

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Деримедвідь Людмили Віталіївни

на дисертаційну роботу аспіранта
ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України"
Попазової Олени Олександрівни на тему:

**«Кардіопротективні властивості модуляторів системи NO після
пренатальної гіпоксії (експериментальне дослідження)»,**

представлену до захисту у разову спеціалізовану Вчену раду ID 11114,
створена згідно до наказу директора ДУ "Інститут фармакології та
токсикології НАМН України" № 43 від 15 жовтня 2025 року на підставі
рішення Вченої ради ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН
України" № 5 від 14 жовтня 2025 року з правом прийняття до розгляду
та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора
філософії за освітньо-науковою програмою 091 Біологія/ Фармакологія

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною смертності у світі, а їх поширення зумовлене поєднанням факторів способу життя, харчових звичок, шкідливих поведінкових патернів, соціально-економічних стресорів та несприятливих внутрішньоутробних умов. Сучасні дослідження переконливо доводять, що формування серцево-судинної патології може розпочинатися ще під час внутрішньоутробного розвитку.

Порушення перебігу вагітності, зокрема недостатнє харчування матері, вживання алкоголю чи токсичних речовин, вплив стресу або несприятливих факторів довкілля, здатні «програмувати» серцево-судинну дисфункцію у майбутньому.

Особливу увагу привертає пренатальна гіпоксія — одна з найпоширеніших патологій вагітності, яка має тривалі наслідки для здоров'я дитини. Встановлено, що дефіцит кисню в період ембріонального розвитку спричиняє асиметричну затримку росту плода, гіпертрофічні зміни серця та аорти, порушення серцевої функції, а також підвищену симпатичну іннервацію периферичних артерій. У подальшому ці зміни призводять до підвищеного ризику розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної та

коронарної хвороби серця, серцевої недостатності, метаболічного синдрому та підвищеної чутливості до ішемічних ушкоджень у дорослому віці.

Дослідження впливу пренатальної гіпоксії на формування серцево-судинної патології та кардіопротекторного потенціалу модуляторів системи NO є надзвичайно актуальним і перспективним напрямом сучасної кардіології, що обґрунтовує своєчасність і наукову доцільність роботи Попазової О.О.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Попазової О.О., виконана в межах планової НДР кафедри фармакології та медичної рецептури ЗДМФУ (держреєстраційний номер 0123U101110), присвячена актуальній проблемі сучасної фармакології — пошуку засобів фармакологічної корекції постгіпоксичних порушень серцево-судинної системи.

Робота вирізняється науковою новизною, глибоким теоретичним обґрунтуванням та практичною спрямованістю. Авторка продемонструвала високий рівень експериментальної підготовки, уміння аналізувати отримані результати, робити логічні узагальнення та обґрунтовані висновки.

Результати дослідження мають значну практичну цінність, оскільки сприяють подальшому розвитку уявлень про патогенез постгіпоксичних уражень і відкривають перспективи для створення нових підходів до їх фармакологічної корекції. Опубліковані праці здобувачки підтверджують високий рівень наукової зрілості та завершеність дослідження.

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

У результаті проведеного дослідження вперше на експериментальному рівні було верифіковано нову наукову концепцію, яка передбачає використання фармакологічних агентів, здатних модулювати функціонування

нітросидергічної системи, з метою попередження та корекції кардіальних дисфункцій, що виникають унаслідок пренатальної гіпоксії. Згідно з цією концепцією, застосування препаратів — таких як тіотриазолін, ангіолін, мілдронат та L-аргінін — спрямоване на підвищення синтезу та біодоступності оксиду азоту (NO), що розглядається як один із ключових напрямків сучасної постгіпоксичної кардіопротекції.

Отримані результати дозволили сформулювати нове патогенетичне уявлення: порушення активності нітросидергічної системи є провідним механізмом у розвитку серцево-судинної патології, асоційованої з пренатальною гіпоксією. Доведено, що гіпоксичний стан спричиняє істотне зниження продукції NO в міокарді, що зумовлено зменшенням експресії та активності eNOS, ослабленням антиоксидантного захисту (зокрема систем СОД та GPX), а також пригніченням молекулярних ланок клітинної резистентності — HSP70 і HIF-1. Це сприяє виникненню вираженого нітрозативного стресу, дестабілізації ендотеліальної функції та порушенню роботи серцевого м'яза.

