

ВІДГУК

доктора біологічних наук, професора Лизогуба Володимира Сергійовича на дисертаційну роботу Муквич Вікторії Володимирівни «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця», подану до разової спеціалізованої вченої ради Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 091 Біологія

Актуальність теми. Актуальність дисертаційної роботи Муквич В.В. зумовлена високою захворюваністю в Україні на онкологічні хвороби. Одним з основних засобів протипухлинного лікування є доксорубіцин (DOX). Але DOX має кардіотоксичність, що обмежує використання та становить перешкоду для лікування онкохворих. Виникає необхідність знизити кардіотоксичність DOX. Такою природною сполукою з класу пуринових алкалоїдів є кофеїн. Кінцевий серцево-судинний ефект кофеїну є результатом комплексної взаємодії регуляторних механізмів, що значною мірою залежить від дози, та індивідуальної чутливості до тривалого споживання. Сукупність біохімічних процесів, що лежить в основі стимулюючої дії кофеїну на ЦНС, ВНС і на серце онкохворих мало відомі, але невідомі механізми та особливості його дії. Це потребує науково обґрунтованих закономірностей та дослідження особливостей фізіологічних реакцій на кофеїн за умови доксорубіцин-індукованого ураження серця. На сьогодні, залишається відкритим і недостатньо вивченим питання функціонування системної, міжсистемної, органної та міжорганної, клітинної та внутрішньоклітинної взаємодії кофеїну з доксорубіцин-індукованим ураженням серця. Тому фізіологічне обґрунтування особливостей та закономірностей функціонування серця під впливом кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого його ураження має важливе значення для біологічної та медичної науки. Для Муквич В.В. актуальним було перевірити чи кофеїн, при комбінованому введенні з DOX, проявляє кардіопротекторні властивості та частково протидіє оксидативному стресу.

Ось чому в дисертаційній роботі вперше поставлене завдання з'ясувати фізіологічний вплив на функцію серця, вегетативну регуляцію, оксидативний стрес та антиоксидантний захист кофеїну, що вводиться в поєднанні з DOX.

Все це зумовило актуальність, мету, завдання та методи дослідження дисертаційної роботи Муквич В.В. З'ясування цих питань сприятиме подальшій інтеграції в науковий простір біологічної та медичної науки.

Зв'язок роботи з науковими планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі біохімії та фізіології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара в межах науково-дослідної роботи (НДР) «Фізіолого-біохімічні механізми онтогенетичного розвитку та адаптації до стресу різного генезу» (№ держреєстрації 0119U100105) та наукового напрямку Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара – «Оцінка ступеня стрес-реакції біосистем до зовнішніх і внутрішніх впливів» (№ держреєстрації 0122U000059).

Наукова новизна одержаних результатів полягає: у комплексному дослідженні та оцінюванні впливу комбінації кофеїну та DOX на моделі кардіотоксичності щурів. Ключовий інноваційний аспект дисертації полягає у демонстрації вікових та статевих специфічних реакцій на DOX і його комбінацію з кофеїном. Дослідження має важливе значення, оскільки воно демонструє, що тривале введення кофеїну в помірних дозах (25 мг/кг/день) за умови токсичності, викликаній антрациклінами не призводить до посилення оксидативного або запального стресу, зберігає функцію міокарда та запобігає розвитку систолічної дисфункції, викликаній DOX.

Порівняно з самцями, самки демонструють вищий ступінь стійкості до серцевого ураження, викликаного DOX. У них кофеїн ефективніше підтримував вегетативний баланс та систолічну функцію міокарда за кардіо-індукованої токсичності. Новим у роботі є профілактична парадигма цієї моделі: тварини були здоровими до введення препарату, що дозволяє оцінити захисну, а не відновлювальну роль кофеїну, тим самим розширюючи його потенціал як

профілактичного кардіопротекторного засобу.

Перевагою дослідження Муквич В.В. є комплексне оцінювання кількох зв'язаних систем. Кореляційні структури мали вікову та статеву специфіку: у самців спостерігались сильніші зв'язки в умовах токсичності, що свідчить про більшу чутливість до кардіотоксичних ефектів DOX. У самок – більш адаптивні та збалансовані реакції, особливо, на тлі введення кофеїну. За результатами дослідження Муквич В.В. кофеїн має модулюючий вплив на кардіотоксичне ураження, викликане DOX.

