

Ю. М. Колесник, О. В. Ганчева, Н. В. Кузьо

## Особливості експресії конститутивних ізоформ синтази оксиду азоту в паравентрикулярному та супраоптичному ядрах гіпоталамуса при артеріальній гіпертензії різного генезу

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, гіпоталамус, синтаза оксиду азоту, генна експресія, щури.

Мета роботи – дослідити особливості патерну експресії нейрональної та ендотеліальної ізоформ синтази оксиду азоту (NOS) у супраоптичному ядрі (СОЯ) та великоклітинній частині паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гіпоталамуса при різних моделях артеріальної гіпертензії. Дослідження виконали на 20 щурах (самцях) лінії Wistar і 10 щурах (самцях) лінії SHR. У роботі застосували дві експериментальні моделі артеріальної гіпертензії: генетично схильні до розвитку з віком спонтанної гіпертензії щури лінії SHR і щури з ендокринно-сольовою моделлю АГ (ЕСМ). Об'єктом дослідження був гіпоталамус головного мозку щурів. У матеріалі здійснили імуногістохімічне дослідження експресії ізоформ NOS. Результати досліджень показали, що в ЕСМ і SHR, ПВЯ і СОЯ гіпоталамуса відзначається дисбаланс конститутивних ізоформ NOS, причому патерн експресії ферментів eNOS і nNOS залежить від етіологічного чинника патології, топографічної приналежності ядра та його функції. Вважаємо, дисбаланс конститутивних ізоформ NOS робить свій внесок у розвиток артеріальної гіпертензії, її прогресування й формування ускладнень.

### Особенности экспрессии конститутивных изоформ синтазы оксида азота в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса при артериальной гипертензии различного генеза

Ю. М. Колесник, О. В. Ганчева, Н. В. Кузьо

Цель работы – исследования особенностей паттерна экспрессии нейрональной и эндотелиальной изоформ синтазы оксида азота (NOS) в супраоптическом ядре (СОЯ) и крупноклеточной части паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса при различных моделях артериальной гипертензии. Исследование проведено на 20 крысах (самцах) линии Wistar и 10 крысах (самцах) линии SHR. В работе использованы две экспериментальные модели артериальной гипертензии: генетически предрасположенные к развитию с возрастом спонтанной гипертензии крысы линии SHR и крысы с эндокринно-солевой моделью АГ (ЭСМ). Объектом исследования был гипоталамус мозга крыс. В материалах проводилось иммуногистохимическое исследование экспрессии изоформ NOS. Результаты исследований показали, что у ЭСМ и SHR в ПВЯ и СОЯ гипоталамуса определяется дисбаланс конститутивных изоформ NOS, при этом паттерн экспрессии ферментов eNOS и nNOS зависит от этиологического фактора, топографической принадлежности ядра и его функций. По нашему мнению, дисбаланс конститутивных изоформ NOS вносит свой вклад в развитие артериальной гипертензии, её прогрессирование и формирование осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипоталамус, синтаза оксида азота, генная экспрессия, крысы.

**Патология.** – 2015. – №3 (35). – С. 21–24

### The features of expression of constitutive isoforms of the nitric oxide synthase in paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus in hypertension of different origins

Yu. M. Kolesnyk, O. V. Gancheva, N. V. Kuzo

**Aim.** The purpose was to evaluate the features of the neuronal and endothelial nitric oxide synthase expression pattern in supraoptic and magnocellular part of paraventricular nuclei of the hypothalamus in different models of hypertension.

**Materials and methods.** The study was carried out on 20 Wistar male rats and 10 SHR male rats. There were two experimental models of hypertension used: the genetically predisposed to age-related hypertension SHR and rats with endocrine-saline model of hypertension (ESM). The object was the hypothalamus of rats. The immunohistochemical assay was used to determine the expression of NOS isoforms.

**Results** showed the imbalance of constitutive NOS isoforms in SON and PVN of hypothalamus in both SHR and ESM. The eNOS and nNOS expression pattern is dependent on etiological factor, topographical peculiarities of the nuclei and their functions.

