

ВИСНОВОК
ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ
ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Ісаченко Марії Ігорівни

«Характеристика маркерів ремоделювання міокарда лівого шлуночка і стану системи оксиду азоту при фізіологічних впливах та експериментальних патологічних станах» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 «Медицина»

Комісія, створена згідно з Наказом ректора Запорізького державного медичного університету № 398 від 19.10.2020 р., у складі: професор кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Абрамов А.В. (голова) та рецензенти: завідувач кафедру патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Ганчева О.В. і доцент кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, кандидат медичних наук Іваненко Т.В., проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, аспірантом кафедри патологічної фізіології ЗДМУ Ісаченко Марією Ігорівною освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомила з текстом дисертації та опублікованими науковими статтями та тезами за напрямом дисертації, висновком комісії з біоетики Запорізького державного медичного університету № 11 від 29.10.2020 року, висновком комісії з перевірки первинної документації, метрології № 335 від 23.10.2020 року та результатом перевірки на плагіат. А також заслухала доповідь здобувача у вигляді презентації дисертаційної роботи на фаховому семінарі та відповіді здобувача на запитання учасників фахового семінару.

Обґрунтування вибору теми дослідження. Термін «ремоделювання серця» вперше був запропонований N.Sharpe, у якому він визначив структурні зміни у серці після гострого інфаркту міокарда [Sharpe N., 2000]. M. Pfeffer визначив термін «ремоделювання», як структурно-геометричні зміни лівого шлуночка, що включають процеси гіпертрофії міокарда та дилатації камер [Pfeffer M. A., 1990]. Це призводить до зміни геометрії серця та порушенню систолічної і діастолічної функції [Frangogiannis N. G., 2015].

На сьогоднішні виділяють два основних напрямлення ремоделювання міокарда – фізіологічне (ФРМ), яке розвивається при помірних фізичних та гіпоксичних навантаженнях, як структурний слід адаптації до змін умов функціонування міокарда [Schüttler D., 2019]. Та патологічне (ПРМ), що

розвивається через перевантаження тиском або об'ємом, ішемією, метаболічними та електролітними порушеннями [Schirone L., 2017].

Ще однією відмінністю між фізіологічним і патологічним є особливості морфо-структурних змін міокарда, а саме розвиток гіпертрофії. Хоча вона супроводжує обидва види ремоделювання, але має різну морфологічну вираженість та етіопатогенетичну залежність: у випадку ПРМ вона поєднана з дисбалансом скоротливих білків, змінами організації інтерстиції, які закінчуються розвитком фіброзу, диспропорційним збільшенням серцевої маси та неефективним ангиогенезом. Тоді як при ФРМ – гіпертрофія зі збереженням морфо-структурної організації, збалансованим збільшенням маси міокарда та васкуляризації [Gallo S., 2019]. Не менш важливим компонентом ПРМ є масивий апоптоз кардіоміоцитів, що є рідкістю для ФРМ [Takemura G., 2018]. Усі ці відмінності призводять до клінічно несприятливого прогнозу у пацієнтів з ПРМ, тоді як ФРМ – має зворотній характер, підвищує стійкість кардіоміоцитів до дії патологічних впливів [Azevedo P. S., 2016].

В попередніх роботах кафедри патологічної фізіології ЗДМУ по вивченню особливостей ремоделювання міокарда у щурів із цукровим діабетом поєднаним із спадковою артеріальною гіпертензією була запропонована панель імуногістохімічних та морфо-денситометричних маркерів паренхіматозно-стромальної перебудови міокарда, були визначені діагностичні критерії особливостей структурної організації серцевого м'язу з урахуванням переважання одного, або двох патологічних процесів (апоптозу, гіпертрофії кардіоміоцитів чи міокардіального фіброзу) [Колесник Ю. М. 2015]. Однак питання їх інформаційної цінності при фізіологічному ремоделюванні залишається відкритим. Цікавим, на нашу думку, буде проведення порівняльного аналізу співвідношення запропонованих маркерів ремоделювання (кардіотрофін-1, тайтин, колаген I типу та анексин V) при різних за тривалістю фізіологічних впливах на міокард (гіпоксія) та різних за патогенезом патологічних впливів (спадкова та ендокринно-сольова артеріальні гіпертензії).

