

## **ВІДГУК**

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

**Родинського Олександра Георгійовича**

**на дисертаційну роботу Муквич Вікторії Володимирівни**

**«Фізіологічні ефекти кофеїну за умов**

**доксорубіцин-індукованого ураження серця»**

**представлену на здобуття ступеня доктора філософії**

**за спеціальністю 091 Біологія**

**Актуальність теми дисертаційної роботи.** Зростання онкологічної захворюваності в світі та Україні, яке супроводжується підвищенням рівня смертності від злоякісних новоутворень, актуалізує необхідність пошуку не лише ефективних протипухлинних засобів, але й стратегій, спрямованих на мінімізацію їх побічної дії. Одним із найбільш дієвих, проте водночас і найбільш токсичних хіміотерапевтичних препаратів, є антрацикліновий антибіотик доксорубіцин. Його здатність викликати дозозалежне ураження серцевого м'яза, що проявляється у формі дилатаційної кардіоміопатії з подальшим розвитком серцевої недостатності, суттєво обмежує його клінічне застосування, особливо в умовах тривалих курсів лікування.

У контексті сучасних досліджень, присвячених кардіотоксичності антрациклінів, пріоритетним напрямом є вивчення природних сполук із потенційною кардіопротекторною активністю. Кофеїн, як представник класу метилксантинів, широко поширений в харчуванні людини, демонструє поліфункціональну фармакодинаміку, зокрема антиоксидантну, протизапальну, інотропну та вегетотропну активність. Водночас, попри наявність окремих робіт, що висвітлюють потенційно захисну дію кофеїну щодо серцево-судинної системи, механізми його впливу в поєднанні з доксорубіцином залишаються недостатньо вивченими, а результати досліджень – суперечливими. Це пояснюється значною варіабельністю моделей, дозувань, режимів введення, а також браком системного підходу до оцінки фізіологічної відповіді.

У цьому контексті дисертаційне дослідження Муквич В.В. є своєчасним і надзвичайно актуальним, оскільки спрямоване на комплексне вивчення фізіологічного впливу кофеїну при доксорубіцин-індукованій кардіотоксичності на експериментальній моделі в щурів. У роботі проаналізовано функціональні (ЕКГ, ЕхоКГ), вегетативні, біохімічні (показники прооксидантно-антиоксидантного балансу) та запальні маркери ушкодження серця з урахуванням вікових та статевих особливостей тварин. Інтегративний підхід, реалізований у дисертації, забезпечує багатовимірну оцінку кардіотоксичності та дозволяє виявити нові аспекти взаємодії між досліджуваними факторами.

Особливої уваги заслуговує практична орієнтованість дослідження, яке не лише обґрунтовує доцільність подальших доклінічних вивчень кофеїну як допоміжного засобу, але й формує наукове підґрунтя для розробки нових, фізіологічно обґрунтованих підходів до запобігання кардіотоксичним ефектам антрациклінів.

Таким чином, тема дисертації Муквич В.В. цілком відповідає сучасному рівню розвитку біомедицини, є актуальною як у фундаментальному, так і в прикладному аспектах, а її реалізація має значний потенціал для впровадження результатів у практику експериментальної кардіології, фармакології та фізіології.

**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 Муквич В.В. полягає у реалізації багаторівневого експериментального підходу до вивчення фізіологічних ефектів кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого токсичного ураження серцево-судинної системи, з урахуванням статевих та вікових особливостей адаптаційної відповіді. Вперше встановлено та обґрунтовано, що кофеїн, при



хронічному введенні в помірній дозі (25 мг/кг), чинить диференційований модуляторний вплив на ключові компоненти патогенезу кардіотоксичності: вегетативну регуляцію серця, систолічну функцію міокарда, оксидативно-запальні зміни та структурне ремоделювання серцевого м'яза.

Отримано оригінальні експериментальні дані щодо статеві-специфічних відмінностей реакції серцево-судинної системи на поєднану дію кофеїну та доксорубіцину. Вперше показано, що в самок щурів спостерігається вища автономна регуляторна гнучкість, стабільніший антиоксидантний статус і менша вираженість структурно-функціональних змін у міокарді, що свідчить про ендogenous фізіологічну резистентність до хіміотерапевтичного навантаження. На противагу цьому, у самців виявлено ознаки симпатичної гіперактивації, більш вираженого оксидативного дисбалансу та порушення систолічної функції серця. Таким чином, доведено наявність гендерно зумовленої вразливості до токсичних ушкоджень міокарда, яка може мати важливе прогностичне та клінічне значення.

