

АНОТАЦІЯ

Ісаченко М.І. Характеристика маркерів ремоделювання міокарда лівого шлуночка і стану системи оксиду азоту при фізіологічних впливах та експериментальних патологічних станах. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Метою роботи було з'ясувати характер співвідношення маркерів ремоделювання міокарда лівого шлуночка серця і особливості стану системи оксиду азоту при фізіологічних впливах (переривчасті 15-денна та 60-денна гіпоксія) та патологічних станах (спадкова артеріальна гіпертензія – SHR та ендокринно-сольова модель).

Для реалізації мети були сформовані наступні завдання: вивчення масометричних і морфоденситометричних характеристик кардіоміоцитів, стану системи оксиду азоту та маркерного профілю ремоделювання в інтактних щурів лінії Wistar; щурів лінії Wistar, які піддавалися 15-денній та 60-денній довготривалій переривчастій гіпоксії; щурів з есенціальною артеріальною гіпертензією (лінії SHR) та в щурів лінії Wistar з ендокринно-сольовою моделлю артеріальної гіпертензії, та визначення патогенетичних особливостей перебудов «геометрії» серця в залежності від стану системи оксиду азоту, етіопагенетичного чиннику та тривалості його впливу на серцево-судинну систему за результатами отриманих даних і їхнього аналізу.

Загальний результат проведеного комплексного дослідження ремоделювання міокарда лівого шлуночка при фізіологічних впливах та експериментальних патологічних станах показав, що ремоделювання міокарда, яке формується при гіпоксичних впливах різної тривалості (15 або

60 діб) та експериментальній артеріальній гіпертензії (первинній есенціальній у щурів лінії SHR і вторинній ендокринно-соловій моделі артеріальної гіпертензії у щурів лінії Wistar) залежить від характеру етіологічного чиннику, його тривалості та патогенетичних особливостей морфо-структурних перебудов у серцевому м'язі, супроводжується збільшенням експресії мРНК ізоформ ферменту NOS, зміною його ізоформного профілю та концентрацій кінцевих метаболітів NO (нітритів і нітротирозину), демонструє етіозалежні особливості морфоденситометричних параметрів кардіоміоцитів, масометричних показників і кількісних значень імуногістохімічних маркерів ремоделювання міокарда (кардіотрофіну-1, колагену I типу, тайтину та анексину V).

В роботі, проведеній на 58 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar і 10 статевозрілих щурах-самцях лінії SHR, були використані сучасні патофізіологічні (експериментальне моделювання), інструментальні (неінвазивне вимірювання артеріального тиску (АТ)), масометричні (маса серця, його питома щільність та відсоток частки серця від загальної маси тварини), молекулярно-генетичні (дослідження експресії мРНК ізоформ ферменту NOS – nNOS, iNOS та eNOS), імуногістохімічні (визначення вмісту та концентрації імунореактивного матеріалу (ІРМ) до ізоформ ферменту NOS – nNOS, iNOS та eNOS; кардіотрофіну-1, колагену I типу, тайтину та анексину V), біохімічні (концентрація нітротирозину в плазмі крові, вміст нітритів у гомогенатах серця), морфоденситометричні (середня кількість ядер кардіоміоцитів у площі кадру, їхній середній лінійний розмір (мкм), щільність ядер до цитоплазми (мкм²), концентрація нуклеїнових кислот в ядрі та цитоплазмі, (Oog)) при фізіологічних впливах та експериментальних патологічних станах; результати дослідження статистично проаналізовано.

Загальний результат проведеного дослідження дозволив оцінити спрямованість, ступінь вираження та тип ремоделювання міокарда в щурів із переривчастою гіпоксією різної тривалості та артеріальною гіпертензією різного генезу. Результати продемонстрували важливу роль системи оксиду

азоту у ремоделюванні, виявили закономірності її змін в залежності від етіопатогенезу впливів – фізіологічних або патологічних.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що в щурів з експериментальною переривчастою гіпоксією показники систолічного та діастолічного тиску знаходилися в межах нормотензивного діапазону, але в групі щурів із переривчастою гіпоксією тривалістю 15 діб (ПГ15) систолічний тиск достовірно перевищував значення контролю на 7 %, а середній – на 4 %. У щурів з переривчастою гіпоксією тривалістю 60 діб (ПГ60) виявлено достовірне перевищення усіх 3-х показників АД: систолічного тиску на 17 %, діастолічного на 21 % і середнього на 10 %.

