Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U004162

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 26-11-2025

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Попазова Олена Олександрівна

2. Popazova Olena O.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 091 Біологія/Фармакологія

Дата захисту: 09-12-2025

Спеціальність за освітою: Спеціальність біологія, професійна кваліфікація біолог, науковий співробітник, викладач біології

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 11114

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут фармакології та токсикології" Національної академії медичних наук України

Код за ЄДРПОУ: 02011901

Місцезнаходження: вул. Антона Цедіка, Київ, 03057, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут фармакології та токсикології" Національної академії медичних наук України

Код за ЄДРПОУ: 02011901

Місцезнаходження: вул. Антона Цедіка, Київ, 03057, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.45

Тема дисертації:

1. Кардіопротективні властивості модуляторів системи NO після пренатальної гіпоксії (Експериментальне дослідження). – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

2. Cardioprotective Properties of NO System Modulators after Prenatal Hypoxia (Experimental Study).

Реферат/анотація:

1. Робота присвячена обґрунтуванню ефективності модуляторів системи оксиду азоту (NO) — L-аргініну, тіотриазоліну, ангіоліну та мілдронату — у корекції постгіпоксичних кардіоваскулярних порушень у нащадків щурів після перинатальної гіпоксії (ПГ). ПГ моделювали у щурів внутрішньоочеревинним введенням натрію нітриту з 16 по 21 день вагітності. На 30-й та 60-й день життя, після ПГ та введення препаратів, досліджували функціональний стан серця, морфологічні зміни ендотеліоцитів судин серця. Підтвердженням ендотеліальної дисфункції у мікросудинах міокарда було зменшення площі ядер ендотеліальних клітин, що у 1-місячних щурів зменшилася на 42,6%, а у 2-місячних — на 43,4%. Біохімічні, імуноферментні, ПЛР дослідження показали, що ПГ спричиняє глибокі порушення в системі NO: зниження експресії eNOS в сироватці крові на 55% через 1 місяць та eNOS мРНК — на 77% через 2 місяці, підвищення рівня індуцибельної

