

## АНОТАЦІЯ

*Данукало М.В.* Патогенетичні особливості морфо-функціонального стану структур дорсального комплексу n. vagus та locus coeruleus при експериментальній артеріальній гіпертензії різного генезу. – 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.

За результатами комплексного дослідження патогенетичних особливостей морфо-функціонального стану структур дорсального комплексу n. vagus (ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра) та locus coeruleus (блакитної плями) стовбуру мозку при етіопатогенетично відмінних формах артеріальної гіпертензії було встановлено, що підвищення артеріального тиску незалежно від причини призводить до морфоструктурної перебудови цих регуляторних центрів, що проявлялося збільшенням кількості нейронів із дрібними ядрами, дизбалансом експресії ізоформ NOS, порушення співвідношення пресорного нейропептида ангіотензину II та депресорного – мозкового натрійуретичного пептида. Проте направленість та характер як морфоденситометричних, так і імуогістохімічних параметрів різнилися в залежності від етіопатогенезу артеріальної гіпертензії.

Проведене гістохімічне дослідження дозволило вперше у тварин з експериментальними моделями артеріальної гіпертензії різного генезу надати комплексну та порівняльну характеристику змін морфо- і денситометричних параметрів ядер нейронів блакитної плями (locus coeruleus), дорсального моторного ядра n. vagus та ядра солітарного тракта, описати характер розподілення популяцій нейронів за площею їх ядра в цих структурах. Такий

підхід дозволив встановити ряд особливостей вивчаємих параметрів при досліджуваній патології в залежності від етіопатогенетичних механізмів її виникнення та, опосередковане, визначити функціональну активність нейронів досліджуваних структур.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що у щурів з есенціальною артеріальною гіпертензією у всіх досліджуваних структурах спостерігалися вірогідні зміни морфоденситометричних параметрів ядер нейронів. Проте їх характер залежав від фізіологічної ролі структури. Так у ядрах нейронів блакитної плями та дорсального моторного ядра встановлено вірогідно більший вміст та концентрація нуклеїнових кислот, по відношенню до контрольних тварин вміст був більшим на 21,6 % та 25,9 %, а концентрація на 33,3 % та 47,3 %, відповідно. На фоні цього каріометричний показник (площа ядер) нейронів блакитної плями залишався на рівні контролю, у дорсальному моторному ядрі він був вірогідно меншим на 17,3 %. В той же час у ядрах нейронів ядра солітарного тракта у щурів з есенціальною артеріальною гіпертензією денситометричні показники не показали вірогідної різниці з контрольною групою, тоді як площа ядра вірогідно була меншою на 8,2 %.

Проведене морфоденситометричне дослідження каріометричних показників нейронів блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра у щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією показало етіозалежні особливості змін досліджуваних параметрів. Так відмічалися односпрямовані зміни вмісту нуклеїнових кислот в ядрах нейронів блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра стовбуру мозку - цей показник був вірогідно меншим на 14,2 %, 17,7 % та 15,4 %, відповідно за значення контрольної групи. На фоні цього показник площі ядра у нейронах ядра солітарного тракта залишався на рівні контролю, тоді як у нейронах блакитної плями та дорсального моторного ядра був вірогідно меншим на 12,6 % та 5,2 %, відповідно, за значення контролю. В той же час концентрація нуклеїнових

кислот, порівняно з контролем, в ядрах нейронів блакитної плями була без вірогідних змін, а в структурі ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра була меншою на 15,9 % та 13,1 %, відповідно.