У групах щурів з експериментальною артеріальною гіпертензією (АГ) її формування очікувано супроводжувалось стійким підвищенням АТ в обох групах. У щурів лінії SHR з есенціальною АГ (група ЕАГ) показники систолічного, діастолічного та середнього АТ достовірно перевищували контрольні значення на 52 %, 49 % і 50 %, відповідно. У щурів лінії Wistar із змодельованою вторинною ендокринно-асоційованою АГ (ендокринно-сольова модель – ЕСАГ) перевищення систолічного тиску було аналогічним, на 52 %, тоді як діастолічний значно перевищував контрольні показники на 75 %, і, як наслідок, середній тиск зростав на 64 %.

Проведене дослідження показало, що інтервальні гіпоксичні впливи, незалежно від їхньої тривалості, призводять до збільшення маси серця та його питомої щільності в щурів. Але, на відміну від ПГ60, у щурів ПГ15 виявився достовірно вищий показник частки маси серця від ваги на 12,7 %.

Сформована АГ, незалежно від її етіологічного чиннику, призводить до суттєвого збільшення маси серця: в групі ЕАГ на 31,1 %; ЕСАГ на 27,4 %), що призвело до збільшення питомої щільності в обох групах (на 19,4 % і 16 %, відповідно). В той час як у щурів ЕСАГ, на відміну від ЕАГ, достовірно більшим за контроль був ЧМС – 15,2 %.

Аналіз масометричних показників показав, що в усіх експериментальних моделях виявляються зміни маси серця і питомої щільності, що дає змогу

припустити їхнє збільшення не за рахунок дилатації камер серця, а за рахунок саме гіпертрофії міокарда.

Морфоденситометричне дослідження дозволило виявити цікаві закономірності залежно від виду і тривалості впливу досліджуваних факторів на серцево-судинну систему. У щурів усіх експериментальних груп виявлено порушення цитоархітекτονіки та поліморфізм ядер кардіоміоцитів, відповідно до тяжкості і тривалості впливу.

У роботі вперше доведено, що гіпоксичний вплив, незалежно від його тривалості, призводить до розвитку перебудов в серцевому м'язі лівого шлуночку та супроводжується зменшенням за контроль кількості ядер у кардіоміоцитах із компенсаторним збільшенням їхнього розміру, особливо в щурів ПГ60 (у 2,5 рази більші за контроль). При цьому кількість ядер у щурів ПГ60 стає меншою за ПГ15 на 35,3 %. Через зміни загальної площі ядер і цитоплазми кардіоміоцитів, змінюється у бік зменшення щільність їхніх ядер. Такі морфо-структурні зміни ядер та їхнє співвідношення до цитоплазми є ознакою розвитку гіпертрофії, що стає відповіддю на гіпоксичний вплив. Встановлений факт меншої концентрації РНК в ядрах кардіоміоцитів щурів обох експериментальних груп необхідно розглядати, в першому випадку, при ПГ15, як результат збільшення їхньої площі із збереженням загального вмісту, в другому, при ПГ60 – як можливу ядерну дисфункцію.

Результати дослідження показали, що в щурів з АГ зменшення кількості ядер у кардіоміоцитах із компенсаторним збільшенням їхнього розміру мають залежність від етіопатогенезу. Отже, в щурів групи ЕСАГ кількість ядер була меншою за ЕАГ на 13,6 %, а розміри більшими на 54,7 %. Щільність ядер у щурів ЕАГ знижувалась порівняно до контролю на 18,5 % завдяки зменшенню їхньої загальної площі. У щурів ЕСАГ цей показник був меншим за контроль на 26,5 %, але в цій групі виявлено незначне підвищення загальної площі ядер. Цікавим був виявлений факт зменшення загальної площі цитоплазми в обох цих групах, що, ймовірно, пов'язано з розвитком інтерстиціального фіброзу. Виявлені зміни супроводжувалися ядерною дисфункцією, яку оцінили завдяки

зменшенню концентрації РНК в ядрах кардіоміоцитів щурів з ЕАГ на 44,4 % і ЕСАГ на 68,9 %. Подібні більш виражені зміни в щурів з ЕСАГ, порівняно до ЕАГ, стосувалися також і концентрації РНК у цитоплазмі на 19,4 %, що вказує на більш виражену дисфункцію в щурів з ЕСАГ.