**Conclusions.** We believe the imbalance of constitutive NOS isoforms takes part in the hypertension development, its progression and the formation of complications.

**Key words:** Hypertension, Hypothalamus, Nitric Oxide Synthase, Gene Expression, Rats.

**Pathologia.** 2015; №3 (35): 21–25

Відомо, що регуляція артеріального тиску (АТ) включає в себе складну інтеграцію ряду регуляторних систем на різних рівнях, починаючи з центральних механізмів, гормонально-гуморальних і завершуючи медіаторними системами, котрі здійснюють свої ефекти шляхом паракринного впливу як на периферії, так і безпосередньо на рівні регуляторних центрів. Сьогодні велику увагу дослідників привертає система оксиду

азоту, яка бере участь не тільки у фізіологічних процесах. Доведено її роль у розвитку та прогресуванні ряду захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії (АГ).

Оксид азоту (NO) – це сигнальна молекула, котра має багато молекулярних мішеней. Він регулює такі функції, як нервова передача, судинний тонус, транскрипція, трансляція та посттрансляційна модифікація білків [1]. Відомо, що NO регулює симпатичний тонус при багатьох

захворюваннях, і його роль є вагомим у розвитку та перебігу таких хвороб, як хронічна ниркова недостатність, хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія [2]. У ссавців NO генерується трьома ізоформами ферменту NO-синтази (NOS). Вони визначені як нейрональна nNOS, індукційна iNOS та ендотеліальна eNOS. Усі три ізоформи NOS виявлені в головному мозку, де виконують, зокрема функцію модулятора активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Є дані, що за допомогою NOS здійснюється зв'язок та інтеграція гіпоталамічних структур з іншими відділами головного мозку [3].

Останні дослідження показують роль внутрішньомозкових механізмів як у короткостроковому, так і в довгостроковому контролі АТ. Вони свідчать про активацію центральної нервової системи (ЦНС) як ключового чинника формування АГ [4]. Гіпоталамус є важливим компонентом у нейронній мережі центрального контролю АТ і служить для координації, інтеграції та передачі сигналу у відповідь на центральні або периферичні стимули. Важливість центральних механізмів регуляції АТ підтверджується даними про те, що понад 50% випадків АГ мають нейрогенне походження [5].

Отже, вважаємо, що глибоке та всебічне вивчення стану внутрішньогіпоталамічних структур, котрі впливають на судинний тонус та його регуляцію, а також регуляторних систем, які безпосередньо здійснюють міжнейрональну взаємодію та трофіку нейронів, є важливим аспектом сучасної патофізіології та може відкрити нові ланки в патогенезі артеріальної гіпертензії, створити потенційні мішені впливу для терапевтичного лікування цієї патології.

#### **Мета роботи**

Дослідити особливості патерну експресії нейрональної й ендотеліальної ізоформ синтази оксиду азоту в супраоптичному ядрі (СОЯ) та великоклітинній частині паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гіпоталамуса при різних моделях артеріальної гіпертензії.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Дослідження здійснені на 30 статевозрілих щурах-самцях масою 250–270 г, які були поділені на три експериментальні групи: 10 щурів лінії Wistar, 10 щурів лінії SHR, 10 щурів лінії Wistar з ендокринно-сольовою моделлю артеріальної гіпертензії (ЕСМ) [6]. Тварин, яких використали в експериментах, одержали з розплідника об'єднання ветеринарної медицини ПП «Біомодельсервіс» (м. Київ). Експериментальну частину дослідження виконували в суворій відповідності з національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001), узгодженими з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) і «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідженнях».

Для створення ЕСМ АГ щурам лінії Wistar протягом 30 днів двічі на день внутрішньом'язово вводили преднізолон уранці о 7.00 годині у дозі 2 мг/кг та ввечері о 20.00

у дозі 4 мг/кг з одночасним примусовим випоюванням 5 мл сольового розчину (NaCl 2,3%).