При міжмодельному порівнянні показників морфоденситометричних параметрів ядер нейронів блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра стовбуру мозку щурів із патогенетично різними видами артеріальної гіпертензії було встановлено, що у тварин з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією по відношенню до тварин із есенціальною артеріальною гіпертензією у всіх трьох структурах, що досліджувалися, в ядрах нейронів спостерігалися вірогідно менші показники вмісту (у блакитній плямі – на 29,5 %, у ядрі солітарного тракта – на 13,6 %, у дорсальному моторному ядрі – на 32,8 %) та концентрації (у блакитній плямі – на 20,5 %, у ядрі солітарного тракта – на 19,6 %, у дорсальному моторному ядрі – на 41,1 %) нуклеїнових кислот. Тоді як показник площі ядер нейронів у тварин із ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією, порівняно із тваринами з есенціальною артеріальною гіпертензією, вірогідно був більшим лише в ядрі солітарного тракта (на 9,8 %) та в дорсальному моторному ядрі (на 14,6 %).

Результати проведеного аналізу розподілення нейронів блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра за площею ядра у експериментальних тварин дозволили встановити структурні характеристики нейрональної популяції у інтактних щурів та морфоструктурні зміни в них при артеріальній гіпертензії залежно від етіопатогенетичних особливостей сформованої патології. Так було встановлено, що у контрольних щурів в структурі блакитної плями нейрони із середніми ядрами становили 54,6 %, з дрібними та великими – відповідно 22,2 % та 23,1 %. В структурі ядра солітарного тракта відсоток нейронів із середньою площею ядра складав 54,4 %, з дрібними ядрами – 22,3 %, з великими – 23,3 %. В дорсальному моторному ядрі встановлено, що нейронів

із середньою площею ядра було 53,7 %, тоді як з дрібною та великою – 25 % та 21,3 %, відповідно.

Порівняльний аналіз морфоденситометричних показників в групах щурів із сформованою артеріальною гіпертензією вперше показав, що у щурів з есенціальною артеріальною гіпертензією в структурі блакитної плями переважають нейрони із дрібними ядрами (42,4 %), нейрони із середньою та великою площами ядра займали 30,6 % та 27 %, відповідно. Подібна тенденція спостерігалася у них і у структурі ядра солітарного тракта, де нейрони із малою площею ядра становили 53,2 %, із середньою площею – 30,9 %, а із великою – 15,9 %. В дорсальному моторному ядрі щурів з есенціальною артеріальною гіпертензією найбільш представленими були нейрони також із дрібною площею ядра (62,5 %), нейрони із середньою та великою площами становили 26,3 % та 11,2 %, відповідно.

В дослідженні вперше встановлено, що розподіл популяції нейронів блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра за площею ядер нейронів у щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією залежить від функціональної ролі структури та патогенетичних особливостей сформованої патології. Визначено, що в блакитній плямі відсоток нейронів із дрібною та середньою площами ядер був майже однаковим: 40 % та 41,2 % відповідно, тоді як чисельність нейронів із великою площею ядра складало лише 18,8%. Нейрони ядра солітарного тракта із дрібною, середньою та великою площами ядер у тварин із ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією розподілились майже порівну: 32,7 %, 31,8 % та 35,5 %, відповідно. Тоді як в структурі дорсального моторного ядра відмічено найбільшу кількість нейронів із середньою площею ядра (57,3 %), в той час як кількість нейронів із дрібною та великою становила 30,1 % та 12,6 %, відповідно.

При міжмодельному порівнянні характеру розподілу популяцій нейронів блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра за площею їх ядер у тварин із експериментальними типами артеріальної