NO-синтази (iNOS) у цитозолі вдвічі через 1 місяць, iNOS мРНК — у 6,9 рази через 2 місяці, зменшення біодоступності NO, активація нітрозативного стресу та зростання рівня нітротирозину у 5,5 рази. Виявлено зниження експресії теплошокового білка 70 кДа (HSP70) — у 5,6 рази через 1 місяць і в 3,44 рази через 2 місяці, а також пригнічення транскрипції фактору індукції гіпоксії-1α (HIF-1α) — на 79% і 61,1% відповідно. Підвищувався рівень розчинного рецептора ендотеліального протеїну С (sEPCR) у 1,92 рази на 1-му та у 2,14 рази на 2-му місяці життя, знижувались рецепторна тирозинкіназа (Tie-2) на 42,3% та 37,9%, а та вміст VEGF-B на 28,1% і 35,2%. Значно зростала концентрація білка пригнічення пухлиногенезу 2 (ST2) у сироватці (у 6,28 та 3,63 рази відповідно). Найефективнішим був ангіолін, який сприяв нормалізації електрофізіологічних параметрів серця: знижував парасимпатичну активність, відновлював функцію синусового вузла та покращував показники електричної систоли, підвищенню експресії eNOS у 3,74 рази, зниженню ST2 на 77%, зменшенню нітротирозину на 56,5%, збільшенню рівня HSP70 та підвищенню мРНК HIF-1. Ангіолін знижував рівень sEPCR на 34,7–53,3%, підвищував Tie-2 на 60,7–62,8%, VEGF-B — на 48,9–67,0%, і у 5,7–19 разів збільшував експресію генів VEGF та VEGF-B, стимулював активність антиоксидантних ферментів — супероксиддисмутази (Cu/ZnSOD), глутатіонпероксидази 1 та 4 (GPX1 та GPX4) та відновлював морфометричні параметри ендотеліальних клітин. Тіотриазолін і L-аргінін з меншою ефективністю поліпшували стан NO-системи. Найменшу ефективність мав Мілдронат. Тож ПГ призводить до стійких порушень нітрергічної регуляції, ангіогенезу та електрофізіології серця у нащадків. Експериментальна терапія модуляторами NO (ангіолін) частково або повністю нормалізує ці показники, показуючи високий кардіопротекторний потенціал у постгіпоксичних станах. Вперше встановлено, що експериментальна ПГ асоціюється зі зменшенням продукції NO у міокарді внаслідок зниження активності та експресії eNOS та зменшення його біодоступності через пригнічення експресії антиоксидантних ферментів (СОД, GPX) і ендогенних факторів цитопротекції (HSP70, HIF-1). Це призводить до розвитку нітрозативного стресу, порушень роботи серця та формування ендотеліальної дисфункції. Виявлено кардіопротекторну дію модуляторів NO після ПГ завдяки покращенню електрофізіологічної активності серця, нормалізації вегетативної регуляції серцевої діяльності, зниженню рівня нітрозативного й оксидативного стресу, гальмуванню ендотеліальної дисфункції, відновленню функціональної активності нітроксидергічної системи міокарда, активації механізмів ендогенної цито- та кардіопротекції — як одразу після завершення експериментальної терапії, так і в більш віддалені терміни спостереження. Практична значимість - теоретично обґрунтовано й експериментально підтверджено доцільність застосування L-аргініну, тіотриазоліну, мілдронату та, особливо, ангіоліну в комплексній терапії порушень серцево-судинної системи у новонароджених після перенесеної ПГ. Впроваджено в навчальний процес і наукову діяльність на кафедрах біомедичного профілю 3х університетів. Особистий внесок здобувача: патентний пошук, аналіз літератури, методи дослідження: моделювання ПГ, оцінка впливу засобів на електрофізіологічні, біохімічні та молекулярні показники стану ССС, біостатистика, аналіз результатів, написання роботи. З науковими керівниками здійснила аналіз та узагальнення отриманих результатів, оформила висновки дисертації. Авторка не запозичувала ідеї та/або результати роботи інших співавторів у сумісних публікаціях. Результати дисертації доповідались на 6 конференціях з міжнародною участю (зокрема у Швейцарії) Опубліковано 11 наукових робіт, у тому числі 5 наукових статей (у базі Scopus), 6 тез доповідей. Ключові слова: пренатальна гіпоксія; оксидативний стрес; активні форми кисню; гістологічні дослідження; токсичність; варіабельність серцевого ритму; NO; експресія генів; фактор росту ендотелію судин; кардіопротекція; антиоксидантна система; ендотеліопротекція; серцево-судинна система.

2. This study examines efficacy of nitric oxide (NO) system modulators—L-arginine, thiotriazoline, angiolin, and mildronate—in correcting post-hypoxic cardiovascular disorders in rat offspring after perinatal hypoxia (PH). PH was modeled in rats by intraperitoneal administration of sodium nitrite from days 16 to 21 of gestation. On days 30 and 60 of life after PH and drug administration, cardiac function and morphological changes in cardiac vascular endothelial cells were examined. Endothelial dysfunction in myocardial microvessels was confirmed by a decrease in endothelial cell nuclear area, which decreased by 42.6% in 1-month-old rats and by 43.4% in 2-month-old rats. Biochemical, enzyme-linked immunosorbent assay, and PCR studies have shown that PH leads to profound

