

## **Висновок**

**фахового семінару відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації на здобуття ступеня доктора філософії**

**Денисової Майї Володимирівни**

на тему: «Механізми розвитку та попередження доксорубіциніндукованого пошкодження серця» галузь знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – «Медицина».

**Актуальність теми та її зв'язок із планами науково-дослідних робіт.**

Доксорубіцин був виділений на початку 1960-х років й досі залишається одним з найефективніших протиракових препаратів у світі, тому становить основу клінічного протокольного лікування як дітей, так і дорослих з гострими лейкеміями, лімфомами, абсолютною більшістю солідних пухлин, а також саркоми Юінга і Капоші (Casali et al., 2018). Проте препарат негативно впливає на нейрони, нирки, легені, шлунок та серце. Ураження міокарда доксорубіцином має дозозалежний, прогресуючий та потенційно летальний характер. Частота виникнення у пацієнтів доксорубіциніндукованої кардіоміопатії в залежності від дози може сягати 36-48%, а рівень смертності від неї становить понад 50% (Wallace et al., 2020). Серед усіх вікових категорій найбільш чутливими до кардіотоксичної дії доксорубіцину є діти (Volkova and Russell, 2011). Рання та прогресуюча кардіотоксичність антрациклінів, асоційовані зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка, можуть проявлятися протягом року у вигляді дилатаційної кардіоміопатії у дорослих або рестриктивної кардіоміопатії у пацієнтів молодшого віку (Cardinale et al., 2020; Saleh et al., 2020). Антрациклінова кардіотоксичність також може проявлятися через тривалий проміжок часу після закінчення лікування як пізня незворотна серцева недостатність (Cardinale et al., 2020), що спостерігалось у 65% пацієнтів дитячого віку та у 12% дорослих (Saleh et al., 2020). Єдиним ефективним методом лікування пізньої серцевої недостатності на термінальній стадії залишається трансплантація серця (Oliveira et al., 2021). Отже, краще розуміння механізмів, які лежать в основі кардіотоксичності доксорубіцину, дасть змогу

розробити методи попередження та лікування серцевої недостатності, яку він спричиняє. Було показано, що механізми розвитку доксорубіциніндукованої кардіоміопатії включають: генерацію активних форм кисню (АФК), індукцію мітохондріальної пори транзиторної провідності (МП), неспряження окисного фосфорилювання та зменшення вироблення АТФ, перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) та пошкодження мембран, пригнічення експресії специфічних генів, апоптоз та некроз кардіоміоцитів (Wallace et al., 2020). Одним із прогресивних підходів до профілактики та лікування серцево-судинних захворювань є розробка та використання лікарських засобів на основі активації АТФ-чутливих калієвих каналів, які є потужним ендogenous захисним механізмом клітини у разі дефіциту енергії (Агорова et al., 2001) та центральною ланкою кардіопротекції при ішемії-реперфузії міокарда (Моїбенко et al., 2008; Zhou et al., 2011). В останні роки велику увагу приділяють фторвмісним активаторам, потужні антиішемічні, вазодилаторні, антиоксидантні та кардіопротекторні властивості яких були показані в експериментах (Рувовар et al., 2008; Strutynskiy et al., 2018). Але механізми попередження пошкодження міокарда фторвмісним активатором флокаліном в умовах дії доксорубіцину ще не були досліджені. Ця робота присвячена вивченню механізмів пошкодження міокарда щурів доксорубіцином та ролі активації КатФ-каналів флокаліном у попередженні розвитку доксорубіциніндукованого ураження серця.

### **Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана відповідно до загального плану науково-дослідних робіт відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України: «Роль мітохондріальних механізмів у розвитку та попередженні порушень серцево-судинної функції при старінні», 2019-2023 рр. (№ держреєстрації 0123U102876) та «Редоксзалежні механізми змін функціонування серцево-судинної системи при старінні та доксорубіциніндукованій серцевій недостатності», 2024-2026 рр. (№ держреєстрації 0124U001684).