Інноваційним аспектом є використання інтегральної моделі оцінки кардіотоксичності, що поєднує функціональні методи (ЕКГ, ЕхоКГ), показники варіабельності серцевого ритму як чутливі маркери нейровегетативної регуляції, а також біохімічні індикатори окисного стресу (МДА, СОД, КАТ, ЗАА) та системного запалення (СРБ). Застосування кореляційного аналізу дозволило простежити міжсистемні зв'язки між показниками на різних рівнях організації, виявивши принципово нові патофізіологічні взаємозалежності при впливі кофеїну в умовах токсичного навантаження.

Вперше продемонстровано, що кофеїн не лише не посилює кардіотоксичну дію доксорубіцину, а навпаки – частково компенсує її, знижуючи прояви систолічної дисфункції, дилатації шлуночків та вегетативного перенапруження. Особливо виразний кардіопротекторний ефект кофеїну зафіксовано в самок, що підкреслює необхідність урахування статевої специфіки при вивченні фармакофізіологічних ефектів.

Таким чином, результати дослідження Муквич В.В. не лише суттєво розширюють сучасні уявлення про можливості фармакологічної корекції

антрациклін-індукованої кардіотоксичності, але й формують нову модель експериментального підходу до вивчення фізіологічної дії природних сполук у системному контексті.

**Практичне значення одержаних результатів** у дисертаційній роботі Муквич В.В. полягає у створенні експериментально обґрунтованої моделі нейровегетативної, структурно-функціональної та біохімічної відповіді серцево-судинної системи на вплив кофеїну в умовах антрациклін-індукованої кардіотоксичності.

Запропонований підхід поєднує інтегральну оцінку ключових функціональних показників із аналізом прооксидантно-антиоксидантного балансу та системного запалення, що дозволяє ідентифікувати ранні прогностичні маркери ушкодження та компенсації серцевої діяльності в умовах хіміотерапевтичного навантаження. Застосування методу аналізу варіабельності серцевого ритму в поєднанні з ехокардіографією та біохімічними індикаторами є прикладом високочутливої та неінвазивної стратегії моніторингу, придатної для доклінічного тестування кардіопротекторних агентів.

Практична цінність отриманих даних зумовлена також трансляційним потенціалом: виявлена здатність кофеїну пом'якшувати патофізіологічні ефекти доксорубіцину без додаткового токсичного навантаження обґрунтовує можливість його подальшого вивчення як допоміжного засобу в супроводі антрациклінової хіміотерапії. Гендерно зумовлені особливості фізіологічної відповіді, виявлені в ході дослідження, можуть слугувати основою для розробки диференційованих підходів до кардіопревенції.

Одержані результати можуть бути використані у фундаментальних дослідженнях з експериментальної фізіології, біохімії, фармакології, токсикології та кардіології. Вони також можуть слугувати науково-методичним підґрунтям для подальшої розробки нових протоколів доклінічної оцінки безпечності й ефективності природних сполук з потенційною кардіозахисною дією.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій** сформульованих у дисертаційній роботі Муквич В.В., є високим, що зумовлено



методологічною вивіреністю дослідження, послідовною реалізацією дослідницької логіки та належним рівнем статистичної достовірності отриманих результатів.

Дисертантом застосовано науково релевантну модель доксорубіцин-індукованого ураження серця, доповнену системним вивченням впливу кофеїну на функціональні, регуляторні та біохімічні показники в умовах хіміотерапевтичного токсичного навантаження. Комплексна оцінка включає інструментальні методи (електрокардіографія, ехокардіографія), аналіз варіабельності серцевого ритму як індикатора вегетативного статусу, а також визначення біохімічних маркерів прооксидантно-антиоксидантного балансу та системного запалення, зокрема рівнів малонового діальдегіду, активності СОД, КАТ, загальної антиоксидантної активності та С-реактивного білка.

Статистична обробка результатів із використанням методів дисперсійного аналізу (ANOVA), апостеріорних критеріїв (Tukey HSD) та кореляційного аналізу дозволяє розглядати отримані висновки як статистично обґрунтовані, внутрішньо узгоджені та валідні з позиції сучасних підходів до фізіолого-біохімічного аналізу.

Особливу цінність має аналітична інтерпретація результатів у контексті статевої специфіки та вікових аспектів фізіологічної реактивності, що свідчить про глибоке розуміння дисертантом складної багаторівневої організації серцево-судинної регуляції. Висновки роботи логічно випливають із наведених результатів та кореспондують з актуальними науковими концепціями.