Усім щурам вимірювали систолічний артеріальний тиск методом плетизмографії за допомогою приладу Transonic Animal Research Flowmeter T-106 Series (Transonic Systems Inc., США). Перше вимірювання АТ здійснювали на етапі формування груп, а потім на 7, 14, 21 та 30 день експерименту. У щурів першої групи лінії Wistar протягом усіх вимірювань систолічний тиск коливався в межах  $110 \pm 5$  мм рт. ст., у щурів другої групи лінії SHR протягом усіх вимірювань АТ був підвищеним і становив  $150 \pm 5$  мм рт. ст., у тварин третьої групи лінії Wistar із ЕСМ АГ перше вимірювання (до початку моделювання АГ) показало тиск  $110 \pm 5$  мм рт. ст., на 14 день від початку моделювання АГ  $145 \pm 5$  мм рт. ст., а на 21 та 30 день відзначалося стійке підвищення систолічного артеріального тиску до  $165 \pm 5$  мм рт. ст.

Об'єктом дослідження в експериментальних тварин був гіпоталамус головного мозку щурів, у зрізах якого виконували імуногістохімічне дослідження експресії конститутивних ізоформ NOS.

Для дослідження патерну експресії ізоформ NOS в ядрах гіпоталамуса ПВЯ та СОЯ застосовували імуноцитофлуоресцентний метод. Серійні зрізи гіпоталамуса (завтовшки 14 мкм) розподілили на 2 групи: першу інкубували з кролячими IgG до нейрональної синтази оксиду азоту (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:200, другу групу зрізів інкубували з кролячими IgG до ендотеліальної синтази оксиду азоту (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:200. Скельця з нанесеними антитілами інкубували в полімерних фіксаторах за  $T = +4^{\circ}C$ , 24 години, потім наносили мишачий IgG до повної молекули IgG кроля, кон'югований із FITC (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:200, інкубували за  $T = +37^{\circ}C$ , 45 хвилин, та уклали в суміш гліцерин/фосфатний буфер (9:1).

Контроль специфічності зв'язування антитіл здійснили аналогічним чином, але перед нанесенням первинних антитіл скельця зі зрізами інкубували з блокуючим пептидом до відповідних первинних антитіл (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:50.

Вивчення зрізів, пофарбованих на ізоформи синтази оксиду азоту, здійснили в ультрафіолетовому спектрі збудження 390 нм за допомогою світлофільтра 38HE з високою емісією (Carl Zeiss, ФРН) на мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, ФРН). Зображення, що отримували за допомогою 8-бітної відеокамери AxioCam-ERc 5s (Carl Zeiss, ФРН), записували у вигляді комп'ютерного файлу. Аналіз зображення здійснювався в напівавтоматичному режимі за допомогою програмного забезпечення з відкритим кодом ImageJ (National Institutes of Health, USA).

Під час аналізу зрізів з імунофарбуванням на ізоформи синтази оксиду азоту в інтерактивному режимі виділяли зони зі статистично значущою флуоресценцією, для яких обчислювали абсолютну площу досліджуваного поля та імунореактивного матеріалу (IPM, мкм<sup>2</sup>)

у стандартному полі зору площею майже 15 000 мкм<sup>2</sup>, його відносна величина (%), а також денситометричні характеристики – сумарну кількість флуоресценції (в умовних одиницях імунної флуоресценції – O<sub>дф</sub>), яка прямо пропорційно залежала від вмісту ІРМ. Дослідженню підлягали не менш ніж 200 полів зору з кожної серії.

Усі експериментальні дані опрацьовували за допомогою програмного забезпечення з відкритим кодом ImageJ (National Institutes of Health, USA) і EXCEL-7.0 (Microsoft Corp., США). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії та помилки середньої (m). Для виявлення вірогідності відмінностей результатів досліджень в експериментальних і контрольних групах шурів визначали коефіцієнт Стюдента (t), після чого визначали ймовірність відмінності вибірок (p) і довірчий інтервал середньої за таблицями розподілу Стюдента. Вірогідними вважали значення, для яких p<sub>st</sub><0,05.