гіпертензії встановлено залежність змін від етіопатогенезу досліджуваної патології та функціональної ролі структури у регуляції артеріального тиску. Так у щурів із ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією по відношенню до щурів з есенціальною артеріальною гіпертензією в структурі блакитної плями відмічалася більша кількість нейронів із середньою площею ядра (41,2 % проти 30,6 %) та менша з великою площею ядра (18,8 % проти 27 %). В свою чергу в структурі ядра солітарного тракта встановлено менше нейронів із дрібною площею ядра (32,7 % проти 53,2 %) та майже вдвічі більше нейронів із великими ядрами (35,5 % проти 15,9 %), тоді як кількість нейронів із середнім розміром ядер лишалася приблизно на однаковому рівні (31,8 % проти 30,9 %). В дорсальному моторному ядрі тварин з артеріальною гіпертензією розподіл нейронів за площею їх ядер залежав від етіопатогенетичного виду патології. Так, у щурів із ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією по відношенню до щурів з есенціальною моделлю відсоток нейронів із дрібною площею ядра був майже вдвічі меншим (30,1 % проти 62,5 %), тоді як кількість нейронів із середнім розміром ядра була майже вдвічі більшою (57,3 % проти 26,3 %), а кількість нейронів із великою площею ядра характеризувалася незначною різницею (12,6 % проти 11,2 %).

Наступним етапом роботи було проведення імуногістохімічного дослідження експресії ізоформ NOS в структурах блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра стовбуру мозку контрольних та гіпертензивних щурів. Результати проведеного дослідження та порівняльного аналізу показників експресії ізоформного профілю NOS в цих структурах стовбуру мозку показали патогенетичні особливості розподілу ферменту в них при артеріальних гіпертензіях різного генезу. Вперше в роботі було визначено, що в структурі блакитної плями артеріальна гіпертензія призводить до різних змін в експресії всіх 3-х ізоформ, що залежать від головної етіопатогенетичної ланки її формування.

Вперше імунофлюоресцентним методом визначено патогенетичні особливості ізоформного профілю ферменту NOS в структурі блакитної

плями у щурів з есенціальною артеріальною гіпертензією. Показано, що в них спостерігаються вірогідно більші вміст, концентрація та питома площа імунореактивного матеріалу до nNOS, iNOS та eNOS в порівнянні із контрольними тваринами.

У щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією встановлені неоднозначні відмінності показників експресії ізоформ досліджуваного ферменту. Дослідження показало, що експресія nNOS в структурі блакитної плями у щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією в порівнянні з тваринами групи контролю характеризується вірогідно меншим вмістом імунореактивного матеріалу до ензиму та вірогідно більшою питомою площею на фоні не зміненої концентрації. Водночас із тим для експресії iNOS визначено вірогідно нижчі значення вмісту та концентрації імунореактивного матеріалу до iNOS, на фоні більших показників питомої площі. Стосовно параметрів експресії eNOS визначені вірогідно більші показники питомої площі та концентрації імунореактивного матеріалу одночасно з незміненими показниками його вмісту.

Проведений порівняльний аналіз показників експресії ізоформ NOS в структурі блакитної плями між групами з есенціальною та ендокринно-сольовою моделями артеріальної гіпертензії довів етіозалежні відмінності. Так, експресія всіх трьох ізоформ NOS у блакитній плямі стовбуру мозку у щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією по відношенню до щурів з есенціальною артеріальною гіпертензією відрізнялася вірогідно меншими значеннями вмісту, концентрації та питомої площі імунореактивного матеріалу до відповідного ензиму.

В структурі ядра солітарного тракта були встановлені етіопатогенетичні особливості експресії ізоформ NOS у щурів із експериментальними артеріальними гіпертензіями. Так, у щурів з есенціальною артеріальною гіпертензією визначалися вірогідно більший вміст, концентрація та питома площа до імунореактивного матеріалу всіх трьох ізоформ ензиму по відношенню до групи контролю.

В той же час у щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією при дослідженні експресії nNOS спостерігали вірогідно більші показники вмісту та концентрації на тлі невірогідних змін питомої площі по відношенню до контрольних тварин. При цьому всі показники експресії iNOS та eNOS у щурів групи ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією показали вірогідно більші значення відносно контролю.

Міжмодельне порівняння ізоформного профілю NOS в структурі ядра солітарного тракта у щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією відносно значень щурів з есенціальною артеріальною гіпертензією показало вірогідно менші концентрації імунореактивного матеріалу та питомої площі до всіх трьох ізоформ NOS. Одночасно з цим вміст імунореактивного матеріалу до nNOS у тварин з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією у порівнянні з щурами з есенціальною артеріальною гіпертензією був вірогідно більшим, проте цей же показник експресії iNOS та eNOS вірогідно не відрізнявся.