Дисертаційною роботою вперше доведено, що фармакологічна корекція за допомогою модулаторів NO (тіотриазоліну, ангіоліну, мілдронату та аргініну) чинить виражену кардіопротекторну дію при постгіпоксичних станах. Цей ефект виявляється через нормалізацію електрофізіологічних показників серця, покращення вегетативної регуляції, зниження проявів нітрозативного й оксидативного стресу, попередження розвитку ендотеліальної дисфункції, активацію NO-залежних механізмів захисту міокарда та стимуляцію систем ендогенної цито- й кардіопротекції. Ефективність терапії простежується як у ранні терміни після втручання, так і на пізніших етапах спостереження.

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

Результати дисертаційного дослідження отримані на достатньому обсязі матеріалу спостережень — 170 білих щурах лінії Вістар різного віку

(50 тварин 4,5 місяця з масою 220–240 г, 60 — 1 місяць, 60 — 2 місяці), отриманих із віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Для проведення дослідження застосовувалися загальновизнані та перевірені методики, необхідні для досягнення поставлених цілей. Експеримент затверджено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол № 33 від 26 червня 2021 року), не було виявлено порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи. Використані прилади проходили систематичний метрологічний контроль.

Результати, отримані в межах дисертаційного дослідження, було піддано всебічному статистичному аналізу з використанням ліцензованого програмного забезпечення. Вони систематизовані та інтерпретовані з урахуванням сучасних досягнень вітчизняної та світової науки. Основні наукові положення та сформульовані висновки повністю узгоджуються з експериментальними даними, відзначаються чіткістю, аргументованістю й науковою достовірністю. Проведене обговорення результатів на фахових науково-практичних конференціях, а також їх публікація у відкритих наукових джерелах підтверджують їхню актуальність та відповідність сучасному рівню наукових досліджень. Таким чином, достовірність, логічна послідовність і наукова обґрунтованість висновків, представлених у дисертації, не викликають сумнівів.

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

Аналіз наукової новизни, теоретичної та практичної значущості дисертаційної роботи, а також рівень впровадження отриманих результатів свідчать про те, що Попазова О.О. повною мірою опанувала методологію наукових досліджень, що дозволило якісно реалізувати поставлені наукові завдання на високому професійному рівні. Здобувачкою самостійно було здійснено патентно-інформаційний пошук за темою дослідження. За участі наукових керівників сформульовано мету, визначено завдання роботи та

розроблено її загальний план. У процесі виконання дисертації Попазова О.О. повністю опанувала необхідні експериментальні методики, зокрема моделювання постгіпоксичних кардіальних розладів, дослідження впливу модуляторів системи оксиду азоту на біохімічні та фізіологічні показники серцево-судинної системи. Безпосередньо за участі авторки виконано електрофізіологічні, біохімічні, імуноферментні та гістологічні дослідження та ПЛР в реальному часі. Статистичну обробку цифрових даних, аналіз результатів, побудову графічного та табличного матеріалу, а також написання основних розділів дисертації Попазова О.О. здійснила самостійно. Разом із науковими керівниками дисертанткою було проведено інтерпретацію отриманих даних, їхнє узагальнення, а також сформульовано висновки роботи. Авторка не використовувала чужі наукові напрацювання чи ідеї, представлені у спільних публікаціях, без відповідного посилання або належної участі.

6. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження.

Отримані результати розширюють розуміння ролі оксиду азоту (NO) у розвитку кардіоміопатії, спричиненої пренатальною гіпоксією, та підтверджують доцільність регуляції його рівня як перспективної стратегії кардіопротекції. На основі цих даних теоретично обґрунтовано і експериментально доведено ефективність використання L-аргініну, тіотриазоліну, мілдронату та особливо ангіоліну в комплексному лікуванні серцево-судинних порушень у новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії.

На підставі отриманих експериментальних даних обґрунтовано ефективність застосування L-аргініну, тіотриазоліну, мілдронату та, зокрема, ангіоліну для комплексного лікування серцево-судинних порушень у новонароджених після перенесеної пренатальної гіпоксії. Результати дисертаційного дослідження знайшли практичне застосування в освітньому процесі та науковій роботі низки закладів: кафедри клінічної фармації та

клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; кафедри фармакології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, а також кафедри акушерства і гінекології ЗДМФУ; кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету. Крім того, результати впроваджено в наукову діяльність Інституту фармакології та токсикології НАМН України. Окремі дані дослідження було включено до звіту з доклінічного вивчення ангіоліну у формі розчину для парентерального введення.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація викладена на 227 сторінках друкованого тексту (основна текстова частина – 134 сторінок) і включає анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, два розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення одержаних результатів, висновки, список використаних літературних джерел, що містить 520 найменувань (19 кирилицею, 501 латиницею), додатки. Робота ілюстрована 15 рисунками та 17 таблицями.