**Результати та їх обговорення**

Після імунофлуоресцентного дослідження експресії ізоформ NOS у шурів першої групи лінії Wistar із нормальним АТ встановили, що як в СОЯ, так і у великоклітинній частині ПВЯ ІРМ до nNOS та eNOS був розподілений переважно дифузно. Значуще світіння визначалося як у тілах нейронів, переважно на периферії цитоплазми, так і в аксонах. При цьому як у СОЯ, так і в ПВЯ зустрічалися нейрони, в яких ІРМ розташовувався в цитоплазмі у вигляді гранул (рис. 1).

Після статистичного аналізу показників експресії ізоформ NOS у шурів першої групи виявили, що сумарний вміст ІРМ до eNOS як у ПВЯ, так і в СОЯ був вірогідно вищим у порівнянні із відповідним показником nNOS, водночас як відносна площа ІРМ до ферментів не мала

суттєвих відмінностей. Слід також відзначити, що вміст ІРМ до обох ізоформ був вірогідно вищим у СОЯ гіпоталамуса, ніж у ПВЯ (табл. 1).

Таблиця 1

**Експресія ізоформ синтази оксиду азоту в супраоптичному ядрі та великоклітинній частині паравентрикулярного ядра гіпоталамуса шурів експериментальних груп (M±m)**

Експ. групи, n=10	Експресія nNOS		Експресія eNOS	
	Вміст ІРМ, O <sub>дф</sub>	Відносна площа ІРМ, %	Вміст ІРМ, O <sub>дф</sub>	Відносна площа ІРМ, %
СОЯ				
Wistar	79,89±2,18	39,63±0,67	127,44±4,45	31,09±0,85
SHR	100,1±2,58 <sup>2</sup>	41,18±0,53 <sup>2</sup>	123,57±6,1	44,04±0,82 <sup>2</sup>
ECM	126,45±5,32 <sup>2,3</sup>	34,55±0,7 <sup>2,3</sup>	182,51±9,3 <sup>2,3</sup>	35,16±0,91 <sup>2,3</sup>
ПВЯ				
Wistar	63,72±2,29 <sup>1</sup>	44,41±0,68 <sup>1</sup>	94,89±5,58 <sup>1</sup>	45,44±1,11 <sup>1</sup>
SHR	114,74±2,89 <sup>1,2</sup>	53,82±0,57 <sup>1,2</sup>	125,12±3,01 <sup>2</sup>	52,57±0,6 <sup>1,2</sup>
ECM	150,58±4,27 <sup>1,2,3</sup>	42,89±0,73 <sup>1</sup>	79,16±5,81 <sup>1,2,3</sup>	47,12±0,57 <sup>1,3</sup>

Примітки: <sup>1</sup> – вірогідна (p<sub>st</sub><0,05) різниця в порівнянні з відповідним показником СОЯ; <sup>2</sup> – вірогідна (p<sub>st</sub><0,05) різниця в порівнянні з відповідним показником контрольної групи; <sup>3</sup> – вірогідна (p<sub>st</sub><0,05) різниця в порівнянні з відповідним показником SHR.

Виявлені відмінності експресії конститутивних ізоформ синтази оксиду азоту в СОЯ та ПВЯ гіпоталамуса в шурів першої групи, на нашу думку, пов'язані з особливістю функції та синтетичною активністю досліджуваних ядер. Так, відомо, що великоклітинні нейрони ПВЯ та СОЯ є одним із головних місць синтезу «класичних» нейрогормонів окситоцину та вазопресину. Але, незважаючи на той факт, що великоклітинні нейрони цих ядер синтезують однакові гормони вазопресин та окситоцин,