**Конкретна особиста участь автора в одержанні результатів. Особистий внесок здобувача.** Головна ідея та завдання дослідження сформовані разом із науковим керівником чл.-кор. НАН України, д.м.н., проф. Сагачем В.Ф.

Автором особисто проведено відбір та аналіз літератури за темою дисертації, здійснено статистичну обробку отриманих результатів, написано усі розділи дисертації. Автор був залучений у всі етапи експериментальної роботи: моделювання гострого токсичного пошкодження серця доксорубіцином, вивчення біохімічних показників оксидативного стресу та маркерів пошкодження міокарда, спектрофотометричне дослідження суспензії виділених мітохондрій, тензометричне дослідження судин, електрокардіографічне та кардіогемодинамічне дослідження, приготування зразків тканин, електронно-мікроскопічне дослідження.

Автор висловлює подяку колегам за допомогу в проведенні досліджень, співучасть яких у виконанні роботи була відмічена у спільних публікаціях.

**Ступінь обґрунтованості запропонованих здобувачем положень, висновків та рекомендацій.** Дисертаційна робота являє собою рукопис обсягом 158 сторінок. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, розділу результатів досліджень та їх обговорення й узагальнення, висновків, списку використаних літературних джерел, який нараховує 361 посилань. Робота проілюстрована 7 таблицями та 28 рисунками.

Положення та висновки, отримані автором у процесі дослідження, належним чином аргументовані та науково обґрунтовані. Достовірність сформульованих у дисертації наукових положень та висновків підтверджується їх науковим обґрунтуванням, яке базується на критичному осмисленні здобутків вітчизняних та зарубіжних вчених, застосуванням системного підходу, відповідністю використаних наукових методів дослідження та математичної статистики, структурованістю та логічною послідовністю етапів дослідження, значним обсягом опрацьованих джерел.

## **Основні результати дослідження, ступінь їх наукової новизни та значущості.**

Проведено дослідження механізмів кардіотоксичної дії доксорубіцину у щурів та механізмів попередження розвитку гострого доксорубіциніндукованого пошкодження міокарда через активацію АТФ-чутливих калієвих каналів вітчизняним фторвмісним препаратом флокаліном. Була застосована короткострокова модель гострого пошкодження міокарда субмаксимальною дозою доксорубіцину у двох введеннях. Оскільки мітохондріальний апарат кардіоміоцитів є однією з основних мішеней кардіотоксичної дії доксорубіцину, першочергова увага приділялася дослідженню патогенетичних механізмів впливу доксорубіцину та флокаліну на рівні мітохондрій. Вперше встановлено, що порівняно з доксорубіцином, сумісне введення флокаліну запобігає проявам оксидативного стресу в мітохондріях серця щурів, про що свідчить зменшення генерації АФК: супероксидного та гідроксильного радикалів і пероксиду водню. Також встановлено достовірне зменшення вмісту продуктів ПОЛ (дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду), що вказує на потужний мембранопротекторний ефект активації АТФ-чутливих калієвих каналів. Це підтверджується зменшенням у плазмі крові щурів концентрації глюкози та активності маркерів пошкодження міокарда порівняно з тваринами, ураженими доксорубіцином. Вперше показано, що сумісне застосування доксорубіцину з фторвмісним активатором АТФ-чутливих калієвих каналів запобігає зменшенню вмісту  $H_2S$  та активності cNOS у мітохондріях серця щурів, водночас активність iNOS залишається низькою. Вперше продемонстровано, що активація  $K_{ATP}$ -каналів флокаліном на тлі дії доксорубіцину пригнічує  $Ca^{2+}$ -індуковане відкривання МП та інгібує її підвищену чутливість до індуктора кальцію у мітохондріях серця тварин. Вперше проведено ЕКГ-дослідження щурів після сумісного введення препаратів та встановлено попередження як хронотропної дисфункції серця, так і порушення провідності й кровопостачання міокарда, зокрема, внаслідок запобігання розладу процесів скорочення-розслаблення артеріальних судин. Вперше проведено *in vivo* комплексне кардіогемодинамічне дослідження тварин після введення флокаліну на тлі дії доксорубіцину та виявлено, що

