

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА



ЧИЖ МИКОЛА ОЛЕКСІЙОВИЧ

УДК: 616.12-009.72-085.31:615.38:577.3

**ІМУНОРЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ
МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ТА КРІОЕКСТРАКТІВ
СЕРЦЯ В УМОВАХ ШЕМИЧНО-НЕКРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ
МІОКАРДА**

14.03.08 – Імунологія та алергологія

РЕФЕРАТ
дисертації здобуття наукового ступеня
ДОКТОРА МЕДИЧНИХ НАУК

Харків – 2026

Дисертацією є кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.
Робота виконана в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини
НАН України.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук (14.03.04), професор
ДЕНЕФІЛЬ Ольга Володимирівна,
Тернопільський національний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України,
завідувачка кафедри патологічної фізіології;

доктор медичних наук (14.03.08), професор
ЧЕРНУСЬКИЙ В'ячеслав Григорович,
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України,
професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної
імунології;

доктор медичних наук (14.01.11), професор
БАБАДЖАН Володимир Данилович,
Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України,
професор кафедри внутрішньої медицини №2,
клінічної імунології та алергології.

Захист відбудеться 9 квітня 2026 року о 12-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 6, ауд. 580.

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, а також на сайті: <https://medicine.karazin.ua/>

Реферат розісланий 6 березня 2026 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33



Тетяна Лядова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною смертності та інвалідизації населення в усьому світі. Одним із найбільш поширених і небезпечних проявів є гострий інфаркт міокарда, що супроводжується розвитком ішемічного ушкодження та некрозу серцевого м'яза (*Ibanez B., 2018*). Незважаючи на наявність сучасних методів фармакологічного та інтервенційного лікування, проблема збереження життєздатності кардіоміоцитів і відновлення функціональної активності міокарда після ішемії залишається актуальною (*Timmis A., 2022*).

Пошкодження міокарда, зокрема після інфаркту, призводить до втрати функціонально активних кардіоміоцитів та формування рубцевої тканини. На відміну від печінки чи шкіри, серцевий м'яз має обмежений регенеративний потенціал, що значною мірою залежить від імунної відповіді (*Swirski F.K., 2012*). Оптимальна стратегія стимуляції регенерації міокарда полягає у тонкому регулюванні імунної відповіді: від швидкого усунення пошкоджених клітин до активації протизапальних механізмів та ангиогенезу (*Prabhu S.D., 2016*). Ключовим завданням сучасної імунології є створення терапій, які б не лише пригнічували запалення, але й спрямовували його у регенеративне русло. Імунна система виступає не лише «захисником», а й регулятором відновлення серця.

Таким чином, з імунологічної точки зору гострий коронарний синдром є не лише наслідком ішемії, а й результатом складної взаємодії клітин імунної системи, медіаторів запалення та молекул клітинного стресу. Розуміння цих патогенетичних ланок відкриває можливості для створення імуномодулювальних стратегій у терапії гострого коронарного синдрому та профілактики післяінфарктного ремоделювання серця (*Lindsey M.L., 2018, Swirski F.K., 2018*).

У фокусі експериментальної та клінічної кардіології опинилися клітинні технології та біологічно активні речовини, отримані з тканин серця. Зокрема, мезенхімальні стромальні клітини (МСК) привертають увагу завдяки своїм вираженим регенераторним, імуномодулювальним та кардіопротекторним властивостям (*Caplan A.I. 2017, Hodgkinson C.P., 2016*). Їх здатність впливати на процеси репарації та ремоделювання міокарда після ішемічного ушкодження відкриває перспективи для створення нових методів лікування серцево-судинних захворювань. Вивчення імунобіології стовбурових клітин і створення на їх основі нових підходів до регенерації серця залишається актуальною.

Водночас у науковому середовищі поступово формується консенсус щодо визначальної ролі паракринного механізму дії МСК у реалізації їх терапевтичного потенціалу. Це зумовлює необхідність розробки експериментальних підходів до отримання продуктів МСК та впровадження більш стандартизованих протоколів лікування.