Таким чином, наукові положення, сформульовані в дисертації, є переконливо аргументованими, експериментально підтвердженими й мають достатнє обґрунтування для визнання їх як науково достовірних і практично значущих.

**Оцінка змісту дисертації, її завдання в цілому і основних положень дисертації.** Дисертаційна робота Муквич В.В. оформлена відповідно до чинних вимог Міністерства освіти і науки України щодо кваліфікаційних наукових праць на здобуття ступеня доктора філософії. Робота має чітку логіко-композиційну структуру, включає анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд сучасної наукової літератури, розділ матеріалів і методів дослідження, п'ять експериментальних розділів, обговорення результатів, висновки, список

використаних джерел та додатки. Загальний обсяг дисертації становить 210 сторінок. У роботі використано 217 джерел літератури, з яких понад 90 % – іншомовні, що свідчить про високий рівень залучення актуального міжнародного наукового контексту. Матеріал ілюстровано 14 рисунками та 11 таблицями.

У вступі дисертаційної роботи Муквич В.В. простежується високий рівень структурної завершеності та методологічної вивіреності. Також послідовно викладено логіку наукового пошуку: від формулювання актуальності проблеми на тлі сучасного стану фундаментальних і прикладних досліджень у галузі експериментальної кардіології до визначення концептуальних і практичних орієнтирів дослідження.

Актуальність теми підтверджується не лише теоретичними міркуваннями, а й прив'язкою до конкретних науково-дослідних програм і кафедральних тем, що забезпечує інституційно-наукову релевантність обраного напрямку. У вступі логічно визначено мету, завдання, об'єкт, предмет і гіпотезу дослідження, що демонструє глибоку аналітичну рефлексію дисертантки щодо багаторівневої природи проблеми антрациклін-індукованої кардіотоксичності.

Окремо варто відзначити обґрунтований вибір методологічного інструментарію, зокрема інтеграцію електрофізіологічних, морфофункціональних, біохімічних і статистичних підходів, які забезпечують комплексну оцінку функціонального стану серцево-судинної системи в умовах фармакологічного навантаження. У вступі чітко викладено елементи наукової новизни, акценти практичної значущості результатів, а також вказано особистий внесок авторки у проведення експериментальної частини дослідження.

Апробація результатів дисертаційної роботи представлена у вигляді участі в наукових форумах, конференціях і публікацій у фахових виданнях, що засвідчує належну ступінь наукового опрацювання й апробації основних положень роботи.

У першому розділі дисертаційної роботи Муквич В.В. здійснено глибокий, системно структурований аналіз сучасного стану наукових досліджень, присвячених патофізіологічним механізмам доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності, із залученням актуальних літературних джерел вітчизняного та іноземного походження.



Огляд вирізняється міждисциплінарним підходом, у межах якого інтегровано дані з експериментальної фармакології, молекулярної біології, вікової фізіології та нейроавтономної регуляції серцевої діяльності.

Особливу увагу зосереджено на механізмах прооксидантного пошкодження кардіоміоцитів, порушення функції мітохондрій, дисбалансу вегетативного тону та запальних реакцій, що лежать в основі антрациклінової кардіотоксичності. Водночас, авторкою ретельно узагальнено дані щодо фармакодинаміки кофеїну, із висвітленням його потенційного антиоксидантного та вегетотропного ефектів у контексті модифікації пошкоджень, індукованих доксорубіцином.

Значна увага приділена статево- та віковозалежним особливостям серцево-судинної відповіді, що є надзвичайно важливим з огляду на потребу в диференційованих підходах до вивчення механізмів серцевої дисфункції у різних біологічних контекстах. Літературний огляд виявляє системне розуміння дослідницею міждисциплінарних аспектів проблеми, включаючи експериментальні моделі кардіотоксичності, предикторні біомаркери ураження міокарда та сучасні підходи до його фармакологічної корекції.

Підсумкова частина огляду має аналітико-узагальнюючий характер, у якій логічно окреслено наукові прогалини, що існують у сучасній літературі, та сформульовано підґрунтя для побудови дослідницької гіпотези, визначення мети, завдань і методологічних орієнтирів дослідження.

