

## **ВІДГУК**

офіційного опонента доктора біологічних наук, професора  
**Галкіна Олександра Юрійовича**  
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.**

Незважаючи на значний прогрес у фундаментальній та клінічній медицині, а також покращення якості перинатальної допомоги, частота народження дітей, які зазнали впливу внутрішньоутробної гіпоксії, залишається стабільно високою, а подекуди навіть зростає. Внутрішньоутробна гіпоксія є однією з провідних причин розвитку тяжких порушень у новонароджених, зокрема з боку центральної нервової та серцево-судинної систем. Ці порушення не лише зумовлюють високий рівень неонатальної захворюваності та смертності, але й створюють передумови для формування хронічних серцево-судинних патологій у подальші періоди життя.

Ключову роль у розвитку постгіпоксичних розладів відіграє ендотеліальна дисфункція, порушення регуляції синтезу оксиду азоту (NO) та зсув балансу між NO і активними формами кисню (АФК). Надмірне утворення АФК у поєднанні з дефіцитом NO призводить до вазоконстрикції, ішемії

життєво важливих органів, ураження кардіоміоцитів і порушення метаболічної рівноваги. Усе це формує складний патогенетичний ланцюг, що визначає тяжкість і наслідки гіпоксичних уражень серцево-судинної системи.

У цьому контексті особливої актуальності набуває пошук ефективних засобів фармакологічної корекції постгіпоксичних порушень, спрямованих на відновлення функціональної активності NO-системи та зменшення оксидативного стресу. Перспективними в цьому напрямі є препарати з NO-миметичними властивостями — L-аргінін, тіотріазолін, ангіолін і мілдронат, які демонструють кардіо-, ендотеліо- та антиішемічні ефекти у низці експериментальних і клінічних досліджень. Тому вивчення кардіопротекторного потенціалу модулаторів системи NO після пренатальної гіпоксії є надзвичайно актуальним і важливим напрямком сучасної кардіології, що й підтверджує своєчасність та доцільність наукової праці Попазової О.О.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**

Дисертаційне дослідження Попазової О.О. є складовою частиною планової науково-дослідної роботи кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (державний реєстраційний номер 0123U101110). Робота характеризується науковою обґрунтованістю, чіткою постановкою мети та логічним формуванням завдань. Авторкою проведено всебічний аналіз сучасного стану проблеми постгіпоксичних уражень серцево-судинної системи та визначено наукові прогалини, що потребують подальшого вивчення.

Обрані методи дослідження є адекватними поставленим завданням. Експериментальна частина виконана на високому рівні, результати систематизовані та проаналізовані відповідно до сучасних фармакологічних підходів. Висновки дисертації узгоджуються з отриманими результатами і повністю відображають основний зміст роботи.

Публікації за темою дисертації відповідають вимогам наукової спільноти, опубліковані у фахових виданнях і засвідчують завершеність

проведеного 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 нітроксидергічної 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 нітроксидергічної 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 модуляторів 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 нітросидергічної 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.**

Практичне застосування результатів дисертації доцільне у підготовці здобувачів вищої освіти за напрямками медицина та біологія, а також у діяльності науково-дослідних лабораторій при оцінці та розробці нових кардіопротекторних засобів.

#### **9. Зауваження та запитання до здобувача.**

Ми не маємо критичних зауважень до роботи, разом із тим, у нас є низка мінорних зауважень та пропозицій щодо даного дисертаційного дослідження та його представлення.

1. Огляд літератури, зроблений здобувачем, є надзвичайно ґрунтовним та переконливим. Однак, не завжди автору вдалося бути лаконічною – відповідний розділ інколи є переобтяжений побічною інформацією, наприклад підрозділ 1.4.2.2, у якому йдеться, серед іншого про історію створення тіотриазоліну.
2. З огляду на великий масив експериментальних даних, на нашу думку, було би доцільним винести обговорення отриманих результатів в окремий розділ чи підрозділ. Таке структурування матеріалу покращило би його сприйняття.
3. Подекуди, здобувачеві бракує стилістичної єдності у частині термінів та аббревіатур, наприклад, паралельне використання англійських та українських позначень: “adenosine triphosphate (ATP)” та «аденозинтрифосфат (АТФ)».

Додатково хотілося б почути думку автора з наступних питань.

1. Чи існує небезпека неконтрольованого утворення NO під дією вивчених Вами препаратів і активації нітрозативного стресу? Як можна

контролювати цей процес?

2. Вами отримано переконливі дані про позитивний вплив тіотриазоліну, ангіоліну на показники ЕКГ та показники вегетативної регуляції діяльності серця двомісячних щурів, які зазнали внутрішньоутробної гіпоксії. Чи пов'язуєте Ви подібний ефект лише з NO-міметичною дією препаратів, чи також з іншими видами їх активності (протиішемичною, мембранопротекторною, антиоксидантною)?

3. У чому перевага обраної Вами моделі пренатальної гіпоксії перед іншими експериментальними моделями (оклюзійною, токсичною)?

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

На основі професійного аналізу дисертаційного матеріалу, включно з кількісними даними здобувача та публікаціями за близькою тематикою, не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації. Перевірка за допомогою сервісу StrikePlagiarism.com показала рівень оригінальності 96,8 %. Виявлені незначні співпадіння стосуються власних публікацій автора, термінології, літературних посилань та загальноприйнятих формулювань. Наукові результати О.О. Попазової є достовірними, порушень академічної доброчесності не зафіксовано.

**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 спеціальністю 091 «Біологія», освітньо-науковою програмою «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 нітросидергічної 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 Кабінету Міністрів України 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 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а здобувач Попазова Олена Олександрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія», за спеціальністю 091 «Біологія», освітньо-науковою програмою «Фармакологія».

**Офіційний опонент:**

Декан факультету біомедичної інженерії  
Національного технічного університету  
України «Київський політехнічний інститут  
імені Ігоря Сікорського» МОН України,  
доктор біологічних наук, професор.

Олександр ГАЛКІН

