

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
Дніпровського національного
університету імені Олеся Гончара
Олег МАРЕНКОВ



«16» 06 2025 р.

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Муквич Вікторії Володимирівни «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця», представленій на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія

ВИТЯГ

з протоколу № 6 від 11 червня 2025 року міжкафедрального семінару біолого-екологічного факультету Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара

Голова міжкафедрального семінару біолого-екологічного факультету д-р біол. наук, проф., О. В. Севериновська

Секретар міжкафедрального семінару біолого-екологічного факультету канд. біол. наук, доц. О. М. Маренков

ПРИСУТНІ: 17 з 17 членів міжкафедрального семінару: д-р біол. наук, проф. О. Є. Пахомов (03.00.16 – екологія); канд. біол. наук, доц. В. А. Горбань (03.00.16 – екологія); д-р біол. наук, проф. Ю. В. Лихолат (03.00.16 – екологія); д-р біол. наук, проф. О. В. Севериновська (03.00.13 – фізіологія людини та тварин); канд. біол. наук, доц. О. М. Маренков (03.00.10 – іхтіологія); д-р біол. наук, проф. Г. О. Ушакова (03.00.04 – біохімія); канд. біол. наук, доц. Т. В. Складар (03.00.07 – мікробіологія); д-р біол. наук, проф. Ю. Л. Кульбачко (03.00.16 – екологія); д-р біол. наук, проф. О. О. Шугуров (03.00.13 – фізіологія людини та тварин); д-р біол. наук, проф. О. М. Кунах (03.00.16 – екологія); д-р біол. наук, проф. І. О. Зайцева (03.00.16 – екологія); канд. біол. наук, доц. О. М. Масюк (03.00.16 – екологія); канд. с.-г. наук, доц. Т. С. Шарамок (06.02.03 – рибництво); канд. біол. наук, ст. наук. спів. І. А. Іванько (03.00.16 – екологія); канд. біол. наук, доц. А. М. Кабар (03.00.16 – екологія); канд. біол. наук, доц. К. В. Лаврентьєва (03.00.07 – мікробіологія); д-р біол. наук, проф. К. К. Голобородько (03.00.16 – екологія).

Запрошені: канд. біол. наук, доц. О. О. Дьомшина (03.00.04 – біохімія); канд. біол. наук, доц. О. М. Хоменко (03.00.14 – фізіологія людини та тварин); аспірантка В. В. Муквич (здобувач).

Порядок денний: розгляд і обговорення дисертаційної роботи Муквич Вікторії Володимирівни «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця», представленої на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія.

Тема дисертації затверджена вченою радою Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара 19.11.2020 р., протокол №4 у формулюванні: «Фізіологічні ефекти кофеїну за доксорубіцинової кардіоміопатії», уточнена вченою радою біолого-екологічного факультету Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара 07.04.2025 р., протокол № 11 у формулюванні: «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця». Сертифікат про акредитацію освітньої програми від 04.10.2021 р. №2346. Термін дії до 01.07.2027 р.

СЛУХАЛИ:

Обговорення дисертації Муквич Вікторії Володимирівни «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця», поданої на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія.

За результатами перевірки дисертаційної роботи Муквич Вікторії Володимирівни «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця» на плагіат програмою «StrikePlagiarism» виявлено, що унікальність тексту складає 96,51 %.

На підставі перевірки зроблено висновок: робота Муквич Вікторії Володимирівни має високий рівень оригінальності та може бути допущена до захисту.

Перевірку на плагіат здійснювала комісія у складі: д-р біол. наук, в. о. зав. каф. біохімії та фізіології, проф. каф. Біохімії та фізіології Г. О. Ушакова; канд. біол. наук, доц. кафедри біохімії та фізіології О. О. Дьомшина; канд. біол. наук, доц. кафедри біохімії та фізіології О. М. Хоменко.

Робота розглядалась двома фаховими експертами – канд. біол. наук, доц. кафедри біохімії та фізіології О. О. Дьомшина, канд. біол. наук, доц. кафедри біохімії та фізіології О. М. Хоменко.

Дисертація викладена на 210 сторінках. Структура роботи включає: анотацію двома мовами, вступ, огляд фахової літератури, матеріали та методи дослідження, п'ять розділів власних досліджень, висновки, список використаних джерел (217 найменувань, з яких 203 – іншомовних) та три додатки.

Слово надається аспірантці Муквич Вікторії Володимирівні. Будь ласка, регламент виступу – 20 хвилин.

Доповідь В. В. Муквич:

Добрий день, шановна голова міжкафедрального семінару та члени міжкафедрального семінару! Дозвольте представити дисертаційну роботу на

тему «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця», яка подається на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія. Науковий керівник: д-р біол. наук, проф. кафедри біохімії та фізіології, декан біолого-екологічного факультету Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара Олена Вікторівна Севериновська.

Онкологічні захворювання є однією з провідних причин смертності як у світі, так і в Україні, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням. Рак легень, рак печінки, рак шлунку, рак товстого кишечника, рак молочної залози – зафіксовано найпоширенішими видами онкологічних захворювань. За прогнозами ВООЗ, лікарів і вчених смертність від онкологічних захворювань у світі може сягати 15,3 мільйони смертей щороку до 2040 року. До 2025 року кількість нових випадків онкологічних захворювань може зрости на 77 %, що означає понад 35 мільйонів діагностованих випадків на рік. В Україні щороку від онкологічних захворювань помирає в середньому близько 80 тисяч українців, а загальна кількість онкохворих пацієнтів у країні перевищує 1 мільйон.

Доксорубіцин (DOX) є одним із найбільш використовуваних хіміотерапевтичних препаратів, однак його клінічне застосування значно ускладнюється серйозною дозозалежною кардіотоксичністю. Незважаючи на досягнення в підтримуючій терапії, ефективні та доступні кардіопротекторні стратегії залишаються недостатніми. Це підкреслює нагальну потребу в допоміжній терапії, яка може пом'якшити пошкодження серця не знижуючи протипухлинну ефективність доксорубіцину. У сучасних умовах активного пошуку засобів профілактики, корекції та лікування доксорубіцин-індукованого ураження серця особлива увага приділяється природним сполукам із потенційною кардіопротекторною дією.

Однією з таких речовин є кофеїн – представник метилксантинів, який чинить багатофакторну фармакологічну дію, впливаючи на різні фізіологічні системи, зокрема серцево-судинну та нервову. На даному слайді зображено статті, які ми брали за основу під час вивчення біологічної активності кофеїну, яка є дозозалежною. У високих дозах кофеїн може спричиняти підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, тоді як у помірних дозах проявляє антиоксидантні, протизапальні та потенційні кардіопротекторні властивості. Кофеїн має здатність модулювати оксидативний стрес, апоптоз і запальні реакції – ключові патогенетичні ланки токсичного ушкодження міокарда, зумовленого дією доксорубіцину. У даному контексті відповідне дослідження є актуальним оскільки присвячене вивченню фізіологічного впливу кофеїну на серцеву функцію, вегетативну регуляцію, оксидативний стрес, антиоксидантний захист та системне запалення в щурів обох статей з кардіотоксичністю, індукованою доксорубіцином.

Отже, **мета роботи:** дослідити фізіологічний вплив кофеїну, що вводиться в поєднанні з доксорубіцином, на серцеву функцію, вегетативну регуляцію, оксидативний стрес, антиоксидантний захист та системне

запалення в самців та самок щурів з кардіотоксичністю, індукованою доксорубіцином.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Оцінити вікові особливості варіабельності серцевого ритму (ВСР) у самців і самок щурів за умов аліментарного навантаження кофеїном, з метою визначення оптимальної вікової моделі для подальших досліджень кардіотоксичності.

2. Проаналізувати ефекти доксорубіцину, кофеїну та їх поєднаної дії на ключові показники ВСР у самців і самок щурів для виявлення характеру вегетативної регуляції в умовах кардіотоксичності.

3. Дослідити ультразвукові параметри серцевої діяльності в щурів обох статей після введення впродовж місяця доксорубіцину, кофеїну та їх комбінації з метою оцінки морфофункціонального стану серця.

4. Оцінити вплив досліджуваних факторів на показники оксидативного стресу та стан антиоксидантної системи для з'ясування ролі кофеїну в корекції прооксидантно-антиоксидантного балансу при доксорубіцин-індукованій кардіотоксичності.

5. Проаналізувати системне запалення за рівнем С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові щурів, щоб визначити можливий протизапальний ефект кофеїну в разі доксорубіцинової дії.

6. Встановити статеві відмінності у відповіді на введення доксорубіцину та їх комбінації за всіма вищенаведеними показниками з метою ідентифікації статево-специфічних механізмів кардіозахисту або вразливості.

Гіпотеза дослідження – кофеїн, при комбінованому введенні з доксорубіцином, проявляє кардіопротекторні властивості, частково протидіючи функціональному погіршенню, оксидативному стресу та запаленню, викликаним доксорубіцином, з відмінностями у фізіологічних реакціях, залежними від статі.

Об'єкт дослідження – серцево-судинна система лабораторних щурів за умов ураження серця, викликаного доксорубіцином.

Предмет дослідження – функціональні та біохімічні реакції серцево-судинної системи на введення кофеїну, доксорубіцину та їх комбінацію, включаючи: показники частоти серцевих скорочень та варіабельність серцевого ритму, систолічну функцію серця, маркери оксидативного стресу, антиоксидантні ферменти та загальну антиоксидантну активність, маркер запалення.