**Другий розділ** дисертаційної роботи Муквич В.В. демонструє високий рівень методологічної впорядкованості, аналітичної точності та експериментальної релевантності. У ньому послідовно викладено логіку організації дослідження, описано експериментальні моделі, принципи формування груп, а також визначено критерії відбору та стратифікації тварин за віком і статтю, що є ключовим для забезпечення валідності отриманих результатів з урахуванням біологічної варіабельності.

Дослідження побудоване на добре обґрунтованій моделі доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності, з оцінкою модулюючого впливу кофеїну як потенційного кардіопротектора. Запропонований підхід передбачає вивчення

багатокомпонентної реакції серцево-судинної системи в динаміці вікового розвитку та в контексті статевої диморфності, що значно підвищує ступінь екстраполяційності результатів до ширшого біомедичного контексту.

Розділ містить детальний опис експериментальних методик: електрокардіографічного моніторингу, ехокардіографії, аналізу варіабельності серцевого ритму, біохімічної оцінки показників оксидативного стресу, активності антиоксидантних ферментів і рівня С-реактивного білка. Усі застосовані методи є валідованими та відповідають сучасним еталонам доклінічної експериментальної практики.

Методологічна частина роботи вирізняється високим рівнем деталізації, коректністю опису дослідницьких процедур та логічною відповідністю поставленим завданням, що забезпечує прозорість, відтворюваність і наукову достовірність проведеного експерименту.

**У третьому розділі** дисертаційної роботи Муквич В.В. представлено ґрунтовний аналіз змін електрокардіографічних параметрів у тварин з експериментально індукованою доксорубіцин-асоційованою кардіотоксичністю. Основна увага зосереджена на оцінці впливу кофеїну як потенційного кардіомодуючого агента за умов хронічного фармакологічного стресу.

Електрофізіологічні дослідження реалізовані із застосуванням високочутливої методики реєстрації ЕКГ, що дозволило детально охарактеризувати зміни показників збудження і реполяризації, частотних характеристик, а також параметрів, пов'язаних із функціональною активністю автономної нервової системи.

Особливої наукової ваги додає стратифікація результатів за віковими й статевими групами, що дало змогу виявити гендерно-зумовлену варіабельність електрофізіологічної відповіді на токсичне навантаження та фармакологічну інтервенцію. Такий підхід забезпечує глибше розуміння патофізіологічних механізмів ураження та відновлення електричної активності міокарда.

Розділ вирізняється концептуальною цілісністю, методологічною чіткістю та науково-обґрунтованими узагальненнями, що формують основу для інтерпретації наступних етапів дослідження.



**Четвертий розділ** дисертаційної роботи присвячено поглибленому аналізу ультразвукових характеристик серця як інтегративного показника морфофункціонального стану міокарда за умов доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності. Використання ехокардіографії як неінвазивного методу візуалізації дозволило авторці не лише кількісно оцінити структурні зміни серця, а й простежити функціональні порушення насосної здатності лівого шлуночка в динаміці.

Значущим аспектом є стратифікація отриманих результатів за статевими та віковими групами тварин, що дало змогу виявити диференційовану чутливість серцево-судинної системи до токсичного навантаження та фармакологічного втручання. Продемонстровано, що введення доксорубіцину супроводжувалося розвитком дилатаційних змін, зниженням фракції викиду, зменшенням скоротливих показників та ремоделюванням міокарда. Водночас під впливом кофеїну спостерігалось часткове відновлення геометрії та покращення систолічної функції, що інтерпретується як вияв його кардіомодуючого потенціалу.

Представлені дані відзначаються високим ступенем обґрунтованості, біологічною достовірністю та методологічною коректністю. Розділ інтегрує кількісні ехокардіографічні показники з патофізіологічними висновками, формуючи концептуально цілісну оцінку функціонального стану серця в умовах токсичного навантаження й фармакологічної інтервенції.

**П'ятий розділ** дисертаційної роботи репрезентує комплексну біохімічну оцінку про-/антиоксидантного балансу та рівня системного запалення у самок і самців щурів з доксорубіцин-індукованим ураженням серця, з урахуванням впливу кофеїну як фармакологічного модулятора. Висвітлено широкий спектр показників, що характеризують інтенсивність оксидативного стресу та стан антиоксидантної системи (активність каталази, супероксиддисмутази), а також рівень С-реактивного білка як ключового маркера запального процесу.