В дорсальному моторному ядрі показники експресії всіх ізоформ NOS у тварин з есенціальною артеріальною гіпертензією продемонстрували вірогідно більші значення, ніж у щурів контрольної групи. У щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією порівняно з контролем у досліджуваній структурі було встановлено вірогідно більші значення вмісту та концентрації до nNOS на тлі вірогідно незміненої питомої площі. При цьому експресія iNOS у щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією відрізнялася від значень контрольних щурів вірогідно більшими показниками вмісту, концентрації та питомої площі імунореактивного матеріалу до ензиму. При дослідженні експресії eNOS в структурі дорсального моторного ядра у щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією порівняно із контролем визначені вірогідно більші значення вмісту та концентрації при вірогідно незмінній площі імунореактивного матеріалу до цієї ізоформи ферменту.

Порівняння результатів дослідження показників експресії ізоформ NOS між групами із експериментальною артеріальною гіпертензією у тварин з ендокринно-сольовою моделлю відносно тварин з есенціальною показало, що експресія nNOS характеризується вірогідно меншими питомою площею та концентрацією імунореактивного матеріалу і одночасно більшим рівнем його вмісту. В той же час вміст та концентрація iNOS у тварин з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією були вірогідно вище, але питома площа – вірогідно нижче, порівняно з тваринами з есенціальною артеріальною гіпертензією. Необхідно відмітити, що показники експресії eNOS в структурі дорсального моторного ядра щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією були вірогідно менші, ніж у щурів з есенціальною артеріальною гіпертензією.

За результатами паралельно проведеного дослідження особливостей експресії нейропептидів BNP та ангіотензину II в структурах блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра стовбуру мозку при різних етіопатогенетичних формах артеріальної гіпертензії вперше було встановлено, що в структурі блакитної плями щурів із есенціальною артеріальною гіпертензією по відношенню до контрольних тварин експресія BNP характеризується лише вірогідно більшою питомою площею імунореактивного матеріалу до нейропептиду, тоді як у випадку ангіотензину II – вірогідно більшими були показники вмісту та концентрації імунореактивного матеріалу. Характер експресії BNP та ангіотензину II в тій же структурі щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією показав вірогідно більші показники вмісту та питомої площі імунореактивного матеріалу до нейропептиду. В свою чергу експресія ангіотензину II характеризується більшими показниками вмісту, концентрації та питомої площі імунореактивного матеріалу. Міжмодельне порівняння показників експресії BNP та ангіотензину II у блакитній плямі тварин із есенціальною та ендокринно-сольовою артеріальними гіпертензіями показало що в останніх, порівняно із щурами з есенціальною артеріальною



гіпертензією спостерігається вірогідно більший вміст імунореактивного матеріалу до BNP. Тоді як експресія ангіотензину II у щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією в порівнянні із щурами з есенціальною характеризується вірогідно нижчим показником концентрації імунореактивного матеріалу на фоні вірогідно більшої його питомої площі.

Імунофлюоресцентне дослідження показало в структурі ядра солітарного тракта щурів з есенціальною артеріальною гіпертензією певні особливості експресії досліджуваних нейропептидів. Встановлено, що експресія BNP характеризується вірогідно більшим значенням концентрації але нижчим показником питомої площі. Тоді як експресія ангіотензину II характеризується вірогідно більшими вмістом, концентрацією та питомою площею імунореактивного матеріалу.

При ендокринно-сольовій артеріальній гіпертензії в ядрі солітарного тракта визначено, що відносно контролю експресія BNP характеризується вірогідно більшими показниками вмісту та питомої площі імунореактивного матеріалу. На відміну, від показників експресії ангіотензину II, де було відмічено вірогідно менші значення вмісту та концентрації нейропептиду на фоні вірогідно більшої питомої площі.