Методи дослідження – електрокардіографічні (аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР)), ехокардіографічні, біохімічні та статистичні.

Дослідження проводилися в два етапи. Метою першого (пілотного) етапу дослідження була оцінка вікових змін показників ВСР у самців і самок щурів як за фізіологічних умов, так і при аліментарному навантаженні кофеїном. На слайді зображено шість вікових груп відповідно до вікової класифікації, наведеної в роботі Baker H.: I група – щури ювенільного віку (постнатальний вік 21–35 днів); II група – щури молодого віку (постнатальний вік 2–4 місяці); III група – щури зрілого віку (постнатальний вік 5–9 місяців);

IV група – щури передстаречого віку (постнатальний вік 10–18 місяців); V група – щури старечого віку (постнатальний вік 18–24 місяців); VI група – щури гранично старого віку (понад 24 місяців).

Щурів обох статей було розділено на дві групи – інтактні тварини, що складали контрольну групу, а також тварини, які отримували щодня впродовж місяця кофеїн-бензоат натрію (торгова назва – Кофеїн-бензоат натрію-Дарниця, виробник – ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) у дозуванні 25 мг/кг ваги тіла.

Отримані результати першого етапу дослідження стали основою щодо вибору віку щурів для другого (основного) етапу, дозволило нам визначити віковий пік адаптаційної спроможності та функціональної стабільності (оптимальне співвідношення між активністю симпатичної та парасимпатичної ланок). Таким чином, вивчення фізіологічних ефектів кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця було проведено на щурах зрілого віку (п'ять місяців на початку експерименту).

На другому етапі (основне) дослідження здорових щурів (N = 96) обох статей випадковим чином розділили на IV групи (по 12 особин у кожній): I – контрольна група щурів, яким через зонд вводили фізіологічний розчин (1 мг/кг); II – щури, які отримували доксорубіцин (торгова назва – Доксорубіцин «Ебеве», виробник – EBEWE Pharma Ges. m. b. H. Nfg. KG, Австрія) у дозі 1 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень впродовж 4 тижнів, внутрішньочеревно, що відображало модель доксорубіцин-індукованої токсикації міокарда; III – щури, яким через зонд вводили кофеїн (торгова назва – Кофеїн-бензоат натрію-Дарниця, виробник – ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) у дозі 25 мг/кг маси тіла 1 раз на добу; IV – щури, яким через зонд вводили кофеїн – 25 мг/кг маси тіла 1 раз на добу і доксорубіцин який вводили внутрішньочеревно в дозі 1 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень впродовж 4 тижнів.

На даному слайді зображено показники варіабельності серцевого ритму (ВСР) щурів обох статей за фізіологічних умов. У ювенільному віці щури демонстрували збалансовану вегетативну регуляцію з помірними частотою серцевих скорочень (ЧСС), варіаційним розмахом (ВР), індексом вегетативної рівноваги (ІВР) та індексом напруги (ІН). У молодому віці у самців відзначено активацію симпатичної регуляції, тоді як у самок – кращий адаптаційний профіль. Зрілий вік виявився найбільш стабільним: у самців – висока ЧСС без перенапруження, у самок – максимальні адаптивні резерви. У передстаречому віці спостерігалось поступове виснаження регуляторної здатності в обох статей. У старечому віці – різке зростання ІВР та ІН при пригніченні ВСР, що вказує на декомпенсацію вегетативної регуляції. У гранично старечому віці щурів фіксували повну втрату адаптивної гнучкості, жорсткий ритм, що свідчить про функціональне згасання серцево-судинної регуляції.

На слайді зображені показники ВСР при кофеїновому аліментарному навантаженні. Кофеїн у щурів ювенільного віку викликав різке підвищення симпатичної активності та зниження варіабельності серцевого ритму, особливо у самок, що свідчить про нестійку адаптацію. У молодому віці самці

демонстрували меншу гнучкість регуляції, тоді як самки зберігали кращий вегетативний баланс. У зрілому віці спостерігалась найбільш гармонійна відповідь на кофеїн з високою варіабельністю у самок і мінімальним напруженням. У старечому віці відзначено зниження варіабельності та симпатичну гіперактивацію, що особливо проявлялось у самців і свідчить про вікову декомпенсацію регуляторних механізмів.

На даному слайді зображено показник варіабельності серцевого ритму в щурів за різних експериментальних умов нашого дослідження. У самок щурів після введення доксорубіцину спостерігалася виражена тахікардія, ригідність ритму (про що свідчили високі амплітуда моди (АМо) та індекс вегетативної рівноваги (ІВР)), зниження варіабельності (низькі варіаційний розмах (ВР), середньоквадратичне відхилення (RMSSD), pNN50) та ознаки симпатичного перенапруження (високий ІН), що вказує на пригнічення парасимпатичної активності та порушення вегетативної регуляції.

Отримані результати чітко демонструють, що введення доксорубіцину самкам щурів супроводжувалось вираженим порушенням вегетативної регуляції серцевого ритму, з переважанням симпатичної активності, ригідністю ритму та зниженням вагусного впливу, що узгоджується з розвитком токсичної кардіоміопатії.

Дані показують, що введення кофеїну призводить до реакції по типу симпатикотонічної. Показники варіабельності залишаються в межах адаптивної норми, що вказує на те, що немає патологічних змін у вегетативній регуляції серцевого ритму.

Результати показують, що у самок введення кофеїну з доксорубіцином частково відновлює вегетативний баланс і зменшує ступінь порушень автономної регуляції серцевого ритму, спричинених доксорубіцином.

У тварин, які отримували комбінацію доксорубіцину та кофеїну, варіабельність серцевого ритму наближалася до контрольних значень. Хоча значення ІН залишалося вищим за показники самок контрольної групи на 40%, воно було суттєво нижчим, ніж у тварин, які отримували лише доксорубіцин.

У самців щурів після введення доксорубіцину було виявлено початкову стадію кардіоміопатії та вегетативну дисфункцію з переважанням симпатичної активності. Підвищений ІВР і високий ІН свідчать про значне вегетативне перенапруження з домінуванням симпатичного компонента регуляції.

Отримані результати показують, що введення кофеїну самцям щурів викликає типову симпатикотонічну реакцію. Це дозволяє розглядати вплив кофеїну як фізіологічно прийнятну стимуляцію в межах нормального адаптаційного потенціалу організму.

У самців, які отримували комбіновану терапію доксорубіцином і кофеїном, порівняно з монотерапією DOX, спостерігалось значне покращення показників варіабельності серцевого ритму.

Комбіноване введення кофеїну та доксорубіцину пом'якшувало вегетативні порушення, спричинені доксорубіцином у щурів обох статей. Ці дані свідчать про кардіопротекторний ефект кофеїну через вегетативну модуляцію та вагусне відновлення.

Серед ехокардіографічних значень в щурів ми визначали 14 показників, а саме: діаметр висхідної аорти (Ao), легеневої артерії (La) та лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (МШПд), товщину міжшлуночкової перегородки в систолу (МШПс), товщину задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ЗСЛШд), товщину задньої стінки лівого шлуночка в систолу (ЗСЛШс), діаметр лівого шлуночка під час розслаблення серця (ЛШд) і діаметр лівого шлуночка під час скорочення серця (ЛШс), фракцію викиду (ФВ), фракцію укорочення (ФУ), уданий об'єм (УО), кінцевий діастолічний об'єм (КДО) і кінцевий систолічний об'єм (КСО).

На слайді ви бачите таблицю ехокардіографічних показників серця самок щурів за дії доксорубіцину, кофеїну та їх поєднання. Також таблицю ехокардіографічних показників серця самців щурів за дії доксорубіцину, кофеїну та їх поєднання. Для полегшеного візуального сприйняття великого обсягу ехокардіографічних даних, що включають як достовірні зміни, так і тенденції до зростання або зниження значень тих чи інших показників, ми побудували радіальні діаграми. Такий формат дозволяє наочно порівняти параметри між самцями і самками без перевантаження інформацією.

Ультразвукове дослідження серця щурів, яким вводили доксорубіцин, показало помітні статеві відмінності в структурних і функціональних параметрах. Радіальна діаграма ілюструє статеві відмінності: у самців дещо більші розміри порожнин серця (Ao, ЛП, ЛШд, ЛШс), а у самок – вищі показники насосної функції (ФВ, УО, ФУ) і менші КСО, що свідчить про ефективніший систолічний механізм.

Отже, незважаючи на відносну стабільність структурно-функціональних параметрів, виявлено глибокі порушення вегетативної регуляції серцевого ритму, що вказує на початкові функціональні зміни, які передують морфологічним змінам. Це вказує на те, що висока чутливість показників варіабельності серцевого ритму є ознакою початкової дестабілізації серцевої діяльності в результаті впливу DOX.

Аналіз показників ехокардіографії в щурів засвідчив різні статеві реакції на комбіновану терапію доксорубіцину та кофеїну. Дані показують, що після одночасного введення доксорубіцину та кофеїну самкам щурів впродовж місяця серцевий профіль був більш гармонійним і ефективним. Структурні характеристики були збережені, а насосна функція покращилася. У самців спостерігали ознаки структурної перебудови та варіабельності систолічної функції, що може свідчити про те, що серцеві функції частково компенсуються при меншій ефективності викиду. Примітно, що самці та самки мали позитивні результати при вживанні кофеїну на фоні розвитку доксорубіцинової кардіотоксичності, що свідчить про ефективність його фундаментальних захисних механізмів незалежно від статі.