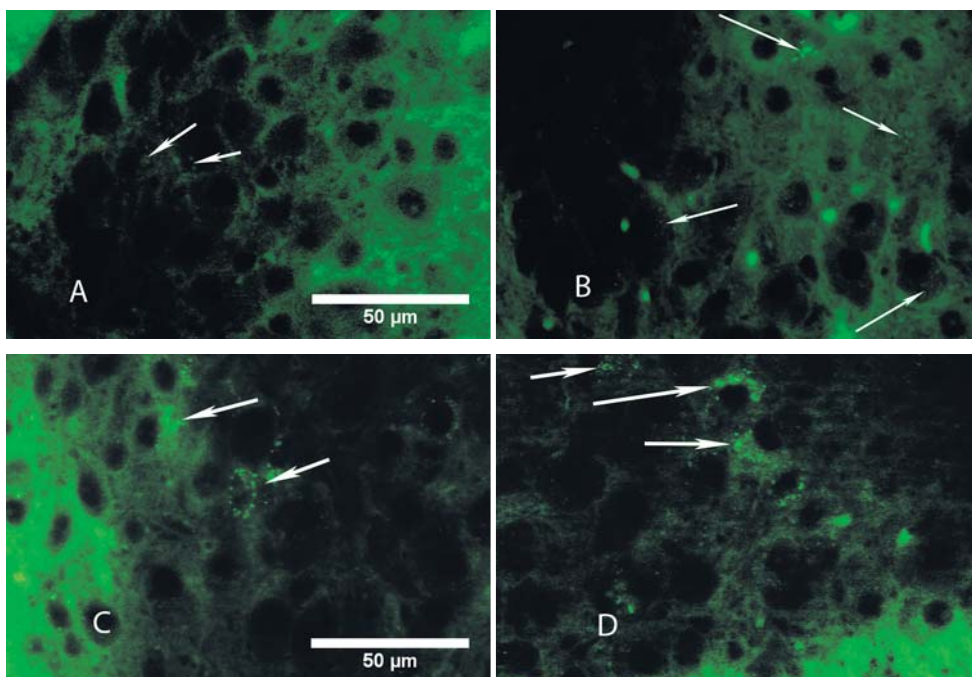


Рис. 1. Експресія nNOS (в А-ПВЯ та В-СОЯ) та eNOS (в С-ПВЯ та D-СОЯ) в ядрах гіпоталамуса шурів лінії Wistar першої групи. Реакція непрямой імунофлуоресценції. 36. х400. Стрілочками позначені гранули імунореактивного матеріалу.



ПВЯ розглядають як основний інтегратор стресорних станів організму, котрий формує комплекс пристосувальних і поведінкових реакцій, водночас як СОЯ виступає в ролі регулятора водно-сольового обміну та об'єму циркулюючої крові [7]. Можливо, саме ці функціональні особливості ядер, що досліджували, і зумовлюють відмінності в патерні експресії nNOS та eNOS.

Дослідження експресії конститутивних ізоформ NOS у щурів з АГ дало змогу нам встановити суттєві відмінності

від показників щурів першої групи із нормальним систолічним АТ. Так, довели, що в щурів другої та третьої груп nNOS та eNOS були розподілені на периферії цитоплазми великоклітинних нейронів та в їхніх аксонах (рис. 2, 3), клітини, які містили гранули з ІРМ, практично не траплялися.

Порівнюючи цифрові дані експресії конститутивних ізоформ NOS у щурів лінії SHR із показниками щурів лінії Wistar із нормальним систолічним АТ, важливо відзначити, що як в СОЯ, так і у ПВЯ гіпоталамуса відзна-