Практичне значення одержаних результатів. Дисертаційна робота є ґрунтовним науковим дослідженням з високою практичною значущістю. Результати роботи забезпечують вирішення актуального завдання, можливість застосування кофеїну під час хіміотерапії DOX. Помірне регулярне введення кофеїну пом'якшує кардіотоксичні ефекти, має значення для широкого використання антрациклінів.

Дослідження показує, що: кофеїн може служити неінвазивним, допоміжним засобом для зменшення серцево-судинних побічних ефектів хіміотерапії. Отримані результати підкреслюють важливість індивідуальних підходів до лікування, які можуть підвищити безпеку та ефективність в онкології. Застосування ВСР та інших маркерів (СРБ, МДА, СОД) як індикаторів кардіотоксичності забезпечує чутливу, неінвазивну стратегію для доклінічного моніторингу.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність та новизна. Основні наукові роботи Муквич В.В. обумовлені актуальністю проблеми, забезпечені аналітичним науковим матеріалом, а також теоретичним, методологічним і експериментальним рівнем досліджень. Об'єкт і предмет дослідження відповідають меті та завданням роботи. Етапи дослідження виконані згідно з планом роботи, і є логічними та послідовними. Достовірність наукових положень обґрунтована, адекватним плануванням і обробкою

результатів, методами математичної статистики. Перераховане вище дозволяє оцінити результати, наукові положення та висновки Муквич В.В. як достовірні.

Оцінка змісту дисертації, її завдання в цілому і основних положень дисертації. Дисертація викладена державною мовою на 210 с. тексту і складається з анотацій, вступу, семи розділів досліджень, висновків, додатків, списку використаних літературних джерел. Використано 217 джерел літератури. Робота проілюстрована 14 таблицями та 11 рисунків.

У вступі обґрунтовано актуальність обраної теми, вказано на зв'язок роботи з науковими планами й темами, сформульовано мету й завдання дослідження, визначено об'єкт, предмет, описані методи дослідження, розкрито наукову новизну і практичну значущість роботи, подано інформацію про особистий внесок здобувача та апробацію результатів дисертації.

У першому розділі здійснено аналіз наукових джерел, щодо хімічної природи, біохімічних властивостей, механізмів дії кофеїну на організм та прояв його кардіоваскулярних ефектів. Висвітлено особливості застосування DOX як хіміотерапевтичного препарату, який є представником антрациклінових антибіотиків – одним із ефективних препаратів у сучасній протипухлинній терапії. Проте його кардіотоксичність – один із вагомих обмежень, що становить серйозну перешкоду для тривалого та безпечного використання даного препарату в онкології.

Застосування DOX, попри його високу ефективність у лікуванні злоякісних новоутворень, супроводжується серйозними побічними ефектами з боку ССС. Одним із найчастіших та клінічно значущих ускладнень є розвиток ДКМП, що проявляється у зниженні скоротливої здатності міокарда, дилатації серцевих камер та прогресуванням серцевої недостатності. Механізм даного ушкодження пов'язаний з надмірним утворенням АФК, порушенням функції мітохондрій, інгібуванням топоізомерази та активацією апоптозу кардіоміоцитів. Враховуючи зростання тривалості життя онкологічних пацієнтів, проблема доксорубіцин-індукованого ураження серця набуває все

більшої клінічної актуальності, що зумовлює потребу в дослідженні його механізмів та пошуку ефективних кардіопротекторних засобів.

Дисертант з аналізу літератури узагальнює актуальність подальшого вивчення можливостей фармакологічної корекції доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності, зокрема застосування речовин, які здатні впливати на ключові патогенетичні ланки – оксидативний стресу. Вивчення дії кофеїну на функцію серця відкриває нові підходи до кардіопротекції.

Другий розділ присвячений опису методів та організації дослідження. Чітка структура, що присвячена методичним основам дослідження. Розділ включає характеристику методів, які в повній мірі відповідають поставленій меті і дозволяють реалізувати завдання. У роботі використано модель доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності у щурів із подальшим введенням кофеїну. Функціональний стан серцево-судинної системи оцінювали за допомогою електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії (ЕхоКГ). Біохімічні дослідження включали визначення малонового діальдегіду (МДА), активності супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), загальної антиоксидантної активності (ЗАА) та СРБ. Для виявлення зв'язків між досліджуваними показниками використовували статистичну обробку (SPSS Statistics, версія 26.0., ANOVA, Tukey HSD, критерій Манна-Вітні).