З огляду на встановлений у попередньому етапі дослідження кардіозахисний ефект кофеїну в умовах доксорубіцин-індукованого ураження серця, наступним логічним кроком було вивчення можливих молекулярних механізмів даного захисту, зокрема – стану про- та антиоксидантного балансу.

Враховуючи роль оксидативного стресу в механізмах токсичної дії доксорубіцину, дослідження було розпочато з визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА), як маркера пероксидного ушкодження ліпідів клітинних мембран.

Таким чином, ми встановили, що доксорубіцин збільшує утворення МДА, що вказує на розвиток вираженого оксидативного стресу. Сам кофеїн не впливає на рівень МДА. Комбіноване введення кофеїну з доксорубіцином знижує рівень МДА порівняно з введенням лише доксорубіцину, що може свідчити про частковий захисний ефект кофеїну проти перекисного ушкодження клітин.

Супероксиддисмутаза (СОД) є одним із ключових ендогенних ферментних антиоксидантів, синтезується в організмі як в людей, так і в ссавців, зокрема лабораторних щурів. Загалом, дані показують, що доксорубіцин чинить потужний супресивний вплив на активність СОД у тканині міокарда як самців, так і самок, причому в самців ефект є більш вираженим. Кофеїн, у свою чергу, продемонстрував стимулюючий вплив на активність ферменту СОД. Відновлення активності СОД до контрольних або субфізіологічних значень під час комбінованого введення кофеїну та доксорубіцину свідчить про потенційний кардіозахисний ефект кофеїну, зумовлений його здатністю підтримувати функціональну активність основних компонентів антиоксидантного захисту.

Після визначення активності СОД було проаналізовано рівень каталази (КАТ) як наступного ключового ферменту антиоксидантного захисту. У самок та самців щурів доксорубіцин значно знижує активність КАТ, що свідчить про сильний оксидативний стрес. Кофеїн не впливає на активність каталази у щурів обох статей порівняно з контролем; навпаки, він може мати незначний компенсаторний ефект. Введення доксорубіцину та кофеїну разом дещо зменшує інгібування КАТ в самок і самців, але не зменшує токсичний ефект доксорубіцину повністю.

Доксорубіцин спричиняє розвиток оксидативного стресу, знижуючи загальну антиоксидантну активність, натомість кофеїн підвищує ЗАА. Комбіноване введення доксорубіцину та кофеїну дозволяє зберегти антиоксидантну активність на рівні, близькому до фізіологічної норми, що вказує на те, що кофеїн захищає від антиоксидантного виснаження, спричиненого доксорубіцином.

У сироватці крові визначали концентрацію С-реактивного білка (СРБ) як одного з маркерів системного запалення.

Введення доксорубіцину спричинило значне підвищення рівня СРБ як у самок, так і у самців щурів, що свідчить про виражений системний запальний процес. Кофеїн самотійно не викликав змін СРБ, а при сумісному застосуванні з доксорубіцином рівень СРБ був достовірно нижчим, що вказує на протизапальний потенціал кофеїну в умовах токсичного ураження.

Хоча кофеїн продемонстрував статистично значущий протизапальний ефект, знижуючи рівень СРБ у щурів, які отримували доксорубіцин, підвищені рівні, що залишилися, свідчать про те, що системне запалення не було

повністю усунене. Отже, кофеїн може служити частковим модулятором запальних реакцій, пом'якшуючи їх, але не усуваючи повністю кардіотоксичність, викликану доксорубіцином. Кофеїн не є повноцінним протизапальним засобом, але може бути корисним як доповнення до корекції та лікування.

Кореляційний аналіз, проведений нами, дозволив виявити системні взаємозв'язки між функціональними, біохімічними та запальними показниками, що характеризують стан серцево-судинної та антиоксидантної систем у щурів за різних експериментальних умов. У контрольній групі встановлено фізіологічно обґрунтовані взаємозв'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 прояви 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 хіміотерапевтичного агента.

Практичне значення роботи. Результати нашого дослідження надають клінічно значуще розуміння потенційної кардіопротекторної ролі кофеїну під час хіміотерапії доксорубіцином. Демонстрація того, що помірне регулярне введення кофеїну пом'якшує кардіотоксичні ефекти, має трансляційне значення, враховуючи широке використання антрациклінів і відсутність доступних і ефективних захисних засобів.

Це дослідження показує, що: кофеїн, поширена та економічно доступна сполука, може служити неінвазивним, допоміжним засобом для зменшення серцево-судинних побічних ефектів хіміотерапії. Статеві-специфічні ефекти, що спостерігаються в цьому дослідженні, підкреслюють важливість індивідуалізованих підходів до лікування, які можуть підвищити безпеку та ефективність лікування онкології. Застосування варіабельності серцевого ритму та системних маркерів (СРБ, МДА, СОД тощо) як ранніх показників кардіотоксичності та терапевтичної ефективності забезпечує чутливу, неінвазивну стратегію для доклінічного та клінічного моніторингу.

Крім того, це дослідження підкреслює потенціал кофеїну не лише як терапевтичного засобу, але й як профілактичного втручання, здатного зберегти функцію серця та вегетативну регуляцію до того, як виникне незворотне пошкодження. Це позиціонує кофеїн як кандидата для майбутніх клінічних випробувань у галузі профілактичної кардіології, зокрема в онкологічному контексті.

Оскільки висновки представлені на слайдах, дозвольте їх не зачитувати. Дякую за увагу.

ЗАПИТАННЯ ТА ВІДПОВІДІ:

О. М. Кунах, д-р біол. наук, проф.: Добрий день, Вікторія. Дякую Вам за дуже таку ґрунтовну та цікаву доповідь. Чому саме Ви обрали кофеїн в якості такої речовини, яка зменшує кардіотоксичність доксорубіцину?

В. В. Муквич, здобувач: Дякую за Ваше запитання. Кофеїн було обрано як потенційну захисну сполуку через його відомі антиоксидантні, протизапальні та мембраностабілізуючі властивості, які можуть бути корисними в умовах доксорубіцин-індукованого ушкодження міокарда. По-перше, доксорубіцин спричиняє кардіотоксичність значною мірою через утворення активних форм кисню (АФК), що ініціюють оксидативний стрес і апоптоз кардіоміоцитів. Кофеїн, як було показано в ряді експериментальних досліджень, може зменшувати рівень АФК і підтримувати антиоксидантну систему. По-друге, кофеїн впливає на вегетативну регуляцію серця, покращуючи варіабельність серцевого ритму, що є важливим прогностичним показником при токсичних ураженнях міокарда. По-третє, кофеїн є доступною в економічному аспекті речовиною, що робить його перспективним кандидатом для майбутніх клінічних випробувань у галузі профілактичної кардіології, зокрема в онкологічному контексті.

О. М. Кунах, д-р біол. наук, проф.: У чому полягає новизна вашого дослідження?

В. В. Муквич, здобувач: Дякую за Ваше запитання. Вперше було здійснено комплексну фізіологічну оцінку впливу комбінації кофеїну та доксорубіцину на моделі кардіотоксичності в щурів, специфічну для статі. Завдяки поєднанню даних різних рівнів – функціонального, вегетативного, біохімічного та імунного – було забезпечено системний підхід до оцінки кардіотоксичності та захисту. Ключовий інноваційний аспект полягає в демонстрації статевоспецифічних реакцій на доксорубіцин та його комбінацію з кофеїном.

Дане дослідження має важливе значення, оскільки воно є першим, яке демонструє, що тривале введення кофеїну в помірних дозах (25 мг/кг/день) при токсичності, викликаній антрациклінами не призводить до посилення оксидативного або запального стресу, відновлює вагусний тонус, що відображається в покращених показниках ВСР, зберігає функцію міокарда та запобігає розвитку систолічної дисфункції, викликаній доксорубіцином. За допомогою кореляційного аналізу показано, що кофеїн не лише зменшує пошкодження, але й відновлює адаптивні фізіологічні зв'язки.

Ще одним новим елементом 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 в протоколах хіміотерапії. У сукупності дана робота представляє багатопланову, чутливу до статі модель

модуляції кардіотоксичності, опосередкованої кофеїном та створює основу для індивідуалізованих захисних стратегій під час терапії антрациклінами.

О. М. Кунах, д-р біол. наук, проф.: Яка була кількість лабораторних щурів у пілотному та основному дослідженні?

В. В. Муквич, здобувач: Дякую за Ваше запитання. Дослідження проводилися в два етапи. У першому (пілотному) етапі дослідження загальна кількість щурів обох статей становила 264 тварини, які були розподілені на шість груп відповідно до вікової класифікації, наведеної в роботі Baker H. На другому етапі (основне) дослідження 96 здорових щурів зрілого віку обох статей випадковим чином розділили на чотири групи, по 12 тварин у кожній.

Г. О. Ушакова, д-р біол. наук, проф.: Які існують форми кардіоміопатій, і яку з них може спричинити доксорубіцин-індуковане ураження міокарда?

В. В. Муквич, здобувач: Дякую за Ваше запитання. Згідно з класифікацією Європейського товариства кардіологів (ESC), кардіоміопатії поділяють на: дилатаційну, гіпертрофічну, рестриктивну, аритмогенну та некласифіковану форми. Доксорубіцин здатен спричиняти розвиток дозозалежної кардіоміопатії, яка проявляється структурно-функціональними порушеннями міокарду та розладами серцевого ритму. Доксорубіцин-індукована дилатаційна кардіоміопатія (тобто викликана прийомом антрациклінових препаратів, зокрема доксорубіцину) за сучасною класифікацією відноситься до вторинної дилатаційної кардіоміопатії токсичного генезу.