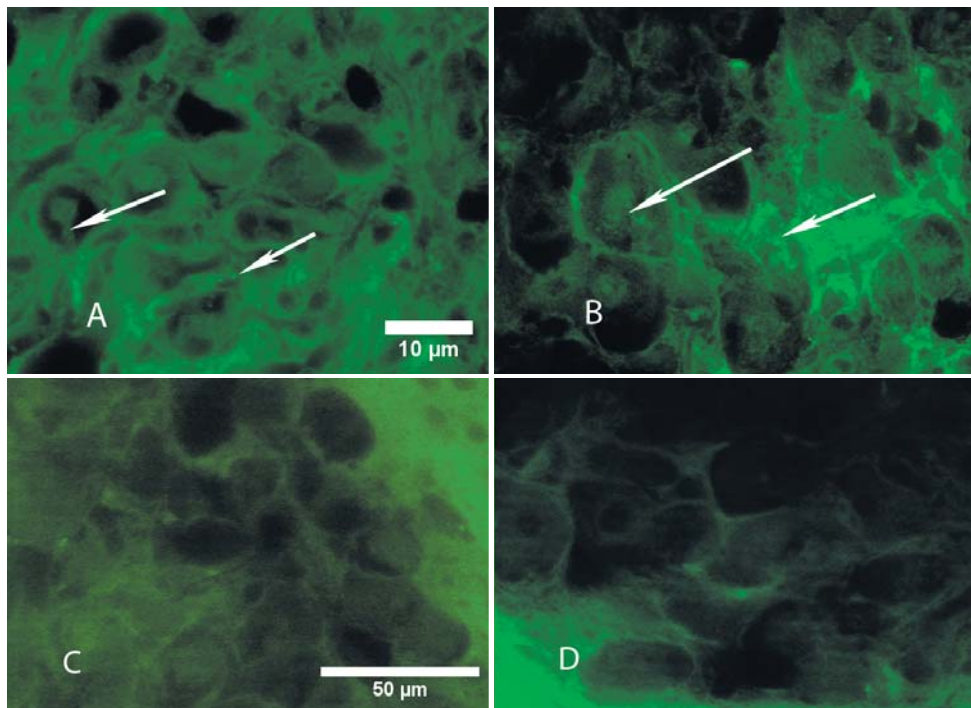


Рис. 2. Експресія nNOS (в А-ПВЯ та В-СОЯ) та eNOS (в С-ПВЯ та D-СОЯ) в ядрах гіпоталамуса щурів лінії SHR. Реакція непрямой імунофлуоресценції. nNOS 3б. x1000. eNOS 3б. x400. Стрілочками означені гранули імунореактивного матеріалу.

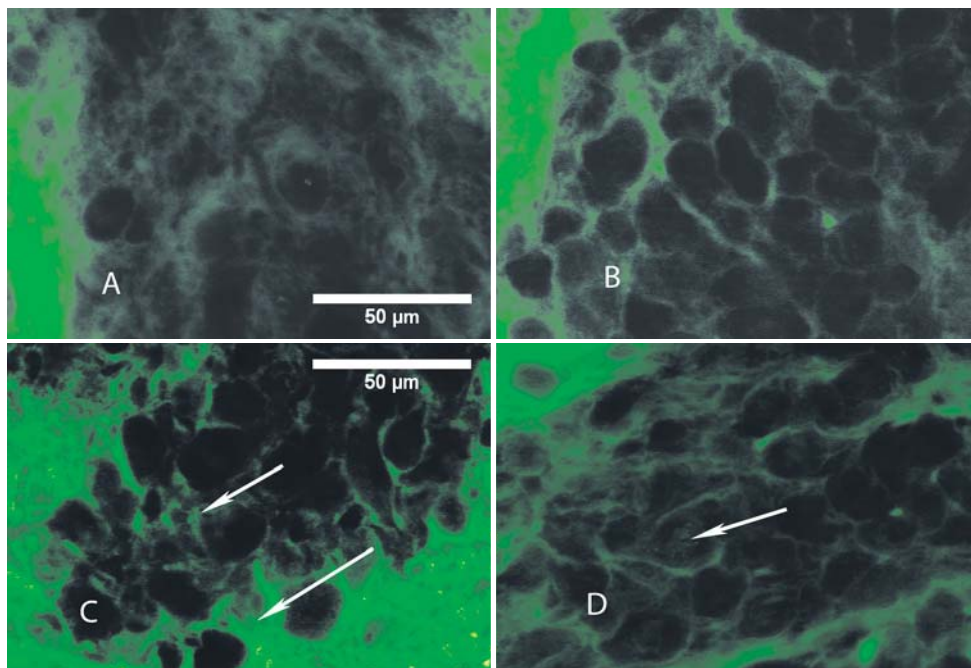


Рис. 3. Експресія nNOS (в А-ПВЯ та В-СОЯ) та eNOS (в С-ПВЯ та D-СОЯ) в ядрах гіпоталамуса щурів лінії Wistar з ендокринно-сольовою моделлю гіпертензії. Реакція непрямой імунофлуоресценції. 3б. x400. Стрілочками означені гранули імунореактивного матеріалу.