disturbances in the NO system: a 55% decrease in serum eNOS expression after 1 month and a 77% decrease in eNOS mRNA after 2 months, an increase in the level of inducible NO synthase (iNOS) in the cytosol by 2 times after 2 months, a decrease in NO bioavailability, activation of nitrosative stress, and a 5.5-fold increase in nitrotyrosine levels. A decrease in expression of heat shock protein 70 kDa (HSP70) was detected – by 5.6 times after 1 month and 3.44 times after 2 months, as well as inhibition of transcription of hypoxia induction factor-1α (HIF-1α) – by 79% and 61.1%, respectively. Soluble endothelial protein C receptor (sEPCR) levels increased by 1.92 times in first month and by 2.14 times in the second month of life, while receptor tyrosine kinase (Tie-2) levels decreased by 42.3% and 37.9%, respectively, and VEGF-2 levels decreased by 2. Serum tumor suppressor protein 2 (ST2) concentrations increased significantly (by 6.28 and 3.63 times, respectively). Angiolin was most effective, contributing to cardiac electrophysiological parameters normalization: it reduced parasympathetic activity, restored sinus node function, and improved electrical systole parameters, increased eNOS expression by 3.74 times, decreased ST2 by 77%, decreased 5, and increased HIF-1 mRNA. Angiolin reduced sEPCR levels by 34.7–53.3%, increased Tie-2 by 60.7–62.8%, and VEGF-B by 48.9–67.0%, and increased VEGF and VEGF-B gene expression by 5.7–19 times. It also stimulated the activity of (Cu/ZnSOD), glutathione peroxidase 1 and 4 (GPX1 and GPX4), and restored endothelial cell morphometric parameters. Thiotriazoline and L-arginine were less effective in improving NO system. Mildronate was least effective. Therefore, PH leads to persistent impairments in nitrergic regulation, angiogenesis, and cardiac electrophysiology in offspring. Experimental therapy with NO modulators (angiolin) partially or completely normalizes these parameters, demonstrating high cardioprotective potential in post-hypoxic conditions. For the first time, it has been established that experimental hypertrophy is associated with decreased myocardial NO production due to decreased activity and expression of eNOS and reduced bioavailability due to suppressed expression of antioxidant enzymes (SOD, GPX) and endogenous cytoprotective factors (HSP70, HIF-1). This leads to the development of nitrosative stress, cardiac dysfunction, and endothelial dysfunction. Cardioprotective effect of NO modulators after hypertrophy was demonstrated by improving cardiac electrophysiological activity, normalizing autonomic regulation of cardiac function, reducing nitrosative and oxidative stress, inhibiting endothelial dysfunction, and restoring the functional activity of the nitrooxidergic system. This cardioprotection was demonstrated both immediately after completion of experimental therapy and at later follow-up periods. Practical significance – the feasibility of using L-arginine, thiotriazoline, mildronate, and, especially, angiolin in the combination therapy of cardiovascular disorders in newborns after PH is theoretically substantiated and experimentally confirmed. Results has been implemented into the educational process and research activities of biomedical departments of 3 universities. Personal contribution: patent search, literature review, research methods (PH modeling, assessment of agents effects on electrophysiological, biochemical, molecular parameters of cardiovascular health), biostatistics, analysis of results, and writing dissertation. Together with her supervisors, she analyzed and summarized obtained results and formulated dissertation conclusions. Author has not borrowed ideas and/or results of other co-authors in her joint publications. The dissertation results were presented at 6 international conferences. 11 scientific papers have been published, including five research articles (in the Scopus database) and 6 abstracts. Key words: prenatal hypoxia; oxidative stress; reactive oxygen species; histological studies; toxicity; heart rate variability; NO; gene expression; vascular endothelial growth factor; cardioprotection; antioxidant system; endothelioprotection; cardiovascular system.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- Попазова О. О. Особливості порушень у нітроксидергічній системі міокарду щурів після внутрішньоутробної гіпоксії. Збірник тез доповідей 82 науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2022» (Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, 17 травня 2022 р.). – Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. – с. 77.
- Popazova O.O., Belenichev I.F., Abramov A.V., Bukhtiyarova N.V., Chereshniuk I.L., Skoryna D.Yu. Indicators of bioelectrical activity of the rat heart after prenatal hypoxia and pharmacological correction. Innov Biosyst Bioeng, 2023, 6 (3-4):148–160 http://dx.doi.org/10.20535/ibb.2022.6.3-4.268504.
- Popazova O. O. ECG changes in rats after prenatal hypoxia and course treatment with modulators of NO. Друк. Збірник тез доповідей 83 науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023» (Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, 25-26 травня 2023 р.). – Запоріжжя: ЗДМУ, 2023.
- Popazova O., Belenichev I., Bukhtiyarova N., Ryzhenko V., Oksenych V., Kamyshnyi A. Cardioprotective Activity of Pharmacological Agents Affecting NO Production and Bioavailability in the Early Postnatal Period after Intrauterine Hypoxia in Rats. Друк. Biomedicines 2023, 11, 2854. https://doi.org/10.3390/biomedicines11102854.
- Belenichev I., Aliyeva O, Bukhtiyarova N., Popazova O., Ryzhenko O. Prognostic Significance of Neurodegradation/Neuroplasticity Markers and Endothelial Dysfunction Indicators in Assessing the Efficiency of Therapy for Children with CNS Disorders after Prenatal Hypoxia Proceedings of the 9th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, 1–30 November 2023, MDPI: Basel, Switzerland, doi:10.3390/ECMC2023-15626.
- Popazova, O., Belenichev, I., Yadlovskyi, O., Oksenych, V., Kamyshnyi, A. Altered blood molecular markers of cardiovascular function in rats after intrauterine hypoxia and drug therapy. Current Issues in Molecular Biology, 2023, 45(11), 8704–8715. https://doi.org/10.3390/cimb45110547.
- Popazova O. O. Disruption of cardiac bioelectrical activity after intrauterine hypoxia and approaches to cardioprotection in the postnatal period. Збірник тез доповідей 84 науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024» (Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, 23-24 травня 2024 р.). – Запоріжжя: ЗДМФУ, 2024, с.125.
- Попазова О. О., Бєленічев І.Ф., Ядловський О.Є. Вплив модуляторів системи оксиду азоту на порушення серцево-судинної системи у щурів після пренатальної гіпоксії. Актуальні питання фармакології та лікарської токсикології: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених із міжнародною участю (№137), вересень 2024, м. Київ.
- Popazova O. O. Development of approaches to pharmacological correction of endothelial dysfunction in newborns after prenatal hypoxia: Focus on NO system modulators. Збірник тез доповідей 85 науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2025» (Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, 15-16 травня 2025 р.). – Запоріжжя: ЗДМФУ, 2025, с 231.
- Belenichev, I., Popazova, O., Yadlovskyi, O., Bukhtiyarova, N., Ryzhenko, V., Pavlov, S., Oksenych, V., Kamyshnyi, O. Possibility of using NO modulators for pharmacocorrection of endothelial dysfunction after prenatal hypoxia. Pharmaceuticals, 2025, 18(1), 106. https://doi.org/10.3390/ph18010106.
- Popazova O., Belenichev I., Bukhtiyarova N., Ryzhenko V., Gorchakova N., Oksenych V., Kamyshnyi O. Molecular and Biochemical Mechanisms of Cardiomyopathy Development Following Prenatal Hypoxia—Focus on the NO System. Antioxidants. 2025; 14(6):743. https://doi.org/10.3390/antiox14060743.