О. О. Шугуров, д-р біол. наук, проф.: Якщо коротко, який механізм дії доксорубіцину?

В. В. Муквич, здобувач: Дякую за Ваше запитання. Механізм дії доксорубіцину ґрунтується на його здатності до інтеркаляції в молекулу дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), що призводить до пригнічення активності топоізомерази II та ініціації оксидативного стресу в пухлинних клітинах.

О. О. Шугуров, д-р біол. наук, проф.: А що в себе включають молекулярні механізми кардіотоксичності доксорубіцину?

В. В. Муквич, здобувач: Дякую за Ваше запитання. Молекулярні механізми кардіотоксичності доксорубіцину включають в себе оксидативний стрес, мітохондріальну дисфункцію, апоптоз кардіоміоцитів, порушення метаболізму кальцію, індукцію запальних процесів та інше. Найбільш важким ускладненням DOX-терапії є ушкодження міокарду, тому розробка засобів

протекції кардіоваскулярних ускладнень при антрацикліновій терапії є актуальною задачею.

О. О. Шугуров, д-р біол. наук, проф.: Звідки вам відомо, що виявлені зміни в серці зумовлені саме введенням вами доксорубіцину, можливо щури вже мали якусь патологію серця?

В. В. Муквич, здобувач: Дякую за Ваше запитання. Для виключення впливу можливих фонових патологій серця, на початковому етапі дослідження усім щурам було проведено ехокардіографічне обстеження. До основного дослідження були допущені лише клінічно здорові тварини обох статей, без ознак кардіологічної патології. Таким чином, виявлені зміни в серці можна з високим ступенем імовірності пов'язати саме з введенням доксорубіцину.

О. О. Шугуров, д-р біол. наук, проф.: Нагадайте, яке дозування доксорубіцину відображало модель доксорубіцин-індукованої токсикації міокарда у вашому дослідженні? Хто виробник даного препарату?

В. В. Муквич, здобувач: Дякую за Ваше запитання. У нашому основному дослідженні щури II групи отримували доксорубіцин (торгова назва – Доксорубіцин «Ебеве», виробник – EBEWE Pharma Ges. m. b. H. Nfg. KG, Австрія) у дозуванні 1 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень впродовж 4 тижнів, внутрішньочеревно, що відображало модель доксорубіцин-індукованої токсикації міокарда.

О. О. Шугуров, д-р біол. наук, проф.: Покажіть ще раз слайд № 17, чим обумовлений вибір саме такого способу графічного подання даних?

В. В. Муквич, здобувач: Дякую за Ваше запитання. Для візуалізації результатів ми обрали коробчасту діаграму (box plot), оскільки вона наочно відображає розподіл даних і дозволяє легко порівнювати варіативність та медіанні значення між досліджуваними групами. Такий тип графіка дає змогу чітко показати медіану, відобразити інтерквартильний розмах (межі між першим і третім кuartилями – Q1 і Q3), тобто зону, де зосереджено 50 % спостережень, а також візуалізувати типові мінімальні та максимальні значення («вуса») і аномальні дані (індивідуальні точки). Крім того, статистично достовірні відмінності між групами, виявлені за допомогою тесту Tukey HSD ($p < 0,05$), позначені зірочками над відповідними стовпчиками. Цей спосіб подання результатів є інформативним, зручним для аналізу та широко використовується в біомедичних дослідженнях, особливо коли йдеться про дані з варіацією та потенційними викидами.

О. О. Шугуров, д-р біол. наук, проф.: Яким чином пояснюється можливий захисний ефект кофеїну на рівні клітинних і молекулярних механізмів?

В. В. Муквич, здобувач: Дякую за Ваше запитання. Можливий захисний ефект кофеїну на рівні клітинних і молекулярних механізмів пояснюється його здатністю впливати на низку ключових регуляторних шляхів. Передусім, кофеїн є антагоністом аденозинових рецепторів, зокрема A1 та A2A, що знижує гальмівний вплив аденозину на нейрони та клітини серцево-судинної системи, тим самим сприяючи підвищенню нейрональної активності та покращенню гемодинаміки.

Крім того, кофеїн інгібує фосфодіестерази, що призводить до накопичення цАМФ у клітинах, активації протеїнкінази A та подальшого посилення серцевої скоротливості, вазодилатації та антиапоптотичних ефектів. Такий механізм особливо важливий у контексті токсичного ураження, індукованого доксорубіцином, який, навпаки, спричиняє оксидативний стрес і апоптоз.

Ще одним важливим механізмом є здатність кофеїну модулювати кальцієвий обмін у клітинах, зокрема шляхом стимуляції вивільнення кальцію з саркоплазматичного ретикулуму, що посилює скоротливу здатність кардіоміоцитів. Також кофеїн активує симпато-адреналову систему через підвищене вивільнення катехоламінів (адреналіну, норадреналіну), що додатково підтримує серцеву функцію в умовах стресу або токсичного навантаження.

У сукупності ці механізми можуть пояснити потенційний кардіопротекторний ефект кофеїну при доксорубіцин-індукованій кардіотоксичності.

ВИСТУП НАУКОВОГО КЕРІВНИКА:

О. В. Севериновська, д-р біол. наук, проф., декан біолого-екологічного факультету, проф. каф. біохімії та фізіології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара

Добрий день, шановні члени міжкафедального наукового семінару, шановні присутні. Дисертаційна робота Муквич Вікторії Володимирівни виконана на кафедрі біохімії та фізіології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара в межах наукової тематики кафедри та в рамках колективного напрямку досліджень кафедри біохімії та фізіології «Фізіолого-біохімічні механізми онтогенетичного розвитку та адаптації до стресу різного генезу» (№ реєстр. 0119U100105), а також у рамках реалізації завдань перспективного наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» (№ реєстр. 0122U000059).

Робота є самостійним, завершеним і комплексним експериментальним дослідженням, яке охоплює вивчення впливу кофеїну на серцево-судинну систему в умовах доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності. Актуальність обраної теми зумовлена потребою у пошуку природних або малотоксичних

засобів захисту міокарда при хіміотерапевтичному навантаженні, з урахуванням статевих та вікових відмінностей.

Об'єктом дослідження є серцево-судинна система лабораторних щурів за умов токсичного ураження, викликаного доксорубіцином (DOX). Предметом дослідження – функціональні, вегетативні та біохімічні реакції серцево-судинної системи щурів на введення кофеїну, доксорубіцину та їх комбінації.

Мета дослідження: дослідження фізіологічного впливу кофеїну при одночасному введенні з доксорубіцином на серцеву функцію, вегетативну регуляцію, рівень оксидативного стресу, антиоксидантний захист і запалення у самців та самок щурів в умовах експериментально індукованої кардіотоксичності.

Дисертантка самостійно провела повний цикл досліджень: від формування завдань, проведення експериментів на лабораторних щурах, збору та обробки біоматеріалу, до статистичного аналізу та інтерпретації результатів. У роботі продемонстровано глибоке розуміння фізіологічних процесів, логіку побудови гіпотез, володіння методами УЗ-діагностики, біохімічного аналізу та оцінки варіабельності серцевого ритму.

Особливої уваги заслуговує високий рівень аналітики та здатність здобувачки до узагальнення даних, порівняння результатів з літературними джерелами та формулювання практичних висновків.

Дисертація вперше представляє комплексне дослідження впливу кофеїну на модель доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності з урахуванням статевих особливостей. Показано, що кофеїн у помірній дозі може частково компенсувати функціональні порушення, викликані хіміотерапією, зокрема відновлювати систолічну функцію серця та показники вегетативної регуляції. Особливу цінність має виявлення статево-специфічної чутливості: самки демонструють кращу антиоксидантну відповідь і стабільнішу серцеву функцію в порівнянні з самцями.

Кореляційний аналіз підтвердив, що кофеїн здатен відновлювати фізіологічні зв'язки між вегетативними, антиоксидантними та запальними параметрами. Робота закладає основу для майбутніх досліджень, орієнтованих на профілактичне використання кофеїну як доступного кардіопротектора у пацієнтів, які проходять хіміотерапію.

Отримані результати мають потенціал для трансляції у клінічну практику: показано, що кофеїн у терапевтичних дозах не посилює кардіотоксичність DOX, а навпаки – стабілізує стан міокарда і зменшує прояви оксидативного та запального стресу.

Важливо, що використання кофеїну як допоміжного засобу є простим і економічно вигідним. Застосування таких неінвазивних біомаркерів, як варіабельність серцевого ритму, СРБ, МДА, СОД, може значно покращити ранню діагностику кардіотоксичних ускладнень. Таким чином, робота відкриває перспективи для індивідуалізованого підходу до підтримки серцевої функції у онкопацієнтів, особливо з урахуванням статевих особливостей реакції на хіміотерапію.

Під час виконання наукової роботи дисертантка Муквич Вікторія Володимирівна проявила себе як відповідальна, наполеглива і самостійна дослідниця, яка вміє чітко формулювати наукові завдання, працювати з великим обсягом літератури, проводити складні експериментальні дослідження та глибоко аналізувати отримані результати.

Вона продемонструвала високий рівень володіння сучасними методами фізіологічного, біохімічного та статистичного аналізу, а також здатність до логічного мислення, систематизації даних та формулювання аргументованих висновків. Її підхід до роботи відзначався науковою доброчесністю, ініціативністю та вмінням інтегрувати міждисциплінарні знання, що є особливо цінним у межах сучасної біомедичної науки.