Проведений порівняльний аналіз показників експресії BNP та ангіотензину II у структурі ядра солітарного тракта тварин із есенціальною та ендокринно-сольовою артеріальними гіпертензіями показав, що у тварин із ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією відмічаються вірогідно більші показники вмісту та питомої площі імунореактивного матеріалу до BNP на фоні вірогідно меншої його концентрації. Параметри експресії ангіотензину II у структурі ядра солітарного тракта тварин з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією по відношенню до тварин з есенціальною демонструють вірогідно менші показники вмісту та концентрації імунореактивного до нейропептиду одночасно з більшими показниками його питомої площі.

В структурі дорсального моторного ядра щурів із есенціальною артеріальною гіпертензією по відношенню до групи контролю експресія BNP характеризується вірогідно більшою концентрацією та вірогідно меншою питомою площею імунореактивного матеріалу. Експресія ангіотензину II характеризується вірогідно більшим вмістом, концентрацією та питомою площею імунореактивного матеріалу до нейропептиду.

Доведено, що у щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією порівняно із контролем, в дорсальному моторному ядрі визначаються вірогідно більші вміст, концентрація та питома площа імунореактивного матеріалу до обох нейропептидів – BNP та ангіотензину II.

Міжмодельне порівняння показників експресії BNP та ангіотензину II в структурі дорсального моторного ядра щурів з ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією із щурами з есенціальною моделлю, довело в перших вірогідно більшу питому площу імунореактивного матеріалу до BNP та вірогідно більші вміст та питому площу IPM до ангіотензину II але меншу концентрацію нейропептиду.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше на тваринних (щури) експериментальних моделях артеріальної гіпертензії (есенціальній та ендокринно-сольовій), що відповідають первинній артеріальній гіпертензії (гіпертонічна хвороба) та вторинній ендокринно-асоційованій артеріальній гіпертензії людини надана комплексна характеристика морфо-функціональних особливостей структур блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра.

Доповнено уявлення про морфоденситометричні та популяційні особливості нейронів блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра при есенціальній та ендокринно-сольовій моделях артеріальної гіпертензії щурів. Продемонстровані особливості вмісту нуклеїнових кислот в дрібних, середніх та великих ядрах нейронів вищезазначених структур гіпертензивних тварин. Вказано, що стійке підвищення артеріального тиску призводить до збільшення кількості

нейронів із дрібними ядрами у досліджуваних структурах, що знижує показники середньої площі ядра в них при есенціальній та ендокринно-сольовій артеріальній гіпертензіях, але внаслідок структурно-популяційної перебудови та зміни кількості нейронів із середнім та великим ядром, середній показник вмісту нуклеїнових кислот може як збільшуватись так і зменшуватись.

Поглиблено сучасні знання про особливості експресії ізоформ синтази оксиду азоту в структурах блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра стовбуру мозку у щурів із етіопатогенетично відмінними формами артеріальної гіпертензії, а також вперше надана їх комплексна оцінка в цих структурах. Показано, що у щурів із артеріальною гіпертензією, порівняно із контролем змінюється експресія ізоформ синтази монооксиду азоту як в сторону збільшення (у всіх досліджуваних структурах щурів із есенціальною артеріальною гіпертензією, та в структурах ядра солітарного тракта і дорсального моторного ядра щурів із ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією) так і в сторону зменшення (в структурі блакитної плями щурів із ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією). Встановлено формування дисбалансу ізоформ синтази монооксиду азоту при сформованій артеріальній гіпертензії в структурі ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра

Розширено уявлення про експресію депресорного (BNP) та пресорного (ангіотензин II) нейропептидів у вищезазначених структурах а також про зміни співвідношення показників їх експресії у структурах блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра стовбуру мозку при артеріальній гіпертензії різного генезу. Показано, що найбільш виражені зміни експресії у зазначених структурах гіпертензивних тварин відносно контролю притаманні ангіотензину II ніж BNP, проте направленість експресії, їх характер та зміна співвідношення нейропептидів у гіпертензивних тварин є етіозалежними.