Особливістю розділу є поєднання біохімічних методів з патофізіологічною інтерпретацією змін, індукованих як кардіотоксичним агентом, так і введенням кофеїну. Результати свідчать про те, що кофеїн чинить виражену антиоксидантну та

протизапальну дію, сприяючи відновленню внутрішньоклітинної редокс-рівноваги та зменшенню рівня системного запалення. Це узгоджується з механізмами його дії як антагоніста аденозинових рецепторів та інгібітора фосфодіестераз, що впливає на клітинну сигналізацію.

Наукову вагу розділу підсилює аналіз гендерної специфіки біохімічної відповіді, що дозволяє поглибити розуміння фізіологічних резервів адаптації до токсичного та фармакологічного впливу в самок і самців. Такий багаторівневий підхід демонструє системну оцінку ефектів кофеїну та розширює уявлення про його потенційну роль у фармакологічній кардіопротекції.

**Шостий розділ** дисертаційної роботи вирізняється системністю та високим ступенем аналітичної складності, адже в ньому реалізовано багатовекторний кореляційний аналіз функціональних, біохімічних та запальних параметрів у щурів контрольної та експериментальних груп. Такий підхід дозволяє інтегрувати отримані дані в єдину патофізіологічну модель, в якій простежуються взаємозв'язки між станом вегетативної регуляції, вираженістю оксидативного стресу та системною запальною відповіддю.

Виявлені статистично значущі кореляції між показниками варіабельності серцевого ритму, вмістом С-реактивного білка та активністю антиоксидантних ферментів підтверджують взаємозумовленість порушень нейровегетативної регуляції та редокс-гомеостазу. За умов доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності спостерігається формування несприятливого функціонально-біохімічного профілю, тоді як під впливом кофеїну відзначено зниження щільності негативних асоціацій і появу компенсаторних зв'язків, що свідчить про його модулюючу дію.

Розділ виконує функцію інтегративного етапу, в якому отримані на різних рівнях результати узгоджуються в єдину систему доказів. Такий формат аналізу не лише підвищує евристичну цінність дисертаційної роботи, але й підтверджує її відповідність сучасним стандартам біомедичних досліджень із системним підходом до вивчення патогенезу та корекції кардіотоксичних станів.

**Сьомий розділ** дисертаційної роботи має завершальний концептуальний характер і виконує функцію інтегративного синтезу експериментальних даних. У



ньому дисертанткою здійснено глибоку рефлексію щодо отриманих результатів у контексті сучасних патофізіологічних уявлень про кардіотоксичність антрациклінових антибіотиків, зокрема доксорубіцину, а також проаналізовано потенційну роль кофеїну як модулюючого чинника в збереженні функціональної цілісності серцево-судинної системи.

Дисертантка інтерпретує результати з урахуванням складних механізмів клітинної та системної дезорганізації, таких як оксидативний стрес, порушення вегетативної регуляції, запальна відповідь та структурно-функціональне ремоделювання міокарда. У роботі чітко простежується зв'язок між зниженням антиоксидантного захисту та активацією нейрогуморальних дисбалансів, що в підсумку формують кардіотоксичний фенотип. Введення кофеїну розглядається як багаторівнева інтервенція, що здатна частково нівелювати токсичні ефекти, завдяки впливу на аденозинові рецептори, антиоксидантну систему та електрофізіологічну стабільність.

Особливої наукової цінності розділу додає урахування гендерноспецифічних аспектів реактивності серцево-судинної та нейровегетативної регуляції, що підсилює системність та прогностичну значущість отриманих результатів. Таким чином, обговорення не є лише супровідним елементом, а виступає самостійною аналітичною платформою, що виводить експериментальні результати на рівень концептуального узагальнення.

**Висновки**, сформульовані в дисертаційній роботі Муквич В.В., вирізняються високим рівнем наукової виваженості, структурної логіки та методологічної відповідності поставленим завданням. Вони не лише узагальнюють емпіричні результати дослідження, але й виводять їх у площину системного аналізу патофізіологічних механізмів кардіотоксичності та біомедичної оцінки фармакологічної інтервенції. Дисертантка глибоко інтерпретує отримані дані, виявляючи ключові закономірності між станом вегетативної регуляції, рівнем оксидативного стресу та запальної реакції в щурів обох статей за умов дії доксорубіцину і модулюючого впливу кофеїну.

Особливу цінність становить акцент на гендерноспецифічних фізіологічних відповідях, що відкриває перспективи для стратифікованих підходів до кардіопревенції. У висновках відображено не лише основні результати, але й запропоновано напрямки подальших досліджень, що свідчить про здатність дисертантки до формування наукових гіпотез і бачення актуальних міждисциплінарних проблем. Формулювання є чіткими, змістовними та концептуально завершеними, що підтверджує високий ступінь методологічної зрілості наукового дослідження.