На підставі проведеного аналізу можна зробити висновок, що за своєю актуальністю, значним обсягом виконаних досліджень, науковою новизною, достовірністю одержаних результатів, обґрунтованістю висновків, оформленням роботи дисертація Муквич Вікторії Володимирівни «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця» відповідає вимогам пп. 14, 15, 16 «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, а її авторка Муквич Вікторія Володимирівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія.

ВИСНОВКИ ФАХІВЦІВ-ЕКСПЕРТІВ:

О. М. Хоменко, канд. біол. наук, доц. кафедри біохімії та фізіології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара

Слід зазначити, що дисертаційне дослідження присвячено дійсно актуальній проблемі сьогодення. Оскільки, онкологічні захворювання посідають провідне місце серед причин смертності як у світі, так і в Україні, що обумовлює гостру потребу в ефективних та безпечних методах лікування. DOX є одним із найбільш використовуваних хіміотерапевтичних препаратів, однак його клінічне застосування значно ускладнюється серйозною дозозалежною кардіотоксичністю. На сьогоднішній день ефективні кардіопротекторні стратегії залишаються обмеженими, що зумовлює пошук нових підходів до захисту серця в умовах хіміотерапії.

Кофеїн – природна сполука з багатокomпонентною фармакологічною активністю, яка демонструє перспективні антиоксидантні, протизапальні та вегетативно-модулюючі властивості. Проте дані щодо його потенційного кардіопротекторного ефекту в контексті доксорубіцин-індукованого ураження серця є недостатніми та суперечливими. У цьому контексті проведене дослідження є надзвичайно актуальним, оскільки спрямоване на системне вивчення впливу кофеїну на показники серцевої функції, оксидативного стресу та запалення в умовах токсичного навантаження. Отримані результати

можуть мати важливе значення для розробки нових, доступних і безпечних підходів до кардіопротекції у пацієнтів, які проходять хіміотерапію на основі DOX. Дисертаційна робота Вікторії Володимирівни Муквич присвячена вивченню фізіологічного впливу кофеїну на серцеву функцію, вегетативну регуляцію, оксидативний стрес, антиоксидантний захист та системне запалення в щурів обох статей з кардіотоксичністю, індукованою доксорубіцином.

Авторкою вперше здійснено комплексну фізіологічну оцінку впливу кофеїну на доксорубіцин-індуковану кардіотоксичність із врахуванням статевих відмінностей. Встановлено, що самки щурів демонструють вищу резистентність до кардіотоксичної дії DOX, а кофеїн у помірних дозах ефективніше захищає їх серцеву функцію, знижує оксидативний та запальний стрес і нормалізує вегетативну регуляцію. Дисертанткою вперше показано профілактичний потенціал кофеїну в здорових тварин, що відкриває перспективи його використання як кардіопротекторного засобу в онкохворих. Результати створюють підґрунтя для розробки індивідуалізованих, статеворієнтованих стратегій захисту серця за умов доксорубіцин-індукованого його ураження.

Результати дослідження впроваджено в освітній процес Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара на кафедрі загальної біології та водних біоресурсів й кафедри біохімії та фізіології біолого-екологічного факультету при викладанні дисциплін «Функціональна біохімія та основи патофізіології», «Структурно-функціональна організація біосистем» та ін. Результати наукової роботи також впроваджено в освітній процес Придніпровської державної академії фізичної культури і спорту на кафедрі фізіології та спортивної медицини факультету фізичної реабілітації при викладанні курсу «Загальна та спортивна фізіологія людини».

В. В. Муквич самостійно опрацьовано та проаналізовано фахову наукову літературу за тематикою дослідження (у тому числі закордонну), проведені експериментальні дослідження та виконана статистична обробка одержаних результатів. Сформульовано основні положення дисертаційної роботи. Підготовлено до друку наукові праці, в яких викладено основні результати дисертаційної роботи.

Результати дослідження відображено в 5 наукових публікаціях (у вітчизняних фахових виданнях категорії Б). Наведені публікації відображають всі аспекти наукової новизни дисертаційного дослідження Муквич В. В. Власний внесок авторки в колективних наукових роботах наведений чітко та дозволяє оцінити значну роль здобувачки в загальному науковому результаті.

Із зауважень – це незначні орфографічні недоліки, що трапляються в тексті дисертаційної роботи, які не впливають на загальну якість та рівень роботи. Також, я б порекомендувала в подальшому в презентації примітки до рисунків на слайді №17, які стосуються рівня С-реактивного білка в сироватці крові щурів зменшити, оскільки вони детально описані в самій роботі.

Дисертаційна робота Вікторії Володимирівни Муквич «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця» є

самостійно виконаним завершеним науковим дослідженням. Особистий внесок здобувачки чітко зазначений в колективних публікаціях, що дозволяє оцінити її роль у загальному науковому результаті. У дисертаційній роботі представлено комплексне дослідження, яке дало змогу отримати низку нових теоретичних і практичних результатів. Проведений аналіз та експериментальні дослідження дозволили досягти всіх поставлених цілей і вирішити визначені завдання.

За результатами аналізу дисертаційної роботи можна зробити висновок, що за своєю актуальністю, значним обсягом виконаних досліджень, науковою новизною, достовірністю одержаних результатів, обґрунтованістю висновків, дисертація Вікторії Володимирівни Муквич «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця» 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, а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія. Прошу шановник колег підтримати мій висновок.

**О. О. Дьомшина, канд. біол. наук, доц. кафедри біохімії та фізіології
Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара**

Дослідження, яке присвячене вивченню впливу кофеїну на серцеву діяльність в умовах доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності, є надзвичайно актуальним. Його результати можуть закласти наукове підґрунтя для розробки нових профілактичних підходів у кардіоонкології, підвищити безпеку лікування онкологічних хворих і сприяти персоналізації терапії. Дисертаційна робота Вікторії Володимирівни Муквич присвячена вивченню фізіологічного впливу кофеїну на серцеву функцію, вегетативну регуляцію, оксидативний стрес, антиоксидантний захист та системне запалення в щурів обох статей з кардіотоксичністю, індукованою доксорубіцином.

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень забезпечено тривалим періодом дослідження, великою вибіркою біологічного матеріалу, застосуванням сучасних методологічних підходів до експерименту та статистичної обробки отриманих результатів. Наведені в тексті дисертації наукові результати та висновки ґрунтуються на достовірних експериментальних даних. Висновки побудовані логічно на основі отриманих результатів досліджень, вони відповідають основним завданням дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Вікторії Володимирівни Муквич «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця» є самостійно виконаним завершеним науковим дослідженням. Особистий внесок здобувачки чітко зазначений в колективних публікаціях, що дозволяє оцінити її роль у загальному науковому результаті. У дисертаційній роботі представлено комплексне дослідження, яке дало змогу отримати низку нових

теоретичних і практичних результатів. Проведений аналіз та експериментальні дослідження дозволили досягти всіх поставлених цілей і вирішити визначенні завдання.

За результатами аналізу дисертаційної роботи можна зробити висновок, що за своєю актуальністю, значним обсягом виконаних досліджень, науковою новизною, достовірністю одержаних результатів, обґрунтованістю висновків, дисертація Вікторії Володимирівни Муквич «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця» 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, а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія. Прошу шановник колег підтримати мій висновок.

В ОБГОВОРЕННІ ДИСЕРТАЦІЇ В. В. МУКВИЧ ВЗЯЛИ УЧАСТЬ:

Д-р біол. наук, проф., в. о. зав. каф. біохімії та фізіології Г. О. Ушакова

Хочу щиро подякувати нашій здобувачці за те, що, попри всі труднощі, вона змогла дійти до цього важливого етапу. Іноді обставини ускладнюють навіть нашу здавалось звичайну наукову роботу, але дисертаційна робота Муквич В. В. виконана на високому рівні, і заслуговує на щире повагу.

Представлене сьогодні дослідження – це результат надзвичайно складної й копіткої праці. Більшість експериментів була проведена в наших лабораторіях, тому я добре знаю, скільки зусиль доклала здобувачка. Складність роботи полягає не лише у великому обсязі експериментальної частини, в якій було застосовано чимало методик, а й у тому, що вона максимально використала всі наявні можливості нашого міста. Зокрема, йдеться про застосування високотехнологічного обладнання, зокрема для ехокардіографії.

Хочу особливо відзначити, що Муквич В. В. – це вже зрілий фахівець, який уміє продумати експеримент до найдрібніших деталей: як і де провести вимірювання, якими методами, та як згодом опрацювати результати із використанням сучасного статистичного програмного забезпечення. Єдине, що я б рекомендувала – скоротити кількість слайдів у презентації з метою зменшення часу доповіді.

Я повністю підтримую представлену дисертаційну роботу та вважаю, що вона заслуговує на позитивну оцінку. Робота може бути рекомендована до захисту в разовій спеціалізованій вченій раді для здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія.

Д-р біол. наук, проф. О. О. Шугуров

Я також підтримую дану роботу. Тема дисертаційної роботи є актуальною та надзвичайно важливою, особливо у контексті сучасної

кардіології та онкології. Здобувачкою цікаво та обґрунтовано представлено взаємодію кофеїну та доксорубіцину на організм, що має практичну цінність і демонструє наукову новизну дослідження. Відомі речовини в новому поєднанні – це завжди викликає науковий інтерес і відкриває перспективи для подальших досліджень.