**Практичне значення отриманих результатів.** Робота є фундаментальним дослідженням. Її результати розширюють наукові уявлення про патогенетичні особливості морфо-функціонального стану структур дорсального комплексу n. vagus та locus coeruleus при експериментальній артеріальній гіпертензії різного генезу. Отримані результати характеризують морфоденситометричні, структурно-популяційні зміни їх нейронів, описують особливості експресії ізоформного профілю синтази монооксиду азоту, пресорного (BNP) та депресорного (ангіотензин II) нейропептидів на фоні стійкого підвищення артеріального тиску. Крім того на фундаментальному рівні встановлені відмінності морфо-функціонального стану структур дорсального комплексу n. vagus та locus coeruleus від етіопатогенезу артеріальної гіпертензії, що демонструє патогенетичні особливості стану регуляторних систем при різних за походженням формах артеріальної гіпертензії. Так середній вміст нуклеїнових кислот в ядрах нейронів всіх досліджуваних структур менший, проте середній показник площі нейронів в ядрі солітарного тракта та дорсальному моторному ядрі більший у щурів із ендокрино-сольовою моделлю артеріальної гіпертензії порівняно із щурами з есенціальною артеріальною гіпертензією, що обумовлено особливостями морфоструктурної перебудови нейронів цих регуляторних центрів у тварин із вторинною артеріальною гіпертензією. Разом із тим показано, що ізоформний профіль синтази монооксиду азоту характеризується меншими показниками експресії в структурі блакитної плями, більшим вмістом nNOS та eNOS в структурі ядра слітарного тракта та більшим вмістом nNOS та eNOS в структурі дорсального моторного ядра щурів із ендокрино-сольовою моделлю артеріальної гіпертензії порівняно із щурами з есенціальною моделлю. Порівняльна оцінка експресії BNP та ангіотензину II у гіпертензивних тварин показала різнонаправлені зміни їх експресії (більші показники експресії BNP та менші – ангіотензину II) у структурах блакитної плями та ядра солітарного тракта та збільшення експресії як BNP так і

ангіотензину II в структурі дорсального моторного ядра щурів із ендокрино-сольовою моделлю артеріальної гіпертензії порівняно із щурами з есенціальною артеріальною гіпертензією

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 Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія 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.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць: 5 статей у наукових фахових виданнях України, серед яких 3 статті у журналах, які індексуються міжнародними наукометричними базами; 1 стаття у зарубіжному журналі; 8 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій.

*Ключові слова: експериментальна артеріальна гіпертензія, блакитна пляма, ядро солітарного тракту, дорсальне моторне ядро, морфоденситометричні характеристики, ізоформи синтази оксиду азоту, нейропептиди, нейрони, щури.*

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ:

1. Ганчева О.В., Колесник Ю.М., Данукало М.В. Лінійні відмінності експресії нейрональної NO-синтази у структурі блакитної плями стовбура мозку щурів. *Запорожский медицинский журнал*. 2016. № 2(95). С. 89–92. DOI: 10.14739/2310-1210.2016.2.69325. (Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).
2. Features of nitric oxide synthase isoforms expression in rat locus coeruleus neurons in experimental hypertension of various origins / O.V. Gancheva, M.V. Danukalo, O.V. Melnikova et al. *Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини"*. 2017. Т. 17, № 4 (60). Ч.2. С. 33–36. (Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).
3. Hancheva O. V., Danukalo M. V., Melnikova O. V. Morphometric and densitometric characteristics of the brainstem locus coeruleus neurons nuclei in rats with experimental arterial hypertension. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 1(45). С. 4–8. DOI: 10.14739/2310-1237.2019.1.166145. (Дисертант виконав набір матеріалу, морфоденситометричне дослідження та статистичну обробку результатів).
4. Danukalo M.V., Gancheva O.V. Kadzharyan Y.V. Comparative characteristic of the brain natriuretic peptide and angiotensin II expression index in the brain stem locus coeruleus structure of rats with arterial hypertension of various origins *Патологія* 2019. Т. 16, № 2(46). С. 182–187. DOI: 10.14739/2310-1237.2019.2.177117. (Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).
5. Danukalo M. V. Melnikova O. V. Arterial hypertension as a predictor of morpho- densitometric changes development in rats` solitary-vagal complex. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9(10). P. 132–142. DOI: 10.5281/zenodo.3497436. (Дисертант виконав набір матеріалу,

