

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук

Непомнящого Валентина Миколайовича,

на дисертаційну роботу аспірантки

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.

Постгіпоксичні ураження серцево-судинної системи залишаються однією з найпоширеніших патологій серед новонароджених, які перенесли пренатальну гіпоксію. У багатьох випадках вони стають основою для розвитку хронічних кардіологічних захворювань у подальшому віці. Попри високу клінічну значущість цієї проблеми, механізми її розвитку досі недостатньо з'ясовані, що обумовлює потребу в подальших дослідженнях у сфері неонатальної та педіатричної кардіології.

Одним із ключових механізмів розвитку кардіальних порушень після гіпоксичного ураження вважається ендотеліальна дисфункція, пов'язана з порушенням роботи системи оксиду азоту (NO). Зниження рівня NO у тканинах серця, спричинене гіпоксією, призводить до змін як на функціональному, так і на морфологічному рівні. Проте, незважаючи на визнану роль оксиду азоту в підтриманні судинного гомеостазу, його значення

в контексті неонатальної серцево-судинної патології залишається недостатньо вивченим. Також відкритим залишається питання щодо ефективності препаратів, здатних модулювати активність цієї системи. Останнім часом значна увага приділяється потенціалу лікарських засобів, що впливають на систему NO з метою запобігання або зменшення гіпоксичних уражень серцево-судинної системи. Речовини, які стимулюють утворення оксиду азоту або підвищують його біодоступність — такі як L-аргінін, тіотриазолін, ангіолін і мілдронат — демонструють перспективні властивості щодо зменшення гіпоксичних ушкоджень серцевого м'яза. Це відкриває нові напрямки для вдосконалення підходів до терапії в неонатальній практиці. Відтак, вивчення кардіопротекторного потенціалу модуляторів системи NO після пренатальної гіпоксії є надзвичайно актуальним і важливим напрямом сучасної кардіології, що й підтверджує своєчасність та наукову доцільність роботи Попазової О.О.

2.Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційне дослідження Попазової О.О. виконане в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Роль тіол-дисульфідної системи в реалізації механізмів нейродеструкції/нейропротекції та розробка шляхів фармакологічної модуляції після пренатальної гіпоксії» (2023–2025 рр., державний реєстраційний номер: 0123U101110), у якій дисертант є співвиконавцем.

Представлена до захисту дисертація вирізняється високим рівнем наукової обґрунтованості. Автором проведено ґрунтовний аналіз сучасних наукових джерел, чітко сформульовано мету дослідження та визначено конкретні завдання, які є обґрунтованими й відповідають поставленій меті. Добір методів дослідження є обґрунтованим і відповідає характеру наукової проблематики. Отримані результати ретельно оброблені, систематизовані, проаналізовані в контексті сучасних наукових уявлень і коректно співставлені з даними інших авторів. Основні висновки дисертації стисло відображають

зміст виконаної роботи. Публікації здобувача за темою дисертації пройшли належні етапи рецензування, відповідають чинним вимогам до наукових праць і опубліковані у фахових виданнях та матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

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 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 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 дисертації доцільно використовувати в освітньому та науковому процесі при підготовці здобувачів вищої освіти за напрямками медицина та біологія, в роботі навчальних та науково-дослідних лабораторій для оцінки нових механізмів кардіопротекторної дії лікарських засобів.

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

Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації немає. Є деякі зауваження, які можна розглядати по суті як побажання та рекомендації:

1. Для більш глибокого вивчення різних ізоформ NOS нарівні з біохімічними, імуноферментними, імуногістохімічними методами та ПЛР рекомендовано також використання імуноблотингу для кількісного визначення NOS.

2. Для уточнення тонких механізмів впливу досліджуваних препаратів на систему NO доцільно було б провести серії експериментів з інгібіторами NOS різної селективності.

3. Для більш об'єктивної оцінки кардіопротекторної дії препаратів бажано було б провести морфометрію міокарда нащадків щурів після пренатальної гіпоксії.

В дисертації трапляються поодинокі мовні та технічні помилки.

Зазначені зауваження не є принциповими та не зменшують наукової й практичної цінності представленої роботи.

В якості наукової дискусії хотілось би також почути думку автора з наступних питань:

1. У чому перевага скевенджерів NO порівняно з донорами NO у реалізації NO-залежних механізмів кардіопротекції?

2. Порушення нітроксидергічної системи міокарда у Вашій моделі пренатальної гіпоксії пов'язані з прямою токсичною дією нітропрусида натрію чи з іншими механізмами? Як Ви можете це довести?

3. Виявлені Вами порушення у системі NO міокарда в ранній постнатальний період життя потомства після пренатальної гіпоксії - наскільки тривало вони зберігаються без фармакологічної корекції і до яких наслідків

можуть призвести в пізніші періоди життя?

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

На підставі фахового аналізу тексту, в т.ч. кількісних даних дисертації і наукових праць здобувача, публікацій інших авторів за близькою тематикою не виявлено ознак академічного плагіату або самоплагіату, фабрикації або фальсифікації. З використанням on-line сервісу StrikePlagiarism.com, рівень оригінальності становить 96,8 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами. Сумнівів у наукових досягненнях О.О. Попазової немає, порушення академічної доброчесності відсутні.

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

Рецензент:

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
 провідний науковий співробітник
 відділу токсикології,
 к.мед.н., с.н.с.

Валентин НЕПОМНЯЩИЙ