В **анотації** лаконічно висвітлено актуальність теми дисертаційної роботи, окреслено мету та завдання дослідження, уточнено об'єкт і предмет наукового аналізу. Представлено стислий виклад основних результатів, а також охарактеризовано їхню наукову новизну та практичну цінність. Усі структурні елементи оформлено відповідно до встановлених вимог.

У **вступі** дисертант аргументовано підкреслює актуальність обраної тематики, чітко окреслює науковий вектор дослідження, формулює його мету та завдання, визначає об'єкт і предмет вивчення. Авторка висвітлює наукову новизну, теоретичну значущість та практичну цінність отриманих результатів. У вступі також наведено відомості щодо апробації матеріалів дослідження, надано перелік власних наукових публікацій за темою дисертації та охарактеризовано структуру й обсяг роботи.

Розділ 1 дисертації Попазової О.О. присвячено аналізу сучасних

літературних даних щодо ролі системи оксиду азоту у формуванні кардіоміопатії після пренатальної гіпоксії. У розділі детально розглянуто патогенетичні механізми гіпоксичного ураження серця, зокрема порушення NO-залежної регуляції, розвиток нітрозативного та оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції й апоптозу кардіоміоцитів. Розділ ілюстрований схемами та рисунками, які підтверджують високий науковий рівень здобувача.

Розділ 2 містить опис експериментальних тварин та моделей, використаних у дослідженні, підкреслює дотримання біоетичних норм, докладно викладає дизайн роботи, а також описує застосовані методи: електрофізіологічні, біохімічні, імуноферментні, гістологічні, статистичні дослідження та ПЛР у реальному часі.

Розділ 3 «Характеристики біоелектричної активності серця щурів після пренатальної гіпоксії та її фармакологічна корекція» присвячено аналізу електрофізіологічних змін у серці двомісячних щурів, що зазнали гіпоксичного ураження в пренатальному періоді. Встановлено порушення основних показників серцевої електричної активності, зокрема подовження систоли, зміни хвилі R та ознаки енергетичного дисбалансу міокарда. Проведена фармакологічна корекція засвідчила, що найбільш виражений кардіопротективний ефект спостерігається при застосуванні ангіоліну, у той час як інші препарати виявили помірну ефективність.

Розділ 4 «Дія різних фармакологічних засобів на систему оксиду азоту у щурів після пренатальної гіпоксії» містить 3 підрозділи та присвячений комплексному аналізу стану нітроксидергічної системи серця після перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії, а також вивченню кардіопротекторного потенціалу низки фармакологічних засобів. У роботі детально розглянуто тривалі порушення метаболізму NO, зокрема зниження експресії eNOS, активацію iNOS, зменшення біодоступності оксиду азоту та супутнє посилення нітрозативного стресу. Окрім того, оцінювались маркери структурно-функціональних змін у серці — ST2, HSP70 та HIF-1, які відображають рівень окисного навантаження, адаптаційні механізми до

гіпоксії та ймовірність розвитку патологічного ремоделювання міокарда.

Показано, що застосування кардіопротекторів (ангіоліну, тіотриазоліну, L-аргініну та мілдронату) чинить виражений позитивний вплив на відновлення функціонування NO-системи та зменшення проявів оксидативного й нітрозативного стресу. Серед протестованих засобів найефективнішим виявився ангіолін, який сприяв нормалізації більшості досліджених біомаркерів та забезпечував стійкий кардіозахисний ефект, що зберігався навіть через місяць після завершення лікування. Отримані результати підкреслюють перспективність модуляції нітроксидергічної системи як терапевтичної мішені у профілактиці та корекції постгіпоксичних уражень серця.

У **висновках** (в кількості 5) викладено найбільш важливі наукові результати, одержані в дисертаційній роботі. Висновки цілком відповідають поставленим завданням роботи, ґрунтуються на результатах власних досліджень, викладені чітко, мають значення для науки й практики. Список використаних джерел, в якому переважають публікації останніх 5-10 років, оформлено згідно з існуючими вимогами держстандарту включає 520 найменувань (19 кирилицею, 501 латиницею), і відображає широке опрацювання дисертантом даних літератури.

В **додатках** наведений перелік актів впровадження результатів роботи, список праць за темою дисертації, їх оприлюднення на наукових форумах різного рівня.