*морфоденситометричне дослідження та статистичну обробку результатів).*

6. Danukalo M. V., Hancheva O. V. Isoform profile of NOS enzyme in structure of rats' solitary-vagal complex in arterial hypertension of various origin. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, №1(32). С. 78–83. DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198141. *(Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).*

7. Данукало М.В., Мироненко. С.Є., Ганчева О.В. Порівняльна характеристика експресії нейрональної NO-синтази у нейронах блакитної плями стовбуру мозку щурів-самців лінії Wistar та SHR *Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я-2016* : тези доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 24-25 березня 2016 р.) Запоріжжя, 2016. С. 24–26. *(Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).*

8. Danukalo M.V. Gancheva O.V. Inducible nitric oxide synthase in neurons of locus coeruleus:normal expression and under experimental arterial hypertension. *LVI научная конференция студентов и молодых учёных с международным участием, посвященной 25-летию независимости Республики Казахстан* : материалы конференции LVI научной конференция студентов и молодых учёных с международным участием (м. Актобе, 27 апреля 2016 г) Актобе, 2016 С. 50–51. *(Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).*

9. Данукало М.В. Ганчева О.В. Характеристика экспрессии мозгового натрийуретического пептида в голубом пятне ствола мозга крыс со спонтанной артериальной гипертензией. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2016* : тези доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю (м. Запоріжжя, 12-13 травня 2016 р). Запоріжжя, 2016. С. 17. *(Дисертант*

виконав набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).

10. Данукало М.В. Ганчева О.В. Особенности экспрессии нейрональной NO-синтазы в нейронах голубого пятна ствола мозга крыс с экспериментальной артериальной гипертензией. *Інновації в медицині* : тези доповідей 85-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених із міжнародною участю (м. Івано-Франківськ, 24-25 березня 2016 р.) Івано-Франківськ, 2016. С. 226. (Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).

11. Данукало М.В. Ганчева О.В. Морфо-функциональные характеристики нейронов дорсального комплекса N. Vagus при разных видах артериальной гипертензии. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2017* : тези доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю (м. Запоріжжя, 11-12 травня 2017 р). Запоріжжя, 2017. С. 18. (Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічне та морфоденситометричне дослідження та статистичну обробку результатів).

12. Ганчева О.В. Данукало М.В. Ангиотензин II в Locus coeruleus: характеристика показателей экспрессии у крыс при артериальной гипертензии различного генеза *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* : матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 18-25 квітня 2018 р). Запоріжжя, 2018. С. 9–10. (Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).

13. Shirayayeva A., Danukalo M. Pathogenic features of angiotensin II and BNP content in the nucleus of the solitary tract with etiological different arterial hypertension. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019* : тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 р). Запоріжжя, 2019. С.



29. *(Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).*

14. Ширяєва А. О., Данукало М. В. Патогенетичні особливості вмісту ангіотензинуII та BNP в ядрі солітарного тракту при артеріальній гіпертензії різної етіології. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали збірника тез I науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (м. Харків, 15 травня 2019 р). Харків, 2019. С. 204–205. *(Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку результатів).*