У третьому розділі автор представляє матеріал дослідження вікових особливостей ВСР у досліджуваних щурів за фізіологічних умов та при кофеїновому навантаженні (підрозділ 3.1) та динаміку вегетативного забезпечення функціонування серця під впливом кофеїну у самок (підрозділ 3.2) та самців (підрозділ 3.3) щурів за показниками ВСР за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця. Представлений матеріал досліджень у таблицях, рисунках та текст переконує про кардіопротекторний ефект кофеїну через вегетативну модуляцію та вагусне відновлення. Комбіноване введення кофеїну та DOX пом'якшувало вегетативні порушення, спричинені доксорубіцином у щурів обох статей. У самок і самців ЧСС знизилася, вагусні показники

покращилися, а симпатичні індекси частково нормалізувалися.

У розділі 4 представлений матеріал ультразвукових досліджень та характеристика серця за умов доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності та модулюючого впливу кофеїну. Автор надає матеріал ехокардіографічних досліджень та оцінює структурно-функціональні показники серця у самок (підрозділ 4.1) та самців (підрозділ 4.2.) при доксорубіцин-індукованому ураженні та дії кофеїну. Важливим результатом цього розділу є те, що комбінація доксорубіцину та кофеїну продемонструвала кардіопротекторний ефект, оскільки кофеїн значно: відновив систолічну продуктивність, зменшував гіпертрофію стінки та дилатацію шлуночків, індуковані доксорубіцином, знижував залишковий систолічний об'єм та покращував ефективність серцевих скорочень. Наведені результати підтверджують гіпотезу Муквич В.В. про те, що кофеїн має модулюючий вплив на кардіотоксичне ураження, викликане доксорубіцином, і може служити потенційним кардіопротекторним засобом у випадках експозиції антрациклінів.

У Розділі 5 Муквич В.В, описує результати дослідження ефекту кофеїну на про-/антиоксидантний баланс та с-реактивний білок у самок та самців щурів за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця. Наявний матеріал демонструє, що кофеїн чинить кардіозахисну дію за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця у самок та самців щурів, модулюючи про-/антиоксидантний баланс та системне запалення. У самців і самок щурів введення DOX викликало оксидативний стрес. Спостерігали підвищення рівня МДА, зниження активності СОД і КАТ, зменшення ЗАА, значне зростання рівня СРБ. Введення кофеїну підвищував активність антиоксидантних ферментів, підтримував загальний антиоксидантний статус та знижував рівень запалення. Комбіноване введення кофеїну з DOX частково компенсує токсичний вплив DOX, особливо у самок, що свідчить про вищий антиоксидантний захист.

Розділі 6 присвячений кореляційному аналізу регуляторних,

функціональних, структурних та біохімічних показників у групах щурів. Кореляційний аналіз, проведений у даному розділі, дозволив Муквич В.В. виявити системні зв'язки між функціональними, біохімічними та показниками запалення, що характеризують стан серцево-судинної та антиоксидантної систем у щурів. У контрольній групі встановлено фізіологічно обґрунтовані зв'язки, що підтверджують збереження автономного гомеостазу. Введення доксорубіцину зумовлювало порушення цих зв'язків, зокрема посилення негативної кореляції між показниками насосної функції серця, антиоксидантного статусу та вегетативної регуляції, що свідчить про системну дестабілізацію та прояву кардіотоксичності. Кофеїн в умовах його ізольованого застосування сприяв підтриманню або відновленню фізіологічних кореляцій, демонструючи адаптогенну і потенційно кардіозахисну дію. У групі комбінованого введення кофеїну з доксорубіцином спостерігалось часткове відновлення функціональних зв'язків, що вказує на здатність кофеїну пом'якшувати негативні ефекти хіміотерапії.

Розділ 7 присвячений аналізу результатів дослідження де одержані дані узагальнено та інтегровано в систему наявних знань. Означений розділ висвітлює основні фізіологічні механізми, які слугують підґрунтям результатів експериментального дослідження (розділи 3-6) та інтегровано їх із відомою літературою. Ключові висновки щодо кардіозахисної дії кофеїну представлені у вигляді структурно-логічної схеми. Кофеїн забезпечує кардіозахист, стабілізує вегетативну регуляцію, зменшує оксидативний стрес, пригнічує запалення, здійснює комплексний захисний механізм та проявляється статеві і вікова специфічність у системному підході до кардіозахисту.