Робота відзначається обсягом і складністю проведених досліджень, значною кількістю сучасних методик, а також тривалістю експериментальної частини. Це потребувало не лише технічних знань, а й високого рівня організаційних навичок, відповідальності й наполегливості.

Здобувачка продемонструвала наукову зрілість, впевнено відповідала на запитання фахівців, чітко орієнтується в тематиці дослідження, що підтверджує її високий професійний рівень. Вона також володіє навичками наукового аналізу та критичного мислення, які є необхідними для самостійної дослідницької роботи. Окремо варто відзначити вміння логічно структурувати матеріал, грамотно оформлювати результати дослідження та презентувати їх.

ВИСНОВОК

Актуальність роботи. Онкологічні захворювання є однією з провідних причин смертності як у світі, так і в Україні, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням. Рак легень, рак печінки, рак шлунку, рак товстого кишечника, рак молочної залози – зафіксовано найпоширенішими видами онкологічних захворювань. Очікується, що до 2040 року щорічна кількість смертей від онкологічних захворювань у світі може зрости до 15,3 мільйона, згідно з прогнозами ВООЗ, медичних фахівців і науковців. До 2025 року кількість нових випадків онкологічних захворювань може зрости на 77 %, що означає понад 35 мільйонів діагностованих випадків на рік. В Україні щороку від онкологічних захворювань помирає в середньому близько 80 тисяч українців, а загальна кількість онкохворих пацієнтів у країні перевищує 1 мільйон.

Доксорубіцин (DOX) залишається основним хіміотерапевтичним засобом, який широко використовується в лікуванні різних злоякісних новоутворень. Механізм дії доксорубіцину ґрунтується на його здатності до інтеркаляції в молекулу дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), що призводить до пригнічення активності топоізомерази II та ініціації оксидативного стресу в пухлинних клітинах.

Однак його клінічна корисність значно обмежена кумулятивною дозозалежною кардіотоксичністю, яка може призвести до прогресуючої серцевої недостатності. Незважаючи на досягнення в підтримуючій терапії, ефективні та доступні кардіопротекторні стратегії залишаються недостатніми. Це підкреслює нагальну потребу в допоміжній терапії, яка може пом'якшити пошкодження серця без шкоди для протипухлинної ефективності DOX.

У сучасних умовах активного пошуку засобів профілактики, корекції та лікування доксорубіцин-індукованого ураження серця особлива увага приділяється природним сполукам із потенційною кардіопротекторною дією.

Як представник метилксантинів, кофеїн виявляє багатокomпонентну фармакологічну дію, що реалізується через вплив на різні фізіологічні системи живого організму, зокрема на серцево-судинну та нервову. Механізми впливу кофеїну на організм є складними та дозозалежними: у високих дозах він може спричиняти підвищення артеріального тиску (АТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС), тоді як у помірних дозах проявляє антиоксидантні, протизапальні та потенційні кардіопротекторні властивості. Відповідні ефекти зумовлені низкою молекулярних механізмів, серед яких провідну роль відіграє антагонізм кофеїну до аденозинових рецепторів (переважно А1 та А2А типів), що сприяє зниженню запальної відповіді та зменшенню вивільнення протизапальних цитокінів. Крім того, кофеїн зменшує утворення активних форм кисню (АФК), підвищує активність антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази), глутатіонпероксидази) та модулює ключові клітинні сигнальні шляхи, зокрема АМРК та РІЗК/Akt, які беруть участь у захисті клітин від апоптозу, стабілізації мітохондріальної функції й забезпеченні виживання кардіоміоцитів в умовах стресу. Отже, кофеїн здатний модулювати оксидативний стрес, апоптоз та запальні процеси, які відіграють ключову роль у патогенезі токсичного ураження міокарда.

Отже, з одного боку, кофеїн давно вивчається на предмет його нейростимулюючих властивостей, з іншого – нові дані свідчать про те, що він також може мати кардіопротекторну дію, зокрема завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним та вегетативно-модулюючим механізмам. Проте дані про його роль у контексті ураження серця, викликаного хіміотерапією, є недостатніми та суперечливими, часто через різницю в дозуванні, часі введення та експериментальних моделях.

Це дослідження є дуже актуальним, оскільки воно систематично досліджує фізіологічний вплив кофеїну на контрольованій моделі кардіотоксичності, викликаній DOX. Оцінюючи параметри серцевої функції, оксидативного стресу, запалення та вегетативної регуляції, дослідження має на меті визначити, чи може кофеїн служити модулятором серцевої стійкості в умовах токсичного стресу. Розуміння цих механізмів може відкрити нові шляхи для економічно ефективної кардіопротекції та обґрунтувати клінічні рішення щодо використання кофеїну в онкологічних пацієнтів, які проходять хіміотерапію на основі DOX.

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

Мета роботи: дослідити фізіологічний вплив кофеїну, що вводиться в поєднанні з доксорубіцином, на серцеву функцію, вегетативну регуляцію, оксидативний стрес, антиоксидантний захист та системне запалення в самців та самок щурів з кардіотоксичністю, індукованою доксорубіцином.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання:**

1. Оцінити вікові особливості варіабельності серцевого ритму (ВСР) у самців і самок щурів за умов аліментарного навантаження кофеїном, з метою визначення оптимальної вікової моделі для подальших досліджень кардіотоксичності.

2. Проаналізувати ефекти доксорубіцину, кофеїну та їх поєднаної дії на ключові показники ВСР у самців і самок щурів для виявлення характеру вегетативної регуляції в умовах кардіотоксичності.

3. Дослідити ультразвукові параметри серцевої діяльності в щурів обох статей після введення впродовж місяця доксорубіцину, кофеїну та їх комбінації з метою оцінки морфофункціонального стану серця.

4. Оцінити вплив досліджуваних факторів на показники оксидативного стресу та стан антиоксидантної системи для з'ясування ролі кофеїну в корекції прооксидантно-антиоксидантного балансу при доксорубіцин-індукованій кардіотоксичності.

5. Проаналізувати системне запалення за рівнем С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові щурів, щоб визначити можливий протизапальний ефект кофеїну в разі доксорубіцинової дії.

6. Встановити статеві відмінності у відповіді на введення доксорубіцину та їх комбінації за всіма вищенаведеними показниками з метою ідентифікації статево-специфічних механізмів кардіозахисту або вразливості.

Гіпотеза дослідження – кофеїн, при комбінованому введенні з доксорубіцином, проявляє кардіопротекторні властивості, частково протидіючи функціональному погіршенню, оксидативному стресу та запаленню, викликаним доксорубіцином, з відмінностями у фізіологічних реакціях, залежними від статі.

Об'єкт дослідження – серцево-судинна система лабораторних щурів за умов ураження серця, викликаного доксорубіцином.

Предмет дослідження – функціональні та біохімічні реакції серцево-судинної системи на введення кофеїну, доксорубіцину та їх спільне введення, включаючи: показники ЧСС та ВСР, систолічну функцію серця, маркери оксидативного стресу, антиоксидантні ферменти та загальну антиоксидантну активність, маркер запалення (СРБ).

Методи дослідження. У роботі використано модель доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності в щурів із подальшим введенням кофеїну. Функціональний стан серцево-судинної системи оцінювали за допомогою електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії (ЕхоКГ). Біохімічні дослідження включали визначення рівня малонового діальдегіду (МДА), активності супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), загальної антиоксидантної активності (ЗАА) та СРБ. Для виявлення зв'язків між функціональними, біохімічними та запальними показниками використовували методи

статистичної обробки (SPSS Statistics, версія 26.0., ANOVA, Tukey HSD, критерій Манна-Вітні).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше було здійснено комплексну фізіологічну оцінку впливу комбінації кофеїну та доксорубіцину на моделі кардіотоксичності в щурів, специфічну для статі. Завдяки поєднанню даних різних рівнів – функціонального, вегетативного, біохімічного та імунного – було забезпечено системний підхід до оцінки кардіотоксичності та захисту.

Ключовий інноваційний аспект полягає в демонстрації статевоспецифічних реакцій на доксорубіцин та його комбінацію з кофеїном. Порівняно з самцями, самки продемонстрували вищий ступінь стійкості до серцевого ураження, викликаного доксорубіцином, з краще збереженою серцевою функцією, посиленням антиоксидантним захистом та нижчим рівнем системного запалення. У самок кофеїн ефективніше підтримував вегетативний баланс та систолічну функцію міокарда за кардіо-індукованої токсичності, відновлюючи ВСР та ехокардіографічні параметри до рівнів, близьких до тих, що спостерігалися в контрольній групі щурів.

Дане дослідження має важливе значення, оскільки воно є першим, яке демонструє, що тривале введення кофеїну в помірних дозах (25 мг/кг/день) при токсичності, викликаній антрациклінами не призводить до посилення оксидативного або запального стресу, відновлює вагусний тонус, що відображається в покращених показниках ВСР, зберігає функцію міокарда та запобігає розвитку систолічної дисфункції, викликаній доксорубіцином. За допомогою кореляційного аналізу показано, що кофеїн не лише зменшує пошкодження, але й відновлює адаптивні фізіологічні зв'язки.

Ще одним новим елементом є профілактична парадигма цієї моделі: тварини були здоровими до введення препарату, що дозволяє оцінити захисту, а не відновлювальну роль кофеїну, тим самим розширюючи його потенціал як профілактичного кардіопротекторного засобу в протоколах хіміотерапії.

