критичному порівнянні з даними літератури. Це забезпечило об'єктивність і достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, представлених у дисертації, що відповідає стандартам наукових досліджень.

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

Виконання наукового завдання, поставленого у дисертаційній роботі, демонструє високий рівень наукового доробку. Здобувач не лише успішно справився з визначеними цілями і завданнями дослідження, але й продемонстрував глибоке розуміння використаної методології наукової діяльності. Використання інноваційного підходу до розробки та застосування автоматизованої системи для аналізу умовного

харчового рефлексу підкреслює здатність автора до творчого мислення і розв'язання складних наукових задач.

Детальне вивчення та впровадження класичних методів аналізу поведінкових реакцій у щурів з використанням фармакологічних агентів виявило високий рівень компетенції здобувача у даній сфері. Дисертант продемонстрував впевнене володіння нейроетологічними та експериментально-фармакологічними методами дослідження, включаючи статистичний аналіз даних, що дозволило досягнути значних наукових результатів, має підтвердження у публікаціях у провідних наукових журналах та активній участі автора в наукових конференціях. Наукове дослідження вносить значний внесок у розвиток сучасної науки та має істотне теоретичне та практичне значення.

#### **6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження**

Теоретичне значення отриманих результатів дослідження полягає у розширенні розуміння фундаментальних принципів функціонування ЦНС та механізмів пам'яті. Дослідження дисертанта із застосуванням власної розробки автоматизованої системи реєстрації компонентів умовного харчового рефлексу розширило існуючі уявлення про те, як часові характеристики умовного харчового рефлексу можуть слугувати індикаторами роботи мозку, особливо у контексті оцінки процесів пам'яті. Це надає можливість глибшого аналізу нейронних механізмів, які лежать в основі умовних рефлексів, та впливу на них різних фармакологічних агентів.

Практичне значення результатів полягає у створенні підґрунтя для розробки нових методик дослідження вік-залежної патології мозку, пов'язаної з порушеннями когнітивних функцій. Автоматизована система, що розроблена в ході дослідження, дозволяє з високою точністю вимірювати часові характеристики умовних рефлексів, що може бути застосовано для оцінки ефективності фармакологічних засобів, спрямованих на відновлення або покращення пам'яті.

Крім того, результати дослідження можуть бути використані у науково-освітніх процесах для підготовки фахівців у галузі нейронаук, фармакології та медицини, забезпечуючи студентам та аспірантам доступ до сучасних дослідницьких методик і

знань у цій галузі. Розуміння взаємозв'язків між часовими характеристиками рефлексів і станом мозку відкриває нові перспективи для розробки методів ранньої діагностики та моніторингу прогресування вік-залежної, зокрема, нейродегенеративної, патології мозку.

Таким чином, дослідження вносить вагомий вклад у теорію та практику вік-залежних когнітивних порушень. Розширює експериментальні можливості для тестування фармакологічних препаратів, спрямованих на покращення процесів пам'яті, пригнічення рухового та емоційного збудження.

## **7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому**

Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділу власних результатів дослідження, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, 4-х додатків.

Робота проілюстрована 4 таблицями, 47 рисунками. Список використаних джерел містить 236 найменувань. Загальний обсяг дисертації 164 сторінки машинопису.

У *Вступі* аргументовано актуальність теми, сформульовано мету і задачі дослідження, пояснено зв'язок роботи з науковими програмами відділу біофізики іонних каналів Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, де виконувалася дисертаційна робота. Зазначено наукову новизну, теоретичне і практичне значення роботи, наведено відомості щодо особистого внеску здобувача, апробації матеріалів дослідження та публікації за темою роботи.

В *Огляді літератури* показаний аналітико-синтетичний аналіз сучасних даних щодо механізмів вікових змін пам'яті, асоційованих зі старінням, показаний зв'язок механізмів погіршення пам'яті з розвитком нейродегенеративних захворювань, які виникають при амілоїдогенній та судинній патологіях мозку, нігростріатній недостатності, вживанні алкоголю, а також при деменціях у дітей та в молодому і середньому віці.

У розділі *Матеріалів та методів дослідження* наведено, що робота проведена з використанням 90 щурів, які були розподілені на вікові контрольні та дослідні групи. Деталі розподілу, як вказує автор, детально описані у розділі результатів дослід-

дження. Проте для кращого сприймання особливостей вікового підходу розподіл тварин необхідно було би представити у цьому розділі, хоча у деяких методиках, що описані у розділі, надана характеристика груп.

У розділі не вказана стать тварин, які були задіяні в експериментах.

Наведені нейроетологічні методики автор використовував як фізіологічний інструмент дослідження навчання, пам'яті, моторики, негативних емоційних реакцій.

Необхідно зазначити, що застосовані методологічні підходи відповідають меті та завданням дослідження.

Розділ *Власних досліджень* складається з 3-х логічно взаємопов'язаних частин, які відповідають поставленим у роботі завданням.

Перша частина роботи розкриває етапи створення автоматизованої системи реєстрації часових та кількісних компонентів умовно-рефлекторних відповідей на пред'явлення харчового підкріплення. Етапи включають схему електронної годівниці, програмне забезпечення для мікроконтролера годівниці та комп'ютера, відео-реєстрацію поведінкових реакцій (стійок, грумінгу, завмирання, рухів).

Друга частина роботи включає експериментальне тестування автоматизованої системи на щурах різних вікових груп (2, 5, 12 місяців). Представлена схема проведення експериментальних досліджень, результати яких зведені у таблицях і статистично оброблені за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу та демонстративно проілюстровані у фотозаписах та гістограмах. Отримані факти надають можливість оцінити адекватність та ефективність створеної здобувачем автоматизованої системи для стеження за поведінковими когнітивними та емоційними реакціями щурів.