**Повнота викладення матеріалу дисертації у наукових публікаціях.** Основні результати дисертаційної роботи Муквич В.В. знайшли належне відображення у 11 наукових публікаціях. Серед них – 5 статей, опубліковано у фахових виданнях, що включені до категорії «Б» Переліку наукових фахових видань України. Результати дослідження були представлені в 6 тезах доповідей на міжнародних і вітчизняних конференціях, форумах та з'їздах.

Опубліковані наукові праці репрезентують зміст дисертації в повному обсязі, відображаючи ключові концептуальні положення, міждисциплінарну спрямованість дослідження, його методологічну архітектуру та багаторівневі емпіричні результати. Особистий внесок здобувачки в статтях, виконаних у співавторстві, чітко марковано: він охоплює проведення експериментальної роботи, біостатистичну обробку, наукове обґрунтування висновків та участь у створенні змістового ядра публікацій.

**Відсутність академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації.** У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою Муквич 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 вимогами академічного письма, 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.

У першому розділі спостерігається надмірна деталізація окремих положень літературного огляду, що частково ускладнює аналітичне сприйняття поданого матеріалу. У ряді фрагментів перелік емпіричних фактів переважає над їх системним узагальненням, що знижує концептуальну щільність огляду. Було б доцільно зосередити увагу не стільки на описовій репрезентації джерел, скільки на критичному аналізі сучасного стану проблеми з виокремленням наукових лакун.

У методичному розділі спостерігається непропорційність у подачі стандартних та авторських процедур: загальноприйнятим методикам відведено більше уваги, ніж інноваційним елементам дослідження, зокрема модифікаціям чи адаптаціям до конкретних умов експерименту. Такий підхід частково нівелює акцент на оригінальність застосованої методології.

Варто також зазначити наявність незначних технічних і стилістичних недоліків, зокрема порушення візуальної логіки розміщення таблиць, переноси великих блоків даних без належного текстового супроводу, окремі випадки дублювання термінів або недостатньо уніфікованого слововживання.

Усі виявлені зауваження мають переважно дискусійний або редакційно-технічний характер і не знижують наукової цінності одержаних результатів.

У порядку дискусії виникли наступні питання:

1. У якій мірі результати дослідження дозволяють говорити про системний (а не лише кардіальний) характер впливу доксорубіцину та кофеїну, з урахуванням виявлених біохімічних показників?
2. Наскільки коректним є використання кореляційного аналізу для встановлення патофізіологічних взаємозв'язків у багатофакторній

експериментальній моделі, і чи розглядалися альтернативні статистичні підходи (наприклад, багатовимірна регресія)?

3. Чи враховувалась можливість зворотної дії кофеїну на серцево-судинну регуляцію при тривалому прийомі, зокрема з урахуванням потенційної десенситизації аденозинових рецепторів?
4. Які перспективи має виявлений гендерний ефект у контексті розробки диференційованих кардіопротективних стратегій при хіміотерапії в майбутніх доклінічних або клінічних дослідженнях?
5. Наскільки перспективним є подальше дослідження хроноритмологічних аспектів кардіофізіологічної відповіді на токсичне навантаження у моделі, використаній у роботі?

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 Муквич В.В. *«Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця»* є концептуально завершеним, логічно вибудованим та методологічно обґрунтованим науковим дослідженням, яке демонструє високу академічну автономність, міждисциплінарну інтеграцію та належний рівень дотримання норм наукової доброчесності.

У межах дисертаційної роботи реалізовано багаторівневий підхід до оцінки кардіофізіологічної відповіді в умовах експериментального медикаментозного навантаження, що дозволило здійснити системний аналіз функціональних, біохімічних та запальних показників з урахуванням вікових та гендерних особливостей. Представлені результати засвідчують не лише належний рівень експериментальної техніки, а й глибоке теоретико-методологічне осмислення



досліджуваної проблеми, що знайшло відображення в опублікованих працях, апробаційних матеріалах та оформленні самої дисертації.

Враховуючи актуальність тематики, інноваційність підходів, достовірність отриманих результатів, їх теоретичну новизну та практичну значущість, дисертаційна робота Муквич Вікторії Володимирівни повністю 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 Муквич Вікторія Володимирівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

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

**Олександр РОДИНСЬКИЙ**

Підпис

**ЗАСВІДЧУЮ**

ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

20\_\_р.