Науковий інтерес становлять екстракти кріоконсервованих фрагментів серцевої тканини, які містять комплекс біологічно активних молекул, здатних

модулювати клітинні процеси та потенційно підсилювати відновлення функцій ураженого міокарда (Гальченко С.Є. 2004, Khavinson V.Kh. 2005). Дослідження показали, що екстракти кріоконсервованих фрагментів органів, які складається з широкого спектру факторів росту, цитокінів, хемокінів та регуляторних пептидів демонструє плюрипотентний ефект (Гальченко С.Є. 2004).

Численні дослідження переконливо доводять, що основні системи, які відповідають за підтримку гомеостазу та адекватну реакцію на різноманітні впливи (нервова, ендокринна, імунна), мають спільний механізм хімічної регуляції. В основі цього механізму лежить продукція та секреція цілої низки речовин пептидної природи. Такі молекули отримали загальну назву регуляторні пептиди (РП). Сьогодні не викликає сумніву, що РП відіграють провідну роль у підтримці гомеостазу шляхом визначення основних параметрів формування компенсційно-приспосувальних реакцій організму на стресорний вплив та порушення гомеостатичного балансу. І біологічна дія тканинних екстрактів пов'язується з наявністю в них РП.

Виходячи з результатів досліджень, було висунуто припущення про те, що комплексним пептидним біорегуляторам властива тканинспецифічність. Тобто, кожен комплекс пептидів здатний специфічно впливати на фізіологічний стан тканин, з яких він був виділений, при неспецифічному впливі на організм в цілому (Khavinson V.Kh., 2005). Характерною ознакою РП є наявність у більшості з них плеiotропності – здатності кожного пептиду впливати на декілька фізіологічних функцій.

Експериментальні дослідження свідчать, що екстракти кріоконсервованих фрагментів органів за своєю терапевтичною ефективністю не поступаються застосуванню МСК (Гальченко С.Є. 2024, Khavinson V.Kh., 2005). Використання таких екстрактів дозволяє мінімізувати ризики, пов'язані з безпекою введення живих клітин, а також має низку технологічних переваг, зокрема спрощує процеси виробництва, зберігання та створення готових препаратів (Khavinson V.Kh., 2005).

Дослідження препаратів, отриманих на основі пептидних комплексів з екстрактів органів, демонструють їх суттєві переваги над клітинними продуктами. По-перше, такі засоби характеризуються нижчим ризиком розвитку пухлин, аутоімунних реакцій та токсичних ефектів у порівнянні з клітинною терапією. По-друге, процеси їх виробництва, стерилізації та зберігання є менш складними, що робить їх більш привабливими для практичного застосування (Гальченко С.Є. 2020).

Таким чином, вивчення кардіопротекторного потенціалу мезенхімальних стромальних клітин та екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця в умовах експериментального некрозу міокарда є науково обґрунтованим і своєчасним. Це дослідження не лише поглибить розуміння механізмів клітинної, імунобіологічної та молекулярної кардіопротекції, але й може стати основою для розробки нових терапевтичних стратегій у лікуванні ішемічних уражень серця.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках відомчих науково-дослідних робіт (НДР) відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини (ІПКіК НАН) України: «Деструктивні та відновні процеси в тканинах *in vivo* після дії низьких температур та біологічно активних речовин» (шифр 2.2.6.113, номер державної реєстрації 0117U001049, термін виконання: 2017–2021 рр., керівник – в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України, к. мед. н., старший дослідник Чиж М.О.) та «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців» (шифр 2.2.6.147, номер державної реєстрації 0121U113328, термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України, к. мед. н., старший дослідник Чиж М.О.).

Мета роботи: експериментально обґрунтувати кардіопротекторний потенціал мезенхімальних стромальних клітин та екстрактів кріоконсервованих фрагментів серцевої тканини шляхом вивчення їхніх імуномодулювальних, репаративних та регенеративних механізмів дії для підвищення ефективності й безпеки терапії гострого коронарного синдрому.