Оцінюючи роботу в цілому, слід відзначити, що Попазова О.О. проявила себе як зрілий науковець, який глибоко знає досліджувану проблему, вірно оцінює отримані результати, належними чином аналізує їх і робить науково обґрунтовані висновки, що сприятиме подальшому розвитку наукового напрямку, який є предметом виконаного дослідження.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати роботи можуть бути використані в освітньому процесі для

підготовки студентів і аспірантів у галузях медицини та біології, а також у науково-дослідних лабораторіях для дослідження механізмів кардіопротекторної дії лікарських препаратів.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Наведені нижче зауваження можна розглядати як побажання:

1. У розділі «Матеріали та методи» бажано було б зазначити критерії включення та невключення щурят до експерименту, а також метод розподілу тварин за групами.

2. Для підтвердження ефективності ендотеліопротекторної дії досліджуваних препаратів доцільно було б провести тест на ізольованих судинах.

3. З метою підвищення доказовості ролі порушень нітроксидергічної системи міокарда після пренатальної гіпоксії бажано було б виконати кореляційний аналіз взаємозв'язків між концентраціями eNOS, нітротирозину, GPX4 та сумарного відхилення сегмента ST.

Ці зауваження не мають принципового характеру і не зменшують наукової та практичної цінності даної роботи.

У рамках наукової дискусії хотілося б почути думку автора щодо таких питань:

1. Тіотриазолін — відомий антиоксидант, який має властивості скевенджера оксиду азоту (NO). Яким чином тіотриазолін може відновлювати продукцію цього трансмітера після пренатальної гіпоксії в умовах порушення нітроксидергічної системи?

2. Вами встановлено підвищення експресії VEGF у гомогенаті серця щурів після перенесеної пренатальної гіпоксії. Водночас у сучасній онкології широко застосовуються блокатори VEGF для зменшення метастазування злоякісних новоутворень. Як Ви оцінюєте отриманий результат і чи не суперечить він концепції сучасної протипухлинної терапії?

3. Вами виявлено пригнічення експресії eNOS у міокарді після пренатальної гіпоксії на тлі зниження експресії антиоксидантних ферментів — Zn/Cu-SOD та GPX. З урахуванням відомих даних про патогенез пренатальної гіпоксії, як Ви вважаєте, що є первинним:

- пригнічення антиоксидантної системи міокарда, що призводить до оксидативного стресу та ушкодження нітросидергічної системи,

- чи первинним є порушення нітросидергічної системи, яке запускає розвиток нітрозативного стресу та NO-залежної депривації антиоксидантних ферментів?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі.

Фаховий аналіз тексту дисертації, даних досліджень та публікацій здобувача не виявив ознак плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації. За результатами перевірки на платформі StrikePlagiarism.com рівень оригінальності становить 96,8 %. Невеликі співпадіння пов'язані з посиланнями на власні роботи, спеціалізованою термінологією та загальноприйнятими фразами. Наукові досягнення О.О. Попазової сумнівів не викликають, порушень академічної доброчесності не виявлено.

11. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Попазової О.О. на тему «Кардіопротективні властивості модуляторів системи NO після пренатальної гіпоксії (експериментальне дослідження)», подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія», за освітньо-науковою програмою 091 Біологія/ Фармакологія є самостійно виконаною, завершеною роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності є суттєвими для медичної науки і практики. Вона характеризується значним рівнем новизни отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значимістю, високим рівнем узагальнень і висновків, а також технічним оформленням

роботи. Результати підтверджують ефективність тіотриазоліну, мілдронату, L-аргініну та ангіоліну у відновленні нітроксидергічної системи міокарда після пренатальної гіпоксії.

За актуальністю теми дисертації, обґрунтованістю вибору методів наукових досліджень, рівнем їх виконання, науковою новизною отриманих результатів, їхньою достовірністю повнотою викладу в наукових публікаціях і оприлюдненні науковій громадськості в матеріалах наукових форумів, теоретичним і практичним значенням основних положень, аргументованістю висновків дисертаційна робота Попазової О.О. на тему «Кардіопротективні властивості модуляторів системи NO після пренатальної гіпоксії (експериментальне дослідження)» відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а здобувач Попазова Олена Олександрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія», за освітньо-науковою програмою 091 Біологія/Фармакологія

Офіційний опонент:

Професор кафедри фармакології та
клінічної фармації

Національного фармацевтичного
університету,

доктор медичних наук, професор



Дер Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

Підпис *засвідчую:*
Провідний фахівець *В.І. Дверницька*