Існує припущення, що на початку впливу стимулюючого фактору на серцево-судинну систему (ССС) гіпертрофія міокарда виступає у ролі компенсаторної реакції на збільшення напруження на стінки лівого шлуночка, паралельно розвиваються процеси внутрішньоклітинної регенерації органел кардіоміоцитів, аутокринним регулятором якої може виступати оксид азоту (NO) [Liu Y., 2019]. У ССС оксид азоту та фермент, що його продукує, виступають у ролі нейромедіатора, вазодилататора, антиагреганта, є фактором гемостазу й нітрозативного гомеостазу, регулює місцеву імунну відповідь та є універсальним регулятором центральної нервової системи (ЦНС) та

периферичних нервів і гангліїв [Ghimire K., 2017]. Його кардіопротективна роль полягає у моделюванні скорочення кардіоміоцитів, стимулюванні кардіальної релаксації, регулюванні внутрішньоклітинного рівня кальцію [Totzeck M., 2017]. Ізоформи синтази оксиду азоту (NOS) регулюють серцеве скорочення, як у базальному стані, так і в умовах класичного ізотропного втручання: розтягування серцевого м'язу, збільшення частоти скорочень та β -адренергічна стимуляція [Bondonno C. P., 2016].

Однак, з часом, компенсаторні резерви виснажуються, міогенний тонус знижується, що призводить до прогресування серцевої недостатності. Більш того, змінюється баланс ізоформ NOS, знижується експресія конститутивних форм ендотеліальної та нейрональної (eNOS, nNOS), відповідно погіршується васкуляризація, інервація, релаксація та скоротливість міокарда. Прогресування серцевої недостатності супроводжується підвищеною експресією та активністю індукцибельної ізоформи ферменту (iNOS), яка викликає синтез високих рівнів оксиду азоту, а ті, в свою чергу, стимулюють T-клітинний ланцюг імунітету та мають цитотоксичний й кардіодепресивний вплив [Wang T. T., 2019].

Ймовірно, саме баланс ізоформ NOS – може бути одним з ключових факторів, що характеризує та запускає ремоделювання міокарда. При переважанні ефектів конститутивних ізоформ будуть спостерігатися фізіологічні перебудови міокарда, в той час як над продукція NO індукцибельною формою NOS може перемикати його впливи у патологічний напрям: загибель кардіоміоцитів, порушення васкуляризації, активація запальних процесів, зниження скоротливої здібності міокарда [Lind M., 2017].

Для розуміння патогенетичного зв'язку особливостей змін структурної організації міокарда із етіологічними факторами та механізмами, які включаються ними, вважаємо необхідним проведення дослідження співвідношення маркерного профілю ремоделювання і виявлення особливостей стану системи оксиду азоту міокарда, як можливого диригента-регулятора ремоделювання міокарда, що чинить протективну або пошкодуючу дію.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Вперше на експериментальних моделях фізіологічних (переривчаста гіпоксія різної тривалості) та патологічних (АГ різного генезу) впливів на серцево-судинну систему визначено характер морфо-структурних змін у міокарді, встановлено ключові ланки їхнього патогенезу та доведена роль регуляторної системи оксиду азоту.

Встановлено, що короткотривала 15-денна гіпоксія формує фізіологічне ремоделювання міокарда з розвитком помірної гіпертрофії кардіоміоцитів,

зниженням інтенсивності їхньої загибелі та підвищенням пружно-еластичних властивостей. Вперше визначено, що структурні перебудови в серцевому м'язі розвиваються на тлі збільшення показників експресії мРНК до усіх 3-х ізоформ NOS, але зі зниженням IPM до pNOS, помірного збільшення eNOS із переважанням у міокарді iNOS, що супроводжується підвищенням рівнів стабільних метаболітів NO нітритів на 21 % і нітротирозину на 40,8 %.