Висновки науково обґрунтовані, відповідають меті і завдань дисертаційного дослідження. Зміст висновків дисертації свідчать про достатній рівень підготовленості дисертантки. Вона вільно володіє методикою дослідження, має творчий підхід до обраної теми, що й дозволило їй

обґрунтувати та розв'язати дослідницькі завдання. Список літератури оформлений згідно сучасних вимог.

Повнота викладення основних результатів в опублікованих наукових працях. Результати проведених досліджень висвітлені автором в наукових публікаціях. Зокрема, за темою дисертації опубліковано у 13 наукових праць - 7 статей у наукових виданнях з переліку наукових фахових видань України, 6 - публікації апробаційного характеру.

Апробація результатів дисертації. Матеріали роботи і результати дослідження були представлені на 6 міжнародних наукових конференціях. Вищезазначене свідчить, що результати дисертаційного дослідження Муквич В.В. у наукових публікаціях викладено повно та належним чином апробовано.

Відсутність (наявність) академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації. Аналіз дисертації В.В. Муквич дозволяє констатувати, що у рукопису відсутні академічний плагіат та фальсифікації наукових даних і експериментальних результатів. Надані матеріали свідчать, що отримані наукові результати відповідають принципам коректної наукової практики.

Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення. У дисертаційній роботі Муквич В.В. присутні окремі недоліки та дискусійні положення, які потребують додаткової аргументації та відповідних уточнень:

1. Сучасні вимоги до науково-дослідних робіт передбачають дотримання міжнародних біоетичних вимог. Як ці вимоги реалізовані у вашій роботі?
2. У дисертації відсутні назви розділів 1 (огляд літератури) та 7 (обговорення результатів).
3. У огляді літератури дисертант переважно констатує результати дослідження інших авторів і не висловлює власного критичного ставлення до них.
4. Чи мала місце внутрішньоіндивідуальна варіація регуляторних механізмів та насосної функції серця у самок та щурів? Якщо були виявлені такі особливості, то як автор її пояснює?

5. Оцінка функціонального стану серця та регуляторних процесів є критично важливою у лікуванні онкохворих DOX у комбінації з кофеїном. Останній чинить кардіозахисну дію за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця у щурів. Традиційно, про ефект такого впливу орієнтуються на узагальнені показники, як то середні значення. Хоча середні значення можуть виявляти відмінності між групами (наприклад, самці проти самок або експериментальна група проти контрольної), вони часто приховують внутрішню групові та міжіндивідуальні особливості. Цим самим хочу звернути увагу дисертантки Муквич В.В. на деякі обмеження традиційної статистики. Багата інформація, яка міститься у розподілі параметрів однієї особини, зазвичай втрачається при зведенні даних до одного середнього значення або навіть дисперсії. У дисертації регуляторні та гемодинамічні показники серця не мали нормального розподілу. Двоє особин щурів з однаковим середніми показниками можуть суттєво відрізнятися за стабільністю реакцій. В експерименті, що провела Муквич В.В. необхідно було звернути увагу і аналізувати не тільки величину реакцій, а їх стабільність, а для цього необхідно було застосовувати розширені метрики: значення ексцесу, асиметрія, та ентропія, ковшну варіативність, що додало більше цінної інформації та значно підвищило б наукову цінність роботи.

Перераховані зауваження, переважним чином, мають дискусійний характер, суттєво не впливають на науковий і методологічний рівень дослідження, не знижують його загальної позитивної оцінки і спрямовані на подальше удосконалення автора.

Висновок про відповідність дисертації встановленим чинним вимогам. Дисертаційна робота Муквич Вікторії Володимирівни «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця» має достатнє теоретичне і практичне значення, є самостійним завершеним

науковим дослідженням, яке за своїм змістом, обґрунтованістю висновків, новизною отриманих результатів відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, 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.), а її автор Муквич Вікторія Володимирівна заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

доктор біологічних наук, професор,
професор кафедри анатомії, фізіології
та фізичної реабілітації Черкаського
національного університету
імені Богдана Хмельницького

Володимир ЛИЗОГУБ

Підпис Лизогуба В.С. засвідчую
проректор з наукової, інноваційної та
міжнародної діяльності

Олександр Спрягайло