Третя частина роботи була присвячена дослідженню дії фармакопрепаратів мемантину та авандамету у молодих і старих тварин. Відзначено, що мемантин, незалежно від віку, покращує показники умовно-рефлекторної діяльності, а у молодих щурів модулює рівень харчової мотивації.

Цікаві дані отримані під час оцінки моторної та емоційної поведінки у молодих і старих тварин за допомогою тесту пасивного та активного уникнення, що дозволи-

ло автору виявити емоціотропні ефекти мемантину та встановити індивідуальні профілі емоційної поведінки у молодих щурів під впливом мемантину.

Дисертантом з'ясовано, що протидіабетичний препарат авандамет покращує пам'ять у старих щурів до рівня молодих, що, на думку автора, пов'язане із впливом авандамету на механізм збудливості, що на поведінковому рівні проявляється в активації моторних реакцій та, як наслідок, успішності виконання умовно-рефлекторної харчової поведінки.

Результати досліджень наглядно відображені у таблицях та графіках і вірогідно підтвержені даними статистичних методів.

У розділі *Аналізу та узагальнення результатів дослідження* із залученням літературних джерел обговорюються та піддаються аналізу переваги створеної автором автоматизованої системи дослідження компонентів харчового рефлексу над існуючими системами, а також аналізуються отримані власні результати. На основі обґрунтованих підсумків окреслюється можливий механізм отриманих ефектів фармакопрепаратів мемантину та авандамету на вік-залежну когнітивну та емоційну поведінку тварин. Розглядається перспектива застосування цих препаратів для корекції когнітивних функцій та розладів емоцій при нервовій та психічній патологіях мозку.

*Висновки* дисертації повністю відображають отримані основні результати, логічно сформульовані, об'єктивно відповідають поставленим меті та завданням дослідження, базуються на отриманих результатах використаного наукового дослідження.

Дисертаційна робота є завершеним структурованим науковим дослідженням та відповідає академічним критеріям.

## **8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці**

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені у навчальні програми університетів та дослідницьких інститутів як інструменту для вивчення поведінкової фізіології та фармакології, у доклінічні дослідження при тестуванні розвит-



ку нейродегенеративних патологій на різних етапах захворювання, а також для скринінгу фармакопрепаратів ноотропної дії.

## **9. Зауваження до оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача**

### **Зауваження до дисертації:**

1. Детальне викладення методик у підрозділах розділу «Результати досліджень» необхідно було б перенести у розділ «Матеріал та методи досліджень».

2. У тексті роботи і таблицях наведені англійські скорочення характеристик умовного рефлексу.

3. По тексту роботи зустрічаються поодинокі русизми.

Проте, незважаючи на зауваження, вони не ставлять під сумнів загальну теоретичну основу або ключові висновки дослідження. Також ці коментарі не впливають на оцінку дисертації в цілому, підтримуючи її високий науковий рівень та практичну значущість.

### **Запитання до дисертації:**

1. У роботі представлені переконливі докази переваги створеної Вами автоматизованої системи дослідження харчового рефлексу над існуючими, – а які недоліки, на Ваш погляд, має створена Вами система?

2. Чи дозволяє автоматизована система дослідження харчового рефлексу диференціювати позитивні умовно-рефлекторні відповіді від екстрасигнальних реакцій, – тобто тих реакцій щурів, які передують дії умовно-рефлекторного подразника?

3. Яка вартість Вашої автоматизованої системи?

4. Чим обумовлене застосування різних доз мемантину (10 мг/кг і 20 мг/кг) при нейроетологічних дослідженнях?

5. Які процеси лежать у зниженні харчової мотивації у щурів під впливом мемантину? Можливо, поряд з насиченням харчових центрів гіпоталамусу, активуються й інші механізми?

6. Які були передумови для дослідження протидіабетичного препарату Авандамет на пам'ять?

7. Як відомо, переважна більшість експериментальних досліджень виконуються на щурах-самцях, що пов'язане із виключенням циклічних гормональних впливів на організм щурів-самок. А чому Ваші дослідження були проведені на щурах-самках?

#### 10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Наукова робота Василя Анатолійовича Горбаченка «Розробка та використання автоматизованої системи для дослідження умовного харчового рефлексу та вивчення впливу фармакологічних агентів на поведінкові реакції щурів», яка подана на здобуття ступеня доктора філософії, у повній мірі відповідає встановленим критеріям та нормам для отримання цього ступеня, згідно з постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, вимогам до публікації дисертацій, встановленим Міністерством освіти і науки України у наказі № 1220 від 23 вересня 2019 року, а також правилам оформлення дисертаційних робіт за наказом МОН України № 40 від 12 січня 2017 року. Цей дослідницький внесок у наукову галузь 09 «Біологія», спеціалізація 091 «Біологія та біохімія», який виконаний в рамках освітньо-наукової програми «Біологія (Біофізика, фізіологія людини і тварин, патологічна фізіологія)» на III рівні вищої освіти Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, виявляє значний вклад у вивчену тематику. Отже, Горбаченко Василь Анатолійович заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія» у галузі 09 «Біологія».

Офіційний опонент:

доктор біологічних наук, професор,  
завідувачка лабораторії нейрофізіології,  
імунології та біохімії

ДУ «Інститут неврології, психіатрії  
та наркології Національної академії  
медичних наук України, м. Харків