Доведено, що довготривала гіпоксична експозиція протягом 60 діб призводить до патологічного ремоделювання міокарда з суттєвою гіпертрофією кардіоміоцитів; збільшенням жорсткості міокарда, значним фіброзом та масивним апоптозом кардіоміоцитів. Вперше встановлено, що ремоделювання серцевого м'язу відбувається через зміни співвідношення ізоформ ферменту NOS, характеризується збільшеною експресією конститутивних форм і зниженою індукційною на фоні значного підвищення мРНК усіх 3-х ізоформ; посиленням системного нітрозоксидативного стресу зі зниженням рівня нітритів на 21,8 % та значним збільшенням концентрації нітротирозину в плазмі крові на 80,6 %.

Дослідження показало, що АГ, як есенціальна в щурів лінії SHR, так і вторинна, ендокринно-асоційована, в щурів із ендокринно-сольовою моделлю, формує патологічне ремоделювання міокарда через збільшення маси серця, його питомої густини та показників експресії усіх 4-х маркерів. Вперше встановлені відмінності морфо-структурних перебудов серцевого м'язу, що характеризуються в щурів із ЕАГ помірною апоптотичною активністю з гіпертрофією кардіоміоцитів, фібротичними змінами та підвищеною жорсткістю міокарда. Тимчасом як при ЕСАГ – значно виражені апоптоз і гіпертрофія кардіоміоцитів на тлі сформованого фіброзу з високою жорсткістю міокарда.

У проведеному дослідженні вперше встановлено, що при артеріальній гіпертензії зміни ізоформного профілю ферменту NOS у серцевому м'язі в моделі есенціальної АГ демонструють більш високі показники концентрації IPM до pNOS та eNOS із переважанням до iNOS на тлі підвищення мРНК усіх 3-х ізоформ, збільшений вміст кінцевих метаболітів NO нітритів на 18,8 % і нітротирозину на 26 %. При ендокринно-сольовій моделі АГ стан системи NO характеризується підвищеною експресією мРНК до pNOS, eNOS і iNOS у 2,7, 2,8 і 5,7 разів, збільшенням IPM до них у міокарді із превалюванням pNOS; зменшенням рівнів нітритів на 11,7 % із збільшенням нітротирозину на 88,5 %.

Теоретичне значення отриманих результатів. В роботі на фундаментальному рівні досліджено патогенетичний зв'язок особливостей змін структурної організації міокарда із етіологічними факторами та механізмами, які включаються ними. Робота вивчає співвідношення

маркерного профілю ремоделювання і виявляє особливості стану системи оксиду азоту міокарда, як можливого диригента-регулятора ремоделювання міокарда, що чинить протективну або пошкоджуючу дію.

Практичне значення отриманих результатів. У дисертаційній роботі експериментально доведено, що ремоделювання міокарда розвивається як при фізіологічних, так і патологічних впливах на серцево-судинну систему, а характер співвідношення маркерів ремоделювання та стан системи оксиду залежать від етіології та тривалості впливу. Розроблено інформативні критерії характеру ремоделювання міокарда в експерименті та визначено, що короткотривала переривчаста гіпоксія формує фізіологічне ремоделювання міокарда за гіпертрофічним типом із підвищенням пружно-еластичних властивостей серцевого м'язу та зниженням інтенсивності загибелі кардіоміоцитів. Проте, довготривала гіпоксія призводить до патологічного ремоделювання міокарда за фіброзно-апоптотичним типом з вираженою гіпертрофією, фіброзом, збільшенням жорсткості міокарда та масивним апоптозом кардіоміоцитів. ЕАГ, незалежно від етіопатогенетичних особливостей, формує патологічне ремоделювання міокарда, характер якого має модельні відмінності: у випадку з есенціальною – це гіпертрофічно-фіброзний тип ремоделювання з помірно вираженими процесами апоптозу, при ендокрино-сольовій – гіпертрофічно-апоптотичний тип.

Обґрунтована патогенетична роль системи оксиду азоту в ремоделюванні міокарда при впливах на серцево-судинну систему, що характеризується підвищенням мРНК усіх 3-х ізоформ NOS на тлі збільшення концентрації нітротирозину в плазмі щурів. Доведена етіопатогенетична залежність змін ізоформного профілю ферменту NOS при тривалих гіпоксичних впливах і АГ, що призводить до зменшення рівня нітритів на тлі збільшення нітротирозину.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані в дисертації положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості експериментального матеріалу із застосуванням сучасних патофізіологічних, інструментальних, біохімічних, імуноферментних, морфоденситометричних, імунофлюоресцентних та молекулярно-генетичних методів дослідження та статистичної обробки матеріалу.