Важливим результатом дослідження ефектів впливу короткотривалої 15-денної гіпоксії стало отримання цілісної картини морфо-структурних перебудов у серцевому м'язі. Імунофлюоресцентним методом було встановлено, що в щурів ПГ15 результатом фізіологічного стимулюючого гіпоксичного впливу на серцево-судинну систему стала активація компенсаторних механізмів, які включали розвиток помірної гіпертрофії кардіоміоцитів, про що свідчив достовірно більший вміст кардіотрофіну-1 у повздожних волокнах; помірне підвищення жорсткості міокарда за рахунок збільшення вмісту і концентрації тайтину та вмісту колагену I типу в обох типах волокон, а також зниження інтенсивності загибелі кардіоміоцитів, ознакою чого було зменшення концентрації анексину V у поперечних волокнах на 11,5 %. Таке співвідношення маркерів свідчить про початок формування гіпертрофічного типу ремоделювання міокарда внаслідок короткотривалих гіпоксичних впливів, який носить захисно-компенсаторний характер та проявляється збереженням тайтин-колагенового співвідношення із зменшенням інтенсивності апоптозу порівняно до контролю.

Довготривала гіпоксична експозиція протягом 60 діб призвела до патологічних морфо-структурних перебудов міокарда лівого шлуночка щурів із значним збільшенням експресії усіх досліджуваних маркерів ремоделювання міокарда. Такі зміни маркерного профілю свідчать про виражену гіпертрофію кардіоміоцитів, індикатором якої виступає більші за контроль вміст і концентрація кардіотрофіну-1 в обох типах волокон – на 58,8 % і 65,8 % та 73,6 % і 56,9 %, відповідно; ознаки збільшення жорсткості міокарда із значним фіброзом, про що свідчать достовірно більші за контроль значення вмісту і концентрації тайтину в поперечних волокнах на 132,8 % і 101,9 %, а в повздожних волокнах – на 124,9 % і 71,2 %, разом із підвищенням

експресії колагену I типу (вміст і концентрація в поперечних волокнах більша за контроль на 61,2 % і 68,8 % і у повздовжніх – на 41,9 % і 42,1 %, відповідно) та збільшений коефіцієнт тайтин-колагенового співвідношення; масивний апоптоз кардіоміоцитів, оцінкою ступеня якого стали більші за контроль вміст і концентрація анексину V в обох типах волокон майже в 2 рази. Описані зміни маркерного профілю ремоделювання міокарда в щурів ПГ60 дають підстави припустити фіброзно-апоптотичний тип патологічного ремоделювання міокарда зі значними фіброзними проявами.

Імуногістохімічні дослідження показників маркерного профілю вперше довели, що розвиток стійкого підвищення АТ в обох моделях призводить до формування патологічного ремоделювання міокарда, проявом якого стало збільшення експресії усіх досліджуваних маркерів. Слід зазначити, що при ЕАГ у щурів ремоделювання характеризується помірною гіпертрофією (вміст і концентрація кардіотрофіну-1 у поперечних волокнах більші за контроль на 27,4 % і 32,2 %, а у повздовжніх волокнах – на 42,6 % і 35,1 %, відповідно); формуванням фібротичних змін із підвищенням жорсткості міокарда, ознаками чого було збільшення вмісту та концентрації тайтину в поперечних волокнах на 12,2 % і 23 %, відповідно, вмісту колагену I типу в обох волокнах на 49 % і 31 % із більшою його концентрацією на 34 % в поперечних волокнах, що супроводжувалося зниженням тайтин/колагенового співвідношення порівняно з контролем; помірною апоптотичною активністю в міокарді (більші за контрольні показники вмісту і концентрації анексину V у поперечних волокнах на 58,4 % і 26,3 % і в повздовжніх волокнах – на 52,2 % і 27,7 %, відповідно). Виявлені структурні зміни в серцевому м'язі відповідають гіпертрофічно-фіброзному типу ремоделювання з помірно вираженими процесами апоптозу.