чалось вірогідне збільшення вмісту та відносної площі IPM до nNOS та eNOS. При цьому зберігалась (як і шурів першої групи) більш висока експресія досліджуваних ізоформ в СОЯ (табл. 1). Підтвердження встановленого нами факту залежності активності ізоформ NOS в шурів різних ліній доведено в роботах В. D. Cerrato et al. (2012). Вони встановили, що ангіотензин-(1-7) не впливає на активність NOS у шурів лінії Wistar, у той час як у SHR його ефект залежить від віку тварини. У молодих прегіпертензивних шурів ангіотензин-(1-7) знижує активність NOS, у той час як у старих шурів із гіпертензією – підвищує [8].

У шурів третьої групи з ЕСМ АГ експресія ізоформ суттєво відрізнялася від показників групи шурів із нормальним АТ. Так, в СОЯ відзначали збільшення вмісту IPM до nNOS та eNOS, однак відносна площа IPM до eNOS вірогідно збільшувалася, а до nNOS, навпаки, зменшувалася. Експресія досліджуваних ізоформ у ПВЯ також мала свої особливості: вміст IPM до nNOS збільшувався, а її відносна площа була нижчою, ніж у першій групі шурів, при цьому вміст IPM до eNOS був вірогідно нижчим, ніж у групі порівняння, а відносна площа не відрізнялась від показників групи шурів із нормальним АТ (табл. 1). Отже, у шурів третьої групи з ЕСМ відзначені суттєві відмінності експресії конститутивних ізоформ в

ядрах гіпоталамуса, які характеризуються переважанням експресії nNOS у ПВЯ, ніж у СОЯ, та більш низькими показниками eNOS у ПВЯ, ніж в СОЯ.

Порівнюючи особливості внутрішньогіпоталамічної експресії nNOS та eNOS у шурів з АГ другої та третьої груп, встановили деякі відмінності, котрі, на нашу думку, пов'язані із етіологічним чинником патології. Так, більш високі показники відносної площі IPM до nNOS та eNOS відзначали в шурів лінії SHR, водночас як вміст IPM до nNOS був найвищим у групі з ЕСМ в ПВЯ та СОЯ, а вміст IPM до eNOS у шурів третьої групи був максимальним у СОЯ та мінімальним – у ПВЯ, у порівнянні із першою та другою групою тварин.

#### Висновки

1. У шурів з ендокринно-сольовою й генетично детермінованою (SHR) артеріальними гіпертензіями в ПВЯ та СОЯ гіпоталамуса відзначається дисбаланс конститутивних ізоформ NOS, причому патерн експресії ферментів eNOS і nNOS залежить від етіологічного чинника патології, топографічної приналежності ядра та його функції.

2. На нашу думку, дисбаланс конститутивних ізоформ NOS робить свій внесок у розвиток артеріальної гіпертензії, її прогресування та формування ускладнень.