У сукупності дана робота представляє багатошарову, чутливу до статі модель модуляції кардіотоксичності, опосередкованої кофеїном та створює основу для індивідуалізованих захисних стратегій під час терапії антрациклінами.

Практичне значення роботи. Результати цього дослідження надають клінічно значуще розуміння потенційної кардіопротекторної ролі кофеїну під час хіміотерапії доксорубіцином. Демонстрація того, що помірно регулярне введення кофеїну пом'якшує кардіотоксичні ефекти, має трансляційне значення, враховуючи широке використання антрациклінів і відсутність доступних і ефективних захисних засобів.

Це дослідження показує, що: кофеїн, поширена та економічно доступна сполука, може служити неінвазивним, допоміжним засобом для зменшення серцево-судинних побічних ефектів хіміотерапії. Статевоспецифічні ефекти, що спостерігаються в цьому дослідженні, підкреслюють важливість індивідуалізованих підходів до лікування, які можуть підвищити безпеку та ефективність лікування онкології. Застосування варіабельності серцевого

ритму та системних маркерів (СРБ, МДА, СОД тощо) як ранніх показників кардіотоксичності та терапевтичної ефективності забезпечує чутливу, неінвазивну стратегію для доклінічного та клінічного моніторингу.

Крім того, це дослідження підкреслює потенціал кофеїну не лише як терапевтичного засобу, але й як профілактичного втручання, здатного зберегти функцію серця та вегетативну регуляцію до того, як виникне незворотне пошкодження. Це позиціонує кофеїн як кандидата для майбутніх клінічних випробувань у галузі профілактичної кардіології, зокрема в онкологічному контексті.

Особистий внесок здобувача. Авторкою дисертаційної роботи самостійно опрацьовано та проаналізовано фахову наукову літературу за тематикою дослідження, проведені експериментальні дослідження та виконана статистична обробка одержаних результатів. Сформульовано основні положення дисертаційної роботи. Підготовлено до друку наукові праці, у яких викладено ключові результати дисертаційної роботи.

Апробація результатів роботи. Основні результати представлені на наступних конференціях, форумах та з'їздах: IV Всеукраїнський форум студентів, аспірантів і молодих учених, Україна, Дніпро (27–28 квітня 2017); V Всеукраїнський форум студентів, аспірантів і молодих учених, Україна, Дніпро (25–26 квітня 2019); 20-тий з'їзд Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, присвячений 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка, Україна, Київ (27–30 травня 2019); IV Міжнародна науково-практична конференція «Topical issues of modern science, society and education», Україна, Харків (1–3 листопада 2021); VI Міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології», Україна, Дніпро (6–7 жовтня 2022); VII Міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології», Україна, Дніпро (3–4 жовтня 2024).

Публікації. Результати досліджень відображено в 11 наукових публікаціях: 5 статей (у вітчизняних фахових виданнях категорії Б), 6 матеріалів міжнародних і вітчизняних конференцій, форумів та з'їздів (ДОДАТОК В).

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду фахової літератури, матеріалів та методів досліджень, п'яти розділів власних досліджень, висновків та списку використаних літературних джерел (217 найменувань, з яких 203 – іншомовних). Загальний обсяг дисертації становить 210 сторінок. Текст ілюстровано 14 рисунками та 11 таблицями.

Публікації В. В. Муквич відповідають 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.

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Муквич В.В., Ляшенко В.П., Лукашов С.М. (2017). Вплив кофеїну на вегетативне забезпечення функціонування організму самок та самців щурів молодого віку за показниками варіабельності серцевого ритму. Український журнал медицини, біології та спорту, 3 (5), 209–215. ISSN 2522-4972 (Online), ISSN 2415-3060 (Print): DOI: 10.26693/jmbs02.03.209. **(Фахова, категорії Б)** *(особистий внесок Муквич В. В.: виконання експериментального дослідження, підбір та опрацювання літературних джерел, обробка експериментальних даних, аналіз отриманих результатів, написання статті; Ляшенко В. П.: аналітичний огляд, формулювання висновків; Лукашов С. М.: концепція та дизайн дослідження).*

2. Муквич В.В., Ляшенко В.П. (2020). Онтогенетичні особливості вегетативної регуляції серцево-судинної системи самців щурів за показниками варіабельності серцевого ритму. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія, 2 (90), 45–51. ISSN 2415-3176 (Online), ISSN 1609-6371 (Print). DOI: 10.25040/esrb2020.02.044. **(Фахова, категорії Б)** *(особистий внесок Муквич В. В.: виконання експериментального дослідження, підбір та опрацювання літературних джерел, обробка експериментальних даних, аналіз отриманих результатів, часткове формулювання висновків, написання статті; Ляшенко В. П.: аналітичний огляд, формулювання висновків).*

3. Муквич В.В., Севериновська О.В. (2024). Модуючий вплив кофеїну на показники варіабельності серцевого ритму в щурів із доксорубіциновою кардіоміопатією. Вісник проблем біології і медицини, 4 (176), 433–441. ISSN 2523-4110 (Online), ISSN 2077-4214 (Print). DOI: 10.29254/2077-4214-2024-4-175-433-441. **(Фахова, категорії Б)** *(особистий внесок Муквич В. В.: виконання експериментального дослідження, підбір та опрацювання літературних джерел, обробка експериментальних даних, аналіз отриманих результатів, написання статті; Севериновська О. В.: концепція та дизайн дослідження, збір експериментальних даних, аналітичний огляд, формулювання висновків).*

4. Муквич В.В., Севериновська О.В. (2025). Особливості впливу кофеїну на показники ехокардіографії в щурів із доксорубіциновою кардіоміопатією. Вісник проблем біології і медицини, 1 (176), 251–260. ISSN 2523-4110 (Online), ISSN 2077-4214 (Print). DOI: 10.29254/2077-4214-2025-1-176-251-260. **(Фахова, категорії Б)** *(особистий внесок Муквич В. В.: виконання експериментального дослідження, підбір та опрацювання літературних джерел, обробка експериментальних даних, аналіз отриманих результатів, написання статті; Севериновська О. В.: концепція та дизайн дослідження, аналітичний огляд, формулювання висновків).*

5. Муквич В.В., Севериновська О.В. (2025). Вплив кофеїну на показники варіабельності серцевого ритму самок щурів із доксорубіциновою кардіоміопатією. Біологія тварин, 27 (1), 27–33. ISSN 2313-2191 (Online), ISSN 1681-0015 (Print). DOI: 10.15407/animbior27.01.027. **(Фахова, категорії Б)**

(особистий внесок Муквич В. В.: виконання експериментального дослідження, підбір та опрацювання літературних джерел, обробка експериментальних даних, аналіз отриманих результатів, написання статті; Севериновська О. В.: концепція та дизайн дослідження, збір експериментальних даних, аналітичний огляд, формулювання висновків).

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. **Муквич В.В.,** Ляшенко В.П., Лукашов С.М. Вплив кофеїну на показники варіабельності серцевого ритму самок щурів молодого віку репродуктивного періоду. Матеріали IV Всеукраїнського форуму студентів, аспірантів і молодих учених. Дніпро, 2017 (27–28 квітня), С. 181–183. Форма участі: очна *(особистий внесок Муквич В. В.: аналітичний огляд, підбір і опрацювання літературних джерел, обробка експериментальних даних, аналіз отриманих результатів; Ляшенко В. П.: аналітичний огляд, формулювання висновків; Лукашов С. М.: концепція та дизайн дослідження).*

7. **Mukvych V.V.** Evaluation of the state of the vegetative nervous system of male and female rats of the reproductive period by variation of the heart rhythm. Матеріали V Всеукраїнського форуму студентів, аспірантів і молодих учених. Дніпро, 2019 (25–26 квітня), С. 80–81. Форма участі: заочна *(особистий внесок: виконання експериментального дослідження, аналітичний огляд, підбір та опрацювання літературних джерел, обробка експериментальних даних, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).*

8. Муквич В.В., Ляшенко В.П., Лукашов С.М. Вегетативне забезпечення діяльності серцево-судинної системи щурів різної статі за показниками варіабельності серцевого ритму. Матеріали 20-го з'їзду Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, присвячений 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка. Київ, 2019 (27–30 травня), С. 76. Форма участі: очна *(особистий внесок Муквич В. В.: аналітичний огляд, підбір та опрацювання літературних джерел, обробка експериментальних даних, аналіз отриманих результатів; Ляшенко В. П.: формулювання висновків; Лукашов С. М.: концепція та дизайн дослідження).*

9. **Муквич В.В.,** Проняєва А.Д., Севериновська О.В. Ефект кофеїну на про-/антиоксидантний баланс за доксорубіцинової кардіоміопатії. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції «*Topical issues of modern science, society and education*». Харків, 2021 (1–3 листопада), С. 90–93. Форма участі: заочна *(особистий внесок Муквич В. В.: аналітичний огляд, підбір та опрацювання літературних джерел, обробка експериментальних даних, аналіз отриманих результатів; Проняєва А. Д.: збір експериментальних даних; Севериновська О. В.: концепція та дизайн дослідження, аналітичний огляд, формулювання висновків).*

10. **Муквич В.В.,** Севериновська О.В. Статеві особливості показників ехокардіографії за кофеїнового навантаження. Матеріали VI Міжнародної наукової конференції «*Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології*». Дніпро, 2022 (6–7 жовтня), С. 89–90. Форма участі:

очна (особистий внесок Муквич В. В.: підбір та опрацювання літературних джерел, обробка експериментальних даних, аналіз отриманих результатів; Севериновська О. В.: концепція та дизайн дослідження, аналітичний огляд, формулювання висновків).