При експериментально змодельованій вторинній ендокринно асоційованій АГ у щурів ЕСАГ вміст і концентрація усіх маркерів ремоделювання достовірно більші за контроль. Такі зміни характеризують патологічне ремоделювання міокарда (ПРМ), що включає: значну гіпертрофію

кардіоміоцитів (показники експресії кардіотрофіну-1 (вміст і концентрація) в поперечних волокнах більші на 80,3 % і 76,6 %, а у повздожніх волокнах – на 80,3 % і 61,5 %, відповідно); виражений фіброз із значним підвищенням жорсткості міокарда, про що свідчили більші показники експресії тайтину в поперечних волокнах на 115,5 % і на 110,2 %, а у повздожніх – на 107,1 % і 86,2 %, відповідно, що супроводжувалось більшим вмістом і концентрацією колагену I типу в поперечних волокнах на 67,6 % і 21,2 %, а у повздожніх – на 41,9 % і 23,1 %, відповідно, і, як результат – суттєве зростання коефіцієнту тайтин/колагенового співвідношення; значну активність апоптотичного процесу – вміст і концентрація анексину V більші за контроль у поперечних волокнах на 64,3 % і 83 %, а у повздожніх – на 56,9 % і 82,2 %, відповідно, що відповідає гіпертрофічно-апоптотичному типу ремоделювання міокарда.

Відповідно до поставленої мети дослідження, проведене імунофлюоресцентне дослідження ізоформного профілю NOS у щурів ПГ15 виявило достовірне зменшення вмісту nNOS на 20,6 % у поперечних волокнах без змін інших показників, такі зміни супроводжувалися достовірним збільшенням мРНК на 33 % порівняно до контролю. У цій групі вміст і концентрація iNOS у поперечних волокнах були достовірно більшими на 7,2 % і 28,1 %, відповідно, а в повздожніх на 14,7 % і 31,2 %. Збільшена експресія імунореактивного матеріалу (IPM) iNOS формувалася на тлі високих значень відповідної мРНК, яка майже в 2,9 рази була вище, ніж контрольний показник. Вміст і концентрація IPM до eNOS у групі ПГ15 у поперечних волокнах були більше на 6,6 % і 25,4 %, відповідно, без достовірних змін у повздожніх волокнах. Експресія мРНК eNOS була вище контрольних значень на 40 %.

У групі щурів ПГ60 ізоформний профіль NOS змінювався різноспрямовано, а саме, вміст і концентрація nNOS у поперечних волокнах були достовірно більші на 25,4 % і 45,8 %, відповідно; в повздожніх волокнах – на 45,7 % і 146,2 %, відповідно, що разом зі збільшенням мРНК удвічі, порівняно до контролю, свідчить про значне переважання цієї ізоформи в

міокарді щурів ПГ60. Вміст і концентрація iNOS у поперечних волокнах були менше на 26,1 % і 30 %, відповідно; у повздожніх волокнах меншими на 33,3 % і 32,8 %, відповідно. Варто зазначити, що такі низькі значення IPM виявлялися на тлі збільшення мРНК iNOS у 5,7 разів, порівняно до контролю. Вміст та концентрація IPM до eNOS у групі ПГ60 змінювалися неоднозначно в поперечних та повздожніх волокнах: у перших вміст і концентрація були достовірно більше за контроль на 7,5 % і 17 %, відповідно, а в других ці показники були достовірно менше на 11,9 % і 15,4 %, відповідно. Це супроводжувалося значним збільшенням мРНК на 312 % порівняно до контролю.