#### Список літератури

1. Förstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W.C. Sessa // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – №7. – P. 829–37, 837a–837d.
2. Wang Y1. Neuronal nitric oxide synthase and sympathetic nerve activity in neurovascular and metabolic systems / Y1. Wang, J. Gollidge // *Curr. Neurovasc. Res.* – 2013. – Vol. 10. – №1. – P. 81–9.
3. Hardingham N. The role of nitric oxide in pre-synaptic plasticity and homeostasis / N. Hardingham, J. Dachtler, K. Fox // *Front. Cell. Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 190.
4. DiBona G.F. Sympathetic nervous system and hypertension / G.F. DiBona // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 61. – №3. – P. 556–60.
5. Parati G. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure / G. Parati, M. Esler // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – №9. – P. 1058–66.
6. Патент 102234 Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання симптоматичної артеріальної гіпертензії у дрібних гризунів / Ю.М. Колесник, О.В. Ганчева, А.В. Абрамов, Т.В. Іваненко; С.В. Тіщенко, Н.В. Кузьо; заявник та патентовласник ЗДМУ. – № 2015 03152; заявл. 06.04.15; опубл. 26.10.15 // *Бюлетень.* – № 20.
7. Japundžić-Žigon N. Vasopressin and oxytocin in control of the cardiovascular system / N. Japundžić-Žigon // *Curr. Neuropharmacol.* – 2013. – Vol. 11. – № 2. – P. 218–30.
8. Angiotensin-(1-7) upregulates central nitric oxide synthase in spontaneously hypertensive rats / Cerrato B.D. et al. // *Brain Res.* – 2012. – №1453. – P. 1–7.

#### References

1. Förstermann U., & Sessa, W. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7), 829–37, 837a–837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehf304.
2. Wang, Y., & Gollidge, J. (2013). Neuronal Nitric Oxide Synthase and Sympathetic Nerve Activity in Neurovascular and Metabolic Systems. *CNR*, 10(1), 81–89.
3. Hardingham, N., Dachtler, J., & Fox, K. (2013). The role of nitric oxide in pre-synaptic plasticity and homeostasis. *Frontiers In Cellular Neuroscience*, 7, 190. doi: 10.3389/fncel.2013.00190.
4. DiBona, G. (2013). Sympathetic Nervous System and Hypertension. *Hypertension*, 61(3), 556–560.
5. Parati, G., & Esler, M. (2012). The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *European Heart Journal*, 33(9), 1058–1066. doi: 10.1093/eurheartj/ehs041.
6. Kolesnyk, Yu. M., Hancheva, O. V., Abramov, A. V., Ivanenko, T. V., Tishchenko, S. V., & Kuzo, N. V. (patentee) (2015) *Patent Ukrainy № 2015 03152 Sposib modelivannia simptomatichnoi arterialnoi hipertenzii u dribnykh hryzuniv* [Patent of Ukraine № 2015 03152 Method of Modeling of Symptomatic Hypertension in Rodents]. *Biuletten*, 20 [in Ukrainian].
7. Japundzic-Zigon, N. (2013). Vasopressin and Oxytocin in Control of the Cardiovascular System. *Current Neuropharmacology*, 11(2), 218–230. doi: 10.2174/1570159X11311020008.
8. Cerrato, B., Frasc, A., Nakagawa, P., Longo-Carbajosa, N., Peña, C., Höcht, C., & Gironacci, M. (2012). Angiotensin-(1-7) upregulates central nitric oxide synthase in spontaneously hypertensive rats. *Brain Research*, 1453, 1–7. doi: 10.1016/j.brainres.2012.03.022.

#### Відомості про авторів:

Колесник Ю. М., д. мед. н., професор, ректор Запорізького державного медичного університету, зав. каф. патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет.

Ганчева О. В., д. мед. н., професор каф. патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет, E-mail: gancheva@zsmu.pp.ua.

Кузьо Н. В., викладач-стажист каф. патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет.

#### Сведения об авторах:

Колесник Ю. М., д. мед. н., профессор, ректор Запорожского государственного медицинского университета, зав. каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Ганчева О. В., д. мед. н., профессор каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: gancheva@zsmu.pp.ua.

Кузьо Н. В., преподаватель-стажёр каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет.

#### Information about authors:

Kolesnyk Yu. M., Ph. D., M. D. Professor, Rector of Zaporizhzhia State Medical University, Head of the Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University.

Gancheva O. V., Ph. D., M. D., Professor, Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: gancheva@zsmu.pp.ua.

Kuzo N. V., Lecturer-intern, Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 16.11.2015 р.