Наукова (науково-технічна) продукція: методи, теорії, гіпотези

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: №0123U101201, 0123U101110

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ядловський Олег Євгенович
2. Oleg Y. Yadlovskyi

Кваліфікація: д. б. н., старший науковий співробітник, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-9650-8375

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут фармакології та токсикології" Національної академії медичних наук України

Код за ЄДРПОУ: 02011901

Місцезнаходження: вул. Антона Цедіка, Київ, 03057, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Беленічев Ігор Федорович
2. Igor P. Belenichev

Кваліфікація: д. б. н., професор, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1273-5314

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: бульвар Марії Примаченко, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Деримедвідь Людмила Віталіївна

2. Liudmyla Derymedvid

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-5064-6550

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Галкін Олександр Юрійович

2. Oleksandr Y. Halkin

Кваліфікація: д. б. н., професор, 03.00.20

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-5309-6099

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського"

Код за ЄДРПОУ: 02070921

Місцезнаходження: проспект Берестейський, Київ, 03056, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Непомнящий Валентин Миколайович

2. Valentyn M. Nepomniashchyi

Кваліфікація: к. мед. н., старший науковий співробітник, 14.03.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0009-0000-2693-0394

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут фармакології та токсикології" Національної академії медичних наук України

Код за ЄДРПОУ: 02011901

Місцезнаходження: вул. Антона Цедіка, Київ, 03057, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шаяхметова Ганна Михайлівна
2. Hanna M. Shaiakhmetova

Кваліфікація: д. б. н., старший науковий співробітник, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-6504-7067

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут фармакології та токсикології" Національної академії медичних наук України

Код за ЄДРПОУ: 02011901

Місцезнаходження: вул. Антона Цедіка, Київ, 03057, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Соловйов Анатолій Іванович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Соловйов Анатолій Іванович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Таніна Сусанна Салтанатівна
Реєстратор	Юрченко Тетяна Анатоліївна

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Тетяна Анатоліївна