У щурів з ЕАГ зміни ізоформного профілю носять різний ступень вираженості, при цьому характер експресії окремих ізоформ виявив етіологічну залежність. У щурів ЕАГ в поперечних волокнах спостерігалися достовірно вищі значення вмісту nNOS на 5,7 % і 21,6 % у повздожніх волокнах, в яких також на 23,1 % зростала її концентрація, порівняно до контролю. Разом з цим, мРНК nNOS була вище в 1,6 разів порівняно до контролю. У випадку з iNOS, вміст і концентрація в поперечних волокнах були вищими за контроль на 19,6 % і 22,6 %, відповідно. У повздожніх волокнах виявлено також достовірне збільшення ізоформи вмісту на 28,7 % і концентрації на 33,1 %. Вартим уваги став факт встановлення більш високих значень мРНК iNOS у 3,5 рази порівняно до контролю. Виявлені зміни вмісту та концентрації eNOS не були такими значними: у поперечних волокнах ці показники були більше на 6,2 % та 16,5 %, відповідно, а в повздожніх волокнах вищим за контроль на 5,6 % був тільки вміст, тимчасом як показник мРНК eNOS – 125 %.

Вперше досліджений характер змін ізоформного профілю в щурів ЕСАГ показав більші значення вмісту і концентрації nNOS у поперечних волокнах на 14,3 % і 34,4 %, порівняно з контролем, а в повздожніх – на 8,3 % і 23,8 %, відповідно. Водночас експресія мРНК була вище значень контролю в 2,7 рази. Достовірно вищі значення вмісту та концентрації IPM до iNOS виявлено як у

поперечних, так і повздовжніх волокнах: у перших – на 18,3 % та 21 %, у останніх – на 8,5 % і 12,2 %, відповідно. Разом з тим, встановлено значне переважання вмісту мРНК iNOS у 5,7 разів порівняно до контролю. Зміни eNOS у волокнах міокарда щурів мали свої особливості. Зокрема, вміст і концентрація в поперечних волокнах міокарда були достовірно вище на 16,2 % та 7,5 %, відповідно, а в повздовжніх виявлено зменшення на 7,6 % та 14,6 %, відповідно. Такі зміни супроводжувалися підвищеною експресією мРНК eNOS у 2,8 разів.

Важливою особливістю було виявлення біохімічним методом з реактивом Грісса достовірно високих показників концентрації нітритів у щурів ПГ15 та ЕАГ, які перевищували значення контролю на 21 % і 18,8 %, відповідно. Проте в групі ПГ60 та ЕСАГ встановлені достовірно менші значення концентрації, на 21,8 % і 11,7 %, відповідно. При цьому імуноферментне дослідження концентрації нітротирозину в групах щурів ПГ15 показало більші значення за контроль на 40,8 %, що, ймовірно, свідчить про початкову стадію розвитку нітросо-оксидативного стресу, але зі збереженою компенсацією цього стану. У групах ПГ60 та ЕСАГ відбулося значне та достовірне збільшення концентрації нітротирозину у плазмі крові на 80,6 % і 88,5 %, відповідно, що може характеризувати ступінь інтенсивності утворення ONOO- та дозволяє припустити посилення системного нітросо-оксидативного стресу.

Наукова новизна отриманих 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, зниженням IPM до pNOS, помірного збільшення eNOS із переважанням у міокарді iNOS, що супроводжується підвищенням рівнів стабільних метаболітів NO нітритів на 21 % і ніротирозину 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 ніротирозину 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 щільності

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 nNOS, eNOS і iNOS у 2,7, 2,8 і 5,7 разів, збільшенням ІРМ до них у міокарді із превалюванням nNOS; зменшенням рівнів нітритів на 11,7 % із збільшенням нітротирозину на 88,5 %.

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 призведе до зменшення рівня нітритів на тлі збільшення нітротирозину.

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.

Публікації. 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.

Ключові слова: *ремоделювання міокарда: фізіологічне, патологічне, система оксиду азоту, маркери ремоделювання міокарда, експериментальна артеріальна гіпертензія, переривчаста гіпоксична гіпоксія, щури.*

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 І 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*).