Всі дослідження узгоджені Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол засідання № 11 від 29.10.2020 р.), не містять даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Достовірність первинних матеріалів дисертації перевірена комісією, яка була створена наказом ректора Запорізького державного медичного університету № 379 від 07.10.2020 року про „Про склад

комісії з перевірки первинної науково-дослідної документації ЗДМУ", у складі: головуєчий – д.мед. н., професор Усачова О.В.; секретар – д.біол.н., доцент Павлов С.В. (медико-біологічний напрямок); члени комісії: д.мед.н., професор д.мед.н., професор Григор'єва О.А. (медико-біологічний напрямок); головний метролог Марченко С.М. Всі документи оформлені відповідно до існуючих вимог, результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері. Первинна документація за обсягом та характером досліджень повністю відповідає даним наведеним в дисертаційній роботі. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та повіреним інструментом. За результатами перевірки дослідницької апаратури видано Експертний метрологічний висновок № 335 від 23.10.2020 року.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах та в матеріалах науково-практичних конференцій.

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць: 6 статей, серед яких 3 статті в журналах, які індексуються міжнародними наукометричними базами (Web of Science); 2 статті в закордонних журналах, 1 стаття в науковому фаховому виданні України, 7 тез у матеріалах міжнародних і Всеукраїнських з'їздів і науково-практичних конференцій. Матеріали дисертації були оприлюднені на 11 конференціях і конгресах у формі виступів. За матеріалами дисертації було отримано 3 гранти.

В наукових публікаціях за темою дисертації, опублікованих із співавторами, Ісаченко М.І. належить більш ніж 75 % ідей та розробок. Співавторство інших дослідників у наукових роботах, опублікованих за матеріалами дисертації, полягало в консультативній допомозі.

Конкретний особистий внесок дисертанта в одержання наукових результатів, що виносяться на захист. Дисертантом самостійно проведений інформаційний пошук, проаналізована сучасна наукова література з теми роботи, сформульовані мета та завдання дослідження та розроблено дизайн його виконання. Автор самостійно проводила морфологічні дослідження міокарда експериментальних тварин. Здобувач особисто систематизувала отримані результати, написала всі розділи дисертаційної роботи, підготувала до друку наукові праці, впровадила наукові розробки в роботу начальних закладів України. Автор не запозичувала ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на міжнародних та всеукраїнських

наукових форумах: Конгресах Європейського Товариства Кардіологів (Frontiers in CardioVascular Biology 2018, Відень та м. Будапешт, 2020р.); Integrative Biology & Medicine, 2017; Всеукр. наук.-практ. конф. до 50-річчя заснування ЗДМУ, 2018р.; наук.-практ. конф. студентів в рамках I туру «Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт з галузей знань і спеціальностей у 2018 – 2019 н.р.» Студенти-науковці ЗДМУ в сучасній медицині і фармації – 2019; Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: матеріали I наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнарод. Участю, 2019; XX з'їзд Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г.Костюка. (м. Київ, 27-30 трав. 2019 р.); IX з'їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків, 19-22 лист. 2019 р.).

Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі загальної патофізіології ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедрі патофізіології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету МОЗ України, кафедрі загальної та клінічної патофізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології Дніпропетровської медичної академії МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України та в роботі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Дисертаційна робота Ісаченко Марії Ігорівни «Характеристика маркерів ремоделювання міокарда лівого шлуночка і стану системи оксиду азоту при фізіологічних впливах та експериментальних патологічних станах» є закінченим науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати. Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації немає, окремі стилістичні помилки не знижують загальну цінність дисертації.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Ісаченко Марії Ігорівни «Характеристика маркерів ремоделювання міокарда лівого шлуночка і стану системи оксиду азоту при фізіологічних впливах та експериментальних патологічних станах» (науковий керівник – Заслужений діяч науки і техніки, ректор ЗДМУ, доктор медичних наук, професор Колесник Ю.М.) є закінченим

науковим дослідженням, яка присвячена актуальній темі сучасної патофізіології: особливостям маркерного профілю і ролі системи оксиду азоту у ремоделюванні міокарда лівого шлуночка при фізіологічних (15-ти та 60-ти денній гіпоксії) та патологічних (ессенціальна та ендокрино-сольова модель гіпертензії) впливах в експерименті.