активація  $K_{ATP}$ -каналів частково попереджає насосну та систолічну дисфункцію лівого шлуночка, спричинену адріаміцином. Вперше виявлено, що одночасне введення флокаліну з доксорубіцином запобігає порушенню мітохондріального біогенезу та руйнуванню міофібрилярного апарату у серці щурів. Отже, вперше показано попередження розвитку гострої токсичної доксорубіциніндукованої кардіоміопатії у щурів шляхом активації  $K_{ATP}$ -каналів флокаліном.

### **Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.**

Отримані результати представляють як теоретичну (фундаментальну), так і практичну цінність. Результати комплексного дослідження функціональних та структурних проявів гострої доксорубіциніндукованої кардіоміопатії та механізмів, асоційованих з цими змінами, відносяться до фундаментальних відомостей щодо розвитку даної патології, розширюють існуючі уявлення про неї та обґрунтовують як можливість попередження, так і ризики прогресування ремоделювання міокарда з розвитком незворотної серцевої недостатності. Результати дослідження функціональних та структурних змін міокарда після активації  $K_{ATP}$ -чутливих калієвих каналів флокаліном на тлі токсичної дії доксорубіцину вперше демонструють можливість попередження гострої доксорубіциніндукованої кардіоміопатії при відкриванні  $K_{ATP}$ -каналів та мають практичну цінність. Отримані результати можуть бути використані для подальшого вивчення механізмів попередження розвитку токсичної кардіоміопатії, а також впроваджені у клінічну практику.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в публікаціях та особистий внесок у них автора.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праці, з них 3 статті у фахових наукових журналах, що індексуються в наукометричній базі даних Scopus та 9 тез доповідей на українських конференціях із міжнародною участю та міжнародних закордонних конференціях. Публікації повною мірою відображають зміст основних результатів досліджень.

### **Наукові праці, в яких опубліковані наукові результати дисертації:**

1. **М.В. Денисова**, Н.А. Струтинська, Л.А. Мись, Ю.П. Коркач, К.В. Розова, В.Ф. Сагач. Розвиток мітохондріальної дисфункції при гострій

кардіотоксичній дії доксорубіцину у дорослих щурів. Фізіол журн. 2023; 69(6):3-14. *(особистий внесок здобувача: інформаційний пошук, експериментальні дослідження, опис та статистичне опрацювання результатів, графічна підготовка результатів та написання статті)*

DOI: <https://doi.org/10.15407/fz69.06.003>

2. **М.В. Денисова**, Н.А. Струтинська, Л.А. Мись, Ю.П. Коркач, О.М. Магомедов, Р.Б. Струтинський, В.Ф. Сагач. Ранні маркери гострої доксорубіциніндукованої кардіотоксичності та деякі механізми її розвитку. Фізіол журн. 2024; 70(1): 3-13. *(особистий внесок здобувача: інформаційний пошук, експериментальні дослідження, опис та статистичне опрацювання результатів, графічна підготовка результатів та написання статті)*

DOI: <https://doi.org/10.15407/fz70.01.003>

3. **M.V. Denysova**, N.A. Strutynska, L.A. Mys, Y.P. Korkach, V.F. Sagach, R.B. Strutynskiy. Activation of ATP-sensitive potassium channels prevents doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction in the heart and impaired vascular responses in rats. Fiziol Zh. 2024; 70(2): 3-11. *(особистий внесок здобувача: інформаційний пошук, експериментальні дослідження, опис та статистичне опрацювання результатів, графічна підготовка результатів та написання статті)*