11. **Муквич В.В.**, Севериновська О.В. Ефект кофеїну на показники ехокардіографії за доксорубіцинової кардіоміопатії. Матеріали VII Міжнародної наукової конференції «Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології». Дніпро, 2024 (3–4 жовтня), С. 148–149. Форма участі: заочна (особистий внесок Муквич В. В.: виконання експериментального дослідження, обробка експериментальних даних, аналіз отриманих результатів; Севериновська О. В.: концепція та дизайн дослідження, аналітичний огляд, формулювання висновків).

На підставі заслуховування та обговорення доповіді Муквич В.В. про основні положення дисертаційної роботи, питань та відповідей на них, виступів фахівців

УХВАЛИЛИ:

1. Дисертаційна робота Муквич Вікторії Володимирівни на тему: «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця», подана на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія є завершеним, самостійним дослідженням, у якому отримано нові, науково обґрунтовані результати, що відповідають встановленим вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (Постанова Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44) та може бути винесена на розгляд Вченої ради Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара для розгляду питання про утворення спеціалізованої вченої ради для разового публічного захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальності 091 Біологія.

2. Рекомендувати дисертаційну роботу Муквич Вікторії Володимирівни на тему: «Фізіологічні ефекти кофеїну за умов доксорубіцин-індукованого ураження серця» до захисту у разовій спеціалізованій вченій раді для присудження Муквич В. В. ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія.

3. Клопотати перед Вченою радою університету розглянути питання про створення спеціалізованої вченої ради для проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія Муквич Вікторії Володимирівни в такому складі:

№ з / п	Прізвище, ім'я, по батькові	Місце основної роботи, підпорядкування, посада	Науковий ступінь, шифр, назва спеціальності, за якою захищена дисертація, рік присудження	Вчене звання (за спеціальністю, кафедрою), рік присвоєння	Наукові публікації, опубліковані за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача
1	2	3	4	5	6
1	Ушакова Галина Олександрівна (голова)	Дніпровський національний університет імені О. Гончара, МОН України, в.о. зав. каф. біохімії та фізіології	Доктор біологічних наук, 03.00.04 – біохімія, 15.12.2005, ДД №004728	Професор каф. біохімії та фізіології, 24.12.2007 12ПР №005151	1. Dyomshyna, O., Dovban, O., & Ushakova, G. (2024). Biochemical state of brain-liver axis of rats under restraint-induced stress and 2-oxoglutarate impact. <i>Regulatory Mechanisms in Biosystems</i>, 15(2), 306-314. https://doi.org/10.15421/022444 (Scopus, Q4) 2. Dyomshyna, O., Ushakova, G., & Stepchenko, L. (2023) Aging and the liver: mitochondrial dysfunctions and the impact of humic biological add. <i>Biointerface research in applied chemistry</i>, 13(5), 1-14. https://biointerfaceresearch.com/?page_id=11224 (Scopus, Q3) 3. Ковальчук, Ю. П., Павленко, Г. Ю., Кириченко, С. В., Жилук, В. І., & Ушакова, Г. О. (2021). Нейрональна молекула клітинної адгезії і показники окисного стресу в серці щурів за умов експериментальної гіперглікемії та впливу мелатоніну. <i>Медична та клінічна хімія</i>, 23(1), 54–62. https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i1.12022 (Фаховий, категорія Б)
2	Родинський Олександр Георгійович (опонент)	Дніпровський державний медичний університет, МОЗ України, завідувач кафедри фізіології	Доктор медичних наук, 14.03.03 – нормальна фізіологія, 02.07.2008, ДД №006740	Професор кафедри фізіології, 20.01.2011 12ПР №006566	1. Войченко, Я. С., & Родинський, О. Г. (2023). Клінічний перебіг прооксидантних процесів у структурах головного мозку в щурів за умов експериментальної гіпертироксинемії у віковій динаміці. <i>Медичні перспективи</i>, 28(3), 4–11. https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.3.288923 (Scopus, Q4) 2. Войченко, Я. С., & Родинський, О. Г., & Гузь Л. В. (2023). Особливості антиоксидантного статусу в структурах головного мозку щурів

					різного віку за умов експериментальної гіпертироксинемії. <i>Проблеми ендокринної патології</i> , 80(2), 57–65. https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.2.07 (Scopus, Q4) 3. Войченко, Я. С., & Родинський, О. Г. (2023). Закономірності у тривожній активності щурів юного та середнього віку за умов експериментальної гіпертироксинемії. <i>Одеський медичний журнал</i> , 185(4), 9–13. https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-1 (Фаховий, категорія А)
3	Недзвецький Віктор Станіславович (опонент)	Дніпровський державний аграрно-економічний університет, МОН України, професор кафедри фізіології, біохімії тварин та лабораторної діагностики	Доктор біологічних наук, 03.00.13 – Фізіологія людини і тварин, 15.02.2007, ДД №005643	Професор кафедри біофізики та біохімії, 11.04.2011 12ПР №006732	1. Rymskyi, V. V., & Nedzvetsky, V. S. (2024). The effect of humic substances on the functional state of internal organs and antioxidant status in dogs with myxomatous mitral valve disease. <i>Ukrainian journal of veterinary and agricultural sciences</i> , 7(3), 42–47. https://doi.org/10.32718/ujvas7-3.07 (Scopus) 2. Timchyi, K. I., Masiuk, D. M., Sukharenko, H. V., & Nedzvetsky, V. S. (2023). Chronic chlorinated benzene exposure induces glial cytoskeleton disturbance in the mouse brain and enteric glia. <i>Theoretical and applied veterinary medicine</i> , 11(1), 8–14. https://doi.org/10.32819/2023.11002 (Фаховий, категорія Б) 3. Nedzvetsky, V. S., Gasso, V. Y., Herrmann, B., & Novitskiy, R. O. (2022). The linkage between mercury-caused neuro- and genotoxicity via the inhibition of DNA repair machinery: Fish brain model. <i>Medicni perspektivi</i> , 27(1), 4–9. https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254312 (Scopus, Q4)
4	Лизогуб Володимир Сергійович (опонент)	Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького, МОН	Доктор біологічних наук, 03.00.13 – Фізіологія людини і тварин,	Професор кафедри анатомії та фізіології людини і тварин, 23.12.2002	1. Лизогуб, В. С., Шпанюк, В. В., Пустовалов, В. О., Кожемяко, Т. В., & Безкопильний, О. О. (2022). Резервні можливості кардіореспіраторної системи у футболістів з різними індивідуально-типологічними

		України, професор кафедри анатомії, фізіології та фізичної реабілітації	10.10. 2001, ДД № 001957	ПР № 001966	властивостями нервової системи. <i>Вісник Черкаського університету. Серія біологічні науки</i> , № 1, 34–43. https://doi.org/10.31651/2076-5835-2018-1-2022-1-34-43 (Фаховий, категорія Б) 2. Lyzohub, V., Khomenko, S., Kozhemiako, T., Shpaniuk, V., & Pustovalov V. (2022). Structural and functional reorganization of the heart and its relationship with physical activities in elite football players. <i>Health Problems of Civilization</i> , 16(2), 147–155. https://doi.org/10.5114/hpc.2022.116587 (Web of Science) 3. Lyzohub, V., Kozhemiako, T., Khomenko, S., Pustovalov, V., & Shpaniuk, V. (2021). Physical activity of elite football players using different regimes of energy metabolism. <i>Health Problems of Civilization</i> , 15(3), 202–210. https://doi.org/10.5114/hpc.2021.107781 (Web of Science)
5	Дьомшин а Ольга Олександрівна (рецензент)	Дніпровський національний університет імені О. Гончара, МОН України, доцент кафедри біохімії та фізіології	Кандидат біологічних наук, 03.00.04 – біохімія, 10.10.2001, ДК №012010	Доцент кафедри біофізики та біохімії, 15.06.2006 02ДЦ №012546	1. Полянська, Д., Хоменко, О., & Дьомшина, О. (2024). Загальна антиоксидантна система мітохондрій печінки щурів в моделі депресії та застосування кофеїну. <i>Науковий вісник Чернівецького університету. Біологія (біологічні системи)</i> , 16(2), 253–257. https://doi.org/10.31861/biosystems2024.02.253 (Фаховий, категорія Б) 2. Dyomshyna, O., Dovban, O., & Ushakova, G. (2024). Biochemical state of brain-liver axis of rats under restraint-induced stress and 2-oxoglutarate impact. <i>Regulatory Mechanisms in Biosystems</i> , 15(2), 306–314. https://doi.org/10.15421/022444 (Scopus, Q4) 3. Dyomshyna, O., Ushakova, G., & Stepchenko, L. (2023) Aging and the liver: mitochondrial dysfunctions and the impact of humic biological add. <i>Biointerface research in applied chemistry</i> , 13(5), 1–14. https://biointerfaceresearch.com/?page_id=11224 (Scopus, Q3)

Усі кандидатури членів ради відповідають вимогам пп. 14, 15 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (Постанова Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44).

Результати відкритого голосування:

«За» – 17 осіб.

«Проти» – немає.

«Утрималися» – немає.

Рішення прийнято одногolosно.

**Голова
міжкафедрального семінару**

Олена СЕВЕРИНОВСЬКА

Секретар

Олег МАРЕНКОВ