Результати дисертаційного дослідження відрізняються науковою новизною і практичним значенням для сучасної патологічної фізіології.

За формою і структурою дисертація відповідає основним вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертаційну роботу перевірено за допомогою антиплагіатної інтернет-системи StrikePlagiarism.com (від 5 листопада 2020 року), за результатами якої плагіату в дисертації не виявлено.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію Ісаченко Марії Ігорівни «Характеристика маркерів ремоделювання міокарда лівого шлуночка і стану системи оксиду азоту при фізіологічних впливах та експериментальних патологічних станах» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих із співавторами (додаток 1), вважаємо, що робота актуальна для сучасної патологічної фізіології і кардіології, являє собою самостійно виконану закінчену наукову працю, яка проведена із застосуванням сучасних методів експериментального дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватну поставленій меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю опубліковані в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності. Біоетична експертиза проведених досліджень підтверджена висновком комісії з біоетики Запорізького державного медичного університету № 11 від 29.10.2020 року, за результатами повірки дослідницької апаратури, на якій виконувалися дисертаційні дослідження, видано Експертний метрологічний висновок № 335 від 23.10.2020 року. Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим п.п. 10,11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року та їх змінам від 21.10.2020 р № 979 відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії та може бути рекомендована до офіційного захисту в спеціалізованій вченій раді.

Комісія рекомендує ректору ЗДМУ порушити клопотання перед МОН України про утворення спеціалізованої Вченої ради для розгляду та проведення разового захисту дисертації Ісаченко Марії Ігорівни у складі:

Голова спеціалізованої вченої ради: професор кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Абрамов А.В.;

Рецензент: завідувач кафедрою патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Ганчева О.В.;

Рецензент: доцент кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, кандидат медичних наук Іваненко Т.В.;

Опонент: доктор медичних наук, старший науковий співробітник Портниченко Алла Георгіївна, Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, завідувача відділу гіпоксії;

Опонент: доктор медичних наук, професор Хара Марія Романівна, професор кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Голова комісії та фахового семінару з попередньої експертизи дисертації, заступник голови структурного підрозділу:

доктор медичних наук, професор

Електронний підпис Абрамов А.В.

Рецензенти:

доктор медичних наук, професор

ручний підпис Ганчева О.В.

кандидат медичних наук, доцент

ПІДТВЕРДЖУЮ
Мед. відділу кадрів Запорізького державного медичного університету
06. 11. 20 20 р. Підпис Іваненко Т.В.



ПІДТВЕРДЖУЮ
Мед. відділу кадрів Запорізького державного медичного університету
06. 11. 20 20 р. Підпис Дудур Дудуралова Т.М.

ручний підпис Ганчева О.В.
Іваненко Т.В.

ручний підпис Дудур Дудуралова Т.М.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Особливості експресії ізоформ синтази оксиду азоту у міокарді лівого шлуночка щурів при артеріальній гіпертензії різного генезу. Федотова М. І., Ковальов М. М., Жулінський В. О. та ін. / *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17, № 4 (60), ч. 2. С. 91–95. (Дисертант виконала набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).

2. Characteristics of the nitric oxide system indicators in the left ventricle myocardium in SHR. Kolesnyk Yu. M., Isachenko M. I., Melnikova O. V. et al. / *Патологія*. 2018. Т. 15, № 3(44). С. 278–283. DOI: 10.14739/2310-1237.2018.3.151670 (Дисертант виконала набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).