DOI: <https://doi.org/10.15407/fz70.02.003>

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

Основні результати дослідження оприлюднено на науково-практичних конференціях різного рівня. Матеріали дослідження репрезентовано й обговорено на засіданнях відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Основні положення та результати представлені на таких конференціях та форумах:

1. **M.V. Denysova**, N.A. Strutynska, V.F. Sagach. Administration of doxorubicin increases the sensitivity of the mitochondrial permeability transition pore to calcium and causes pathological changes in the electrocardiography. Heart Failure 2023 & 10th World Congress on Acute Heart Failure, 20-23 May, 2023, Prague, Czechia,

European Journal of Heart Failure. 2023;25(Suppl. S2).

2. **Денисова М.В.**, Струтинська Н.А., Сагач В.Ф. ЕКГ як метод ранньої діагностики гострої доксорубіциніндукованої кардіотоксичності у щурів. XI науково-практична конференція «European Scientific Congress», 27-29.11.2023, Харків, Україна, Збірник наукових матеріалів конференції ISBN 978-84-15927-34-1 (С. 59).

3. **Денисова М.В.**, Розова К.В., Сагач В.Ф. Порівняльне ультраструктурне дослідження тканини міокарда щурів після введення різних доз доксорубіцину. X Міжнародна науково-практична конференція «Modern Problems of Science, Education and Society», 4-6.12.2023, Київ, Україна, Збірник наукових матеріалів конференції ISBN 978-966-8219-87-0 (С. 201).

4. **Денисова М.В.**, Магомедов О.М., Сагач В.Ф. Вплив доксорубіцину на активність внутрішньоклітинних ензимів кардіоміоцитів та вміст глюкози у плазмі щурів. СXXXVI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Зимові наукові читання – 2023», 22.12.2023, Київ, Україна, Збірник наукових матеріалів конференції «Наука і практика» ISBN 978-1-6497-6221-4 (С. 72).

5. **Денисова М.В.**, Коркач Ю.П., Сагач В.Ф. Оксидативно-нітрозативний стрес як основний механізм розвитку доксорубіциніндукованої кардіотоксичності. XI Міжнародна науково-практична конференція «Modern Problems of Science, Education and Society», 8-10.01.2024, Київ, Україна, Збірник наукових матеріалів конференції ISBN 978-966-8219-87-0 (С. 152).

6. **Денисова М.В.**, Струтинський Р.Б., Сагач В.Ф. Вплив активації КАТФ-каналів на електрокардіографічні та біохімічні маркери гострої доксорубіциніндукованої кардіотоксичності. Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної науки: історія, теорія, практика», 19.01.2024, Харків, Україна, Мультидисциплінарний науковий часопис «Нотатки сучасної науки» ISSN 2786-6777. 2024;11(1):109-112.

7. **Денисова М.В.**, Коркач Ю.П., Струтинська Н.А., Струтинський Р.Б., Сагач В.Ф. Мітопротекторні ефекти активатора КАТФ-каналів при доксорубіциніндукованому пошкодженні серця. СXXXVII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Розвиток науки та техніки: виклики 2024 року», 19.01.2024, Чернівці, Україна, Збірник наукових матеріалів

конференції «Наука і практика» ISBN 978-1-6497-6221-4 (С.91).

8. **Денисова М.В.**, Розова К.В., Сагач В.Ф. Вплив активації АТФ-чутливих калієвих каналів на ультраструктуру кардіоміоцитів та кардіогемодинаміку щурів, ушкоджених доксорубіцином. Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної науки: історія, теорія, практика», 20.02.2024, Харків, Україна, Мультидисциплінарний

науковий часопис «Нотатки сучасної науки» ISSN 2786-6777. 2024;13(3):74-76.

9. **M.V. Denysova**, Y.P.Korkach, N.A. Strutynska, V.F. Sagach. Doxorubicin leads to increased oxidative stress and opening of the calcium-induced mitochondrial permeability transition pore. Heart Failure 2024 & 11th World Congress on Acute Heart Failure (11-14 May, 2024, Lisbon, Portugal, European Journal of Heart Failure).

**Відповідність дисертації вимогам МОН.** За актуальністю, ступенем наукової новизни, обґрунтованістю, науковою та практичною цінністю здобутих результатів дисертація Денисової М.В. за темою «Механізми розвитку та попередження доксорубіциніндукованого пошкодження серця» повністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій, які затверджені наказом МОН України від 12.01.2017 № 40 зі змінами доповненнями, внесеними наказом МОН України від 31.05.2019 № 759 та вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, який затверджено постановою КМУ від 12.01.2022 № 44. Дисертація може бути представлена до захисту, а її автор Денисова М.В. заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина, Галузь знань 22 Охорона здоров'я.

**Оцінка мови та стилю дисертації.** Дисертація Денисової М.В. виконана академічною українською мовою, текстове подання матеріалу відповідає стилю науково-дослідної роботи.

**Рецензенти рекомендують:** відповідно до п.15 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.

**Пропонується такий склад спеціалізованої разової ради:**

**голова ради:** доктор медичних наук, завідувачка відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Портниченко Алла Георгіївна;

**рецензенти:**

- доктор біологічних наук, провідний науковий співробітник лабораторії біології стовбурових клітин Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Аكوпова Ольга Валеріївна;
- кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Гошовська Юлія Володимирівна;

**офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор, завідувач відділу фармакології клітинних сигнальних систем та експериментальної терапії Державної Установи «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ» Соловйов Анатолій Іванович;
- доктор медичних наук, професор, завідувачка відділу клінічної фізіології та генетики, Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМНУ» Талаєва Тетяна Володимирівна.

У результаті попередньої експертизи дисертації Денисової Майї Володимирівни і повноти публікації основних результатів дослідження

**УХВАЛЕНО:**

1. Затвердити висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Денисової М.В.
2. Констатували, що за актуальністю, ступенем наукової новизни, обґрунтованістю, науковою та практичною цінністю здобутих результатів дисертація Денисової М.В. відповідає спеціальності 222 - медицина та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах), затвердженого

постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 261, пп. 6, 7, 8.

3. 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 (із змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 341 від 21.03.2022 ).

4. Рекомендувати дисертацію Денисової М.В. на тему: «Механізми розвитку та попередження доксорубіциніндукованого пошкодження серця» до захисту на здобуття ступеня доктора філософії у разовій спеціалізованій вченій раді за спеціальністю 222 – «Медицина».

5. Рекомендувати вченій раді затвердити склад разової спеціалізованої вченої ради:

**голова ради:** доктор медичних наук, завідувачка відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Портниченко Алла Георгіївна;

**рецензенти:**

- доктор біологічних наук, провідний науковий співробітник лабораторії біології стовбурових клітин Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Аكوпова Ольга Валеріївна;

- кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Гошовська Юлія Володимирівна;

**офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор, завідувач відділу фармакології клітинних сигнальних систем та експериментальної терапії Державної Установи «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ» Соловйов Анатолій Іванович;

- доктор медичних наук, професор, завідувачка відділу клінічної фізіології та генетики, Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМНУ» Талаєва Тетяна Володимирівна.

**Результати голосування щодо рекомендацій до захисту дисертації**

**М. В. Денисовой:**

За – 10

Проти – 0

Утримались – 0

Головуючий на засіданні:

Кандидат біологічних наук,

Провідний науковий співробітник

Відділу фізіології кровообігу

Інституту фізіології ім.О.О. Богомольця



Наталія СТРУТИНСЬКА

Секретар засідання:

Кандидат біологічних наук,

Старший науковий співробітник

Відділу фізіології кровообігу

Інституту фізіології ім.О.О. Богомольця



Юлія КОРКАЧ

ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О.Богомольця  
НАН України  
Підпис Наталії Струтинської  
Засвідчую  
Вчений секретар 