3. Kolesnyk Yu. M., Isachenko M. I., Melnikova O. V. The features of the nitric oxide system in the left ventricle myocardium in the rats with experimental intermittent hypoxia of different duration. *Pathologia*. 2019. Vol. 16, No 3(47). P. 308–314. DOI:10.14739/2310-1237.2019.3.188783 (Дисертант виконала набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).

4. Isachenko M. I., Melnikova O. V. Pathogenetic features of the nitric oxide system state in the left ventricular myocardium of the rats with experimental arterial hypertension. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, No 8. P. 476–489. eISSN 2391-8306. DOI: 10.12775/JEHS.2020.10.08.058 (Дисертант виконала набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).

5. Колесник Ю. М., Ісаченко М. І. Маркерний профіль ремоделювання міокарда при різних етіопатогенетичних формах артеріальної гіпертензії в експерименті. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 2(49). С. 136–141. DOI: 10.14739/2310-1237.2020.2.212721 (Дисертант виконала набір матеріалу, імуногістохімічне та морфоденситометричне дослідження та статистичну обробку результатів).

6. Kolesnyk Yu. M., Isachenko M. I. Pathogenetic features of morphodensitometric characteristics of cardiomyocytes and marker profile of the left ventricular remodeling in rats with experimental intermittent hypoxia of different duration. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, No 9. P. 752–762. eISSN 2391-8306. DOI: 10.12775/JEHS.2020.10.09.091 (Дисертант

виконала набір матеріалу, імуногістохімічне та морфоденситометричне дослідження та статистичну обробку результатів).

7. Fedotova M. I., Melnikova O. V., Ganchev C. S. Independent predictors of the blood pressure elevation among indexes of heart rate variability in rats with hypertension and disturbance of carbohydrate metabolism. *Integrative Biology & Medicine*. 2017. P. 25. (Дисертант виконала набір матеріалу та статистичну обробку результатів).

8. Колесник Ю. М., Федотова М. І. Баланс ізоформ синтази оксиду азоту у міокарді лівого шлуночка щурів з експериментальною гіпоксією. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* : тези всеукр. наук.-практ. конф. до 50-річчя заснування ЗДМУ (м. Запоріжжя, 30 трав. 2018 р.). м. Запоріжжя, 2018. С. 15. (Дисертант виконала набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).

9. Fedotova M., Kolesnyk Y. P89Comparative analysis of the status of the nitric oxide system in the left ventricle of heart in rats with experimental hypertension of different origin. *Frontiers in CardioVascular Biology 2018*. (Vienna, 20-22 Apr. 2018). *Cardiovascular Research*. 2018. 114 (suppl_1). S23–S24. (Дисертант виконала набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).

10. Дорохов О. М., Ісаченко М. І. Роль синтази оксиду азоту у фізіологічному ремоделюванні міокарда. *Студенти-науковці ЗДМУ в сучасній медицині і фармації – 2019* : тези доповідей наук.-практ. конф. студентів в рамках I туру «Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт з галузей звань і спеціальностей у 2018 – 2019 н.р.». (м. Запоріжжя, 6 – 7 лют. 2019). м. Запоріжжя, 2019. С. 3–4. (Дисертант виконала набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).

11. Ісаченко М. І., Дорохов О. М. Роль синтази оксиду азоту у фізіологічному ремоделюванні міокарда. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали I наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнарод. участю. (м. Харків 15 трав. 2019 р.). м. Харків, 2019. С. 88–89. (Дисертант виконала набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).

12. Колесник Ю. М., Ісаченко М. І., Мельнікова О. В. Переривчаста гіпоксія – як фактор змін ізоформного профілю NOS в міокарді щурів. XX з'їзд Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г.Костюка. (м. Київ, 27-30 трав. 2019 р.). *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65, № 3 (Додаток). С.

80–81. *(Дисертант виконала набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).*

13. Колесник Ю. М., Данукало М. В., Ісаченко М. І. Системні зміни ізоформного профілю синтази оксиду азоту при артеріальній гіпертензії в експерименті. *Проблеми ендокринної патології*. Щоквартальний науково-практичний журнал спеціальний випуск : тези доповідей ІХ з'їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків, 19-22 лист. 2019 р.). м. Харків, 2019. С. 40. *(Дисертант виконала набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).*