Задля досягнення поставленої мети потребують вирішення наступні **завдання:**

1. Дослідити біотехнологічні та імунологічні механізми формування експериментального некрозу міокарда, порівняти електрофізіологічні, морфологічні та імунні особливості різних моделей (перев'язка ЛКА, кріодеструкція, адреналінова міокардіодистрофія) та з'ясувати ключові патогенетичні відмінності між ними.
2. Вивчити фізико-хімічні властивості альгінатних гідрогелів і визначити динаміку екстракції біоактивних пептидів *in vitro* та *in vivo*; оцінити швидкість біодеградації гідрогелю в тканинах та вплив екстрагованих пептидів на клітини імунної системи.
3. Оцінити кардіопротекторний ефект мезенхімальних стромальних клітин і кріоекстрактів серця поросят за даними електрофізіологічних досліджень у різних моделях гострої ішемії та некрозу міокарда, встановити їхній вплив на провідність, ритм та відновлення функціонального стану серця.
4. Дослідити морфофункціональні зміни та ремоделювання міокарда під впливом МСК і кріоекстрактів за даними ультразвукового дослідження, визначити взаємозв'язок між ехокардіографічними показниками, інтенсивністю запалення та балансом Treg/Th17.
5. Встановити антиоксидантні та метаболічні ефекти МСК і кріоекстрактів у моделях гострої ішемії та кріонекрозу міокарда; дослідити їхній вплив на показники оксидантно-антиоксидантної рівноваги, гематологічні та біохімічні параметри.
6. Проаналізувати модулювальний вплив кріоекстрактів серця на біоенергетичні, антиоксидантні та метаболічні процеси при адреналіновій

міокардіодистрофії, оцінити зміни глікогенолізу, лактатно-піруватного обміну та інтенсивності вільнорадикального окиснення.

7. Охарактеризувати морфологічні та ультраструктурні процеси деструкції й репарації кардіоміоцитів під впливом МСК і кріоекстрактів у моделях перев'язки ЛКА, кріодеструкції та адреналінового ушкодження; визначити їхній внесок у відновлення архітектоніки міокарда.
8. Провести імуногістохімічний аналіз для виявлення змін кількості CD68⁺ макрофагів, співвідношення M1/M2, інтенсивності апоптозу та аутоімунних ушкоджень (TUNEL, IgG-депозиції) з метою встановлення імунних механізмів кардіопротекторної дії МСК і кріоекстрактів.

Об'єкт дослідження – перебіг деструктивно-відновлювальних змін в міокарді на тлі експериментальної гострої ішемії та некротичного ушкодження серця.

Предмет дослідження – біологічні, імунні та регенеративні властивості мезенхімальних стромальних клітин і екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця поросят.

Методи дослідження. Задля вирішення завдань роботи розроблено комплексну програму дослідження, реалізація якої досягалась низкою методів:

1. **патофізіологічні** (метод моделювання патологічного процесу) – для відтворення уражень серця;
2. **біохімічні** – при дослідженні змін з боку крові та гомогенатів серця;
3. **імунологічні методи** – для визначення імунного статусу організму;
4. **ультразвукові методи** – для дослідження функціонального стану серця;
5. **патоморфологічні** – при дослідженні стану міокарду;
6. **імуногістохімічні** – при дослідженні запальної та апоптичної відповіді;
7. **статистичні методи** – для опрацювання отриманих даних та оцінки їх значущості (W-критерій Шапіро-Вілка, критерій Левена, t-критерій Ст'юдента, H-критерій Краскела Волеса).

Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що в дисертації вперше в Україні вирішено наукову проблему патогенетичного обґрунтування та комплексного дослідження ефективності використання клітинних безклітинних біологічних засобів для терапії гострого коронарного синдрому. Наукові положення, дослідження та результати, представлені у дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук на тему «Застосування низьких температур для гепатодеструкції і денервації печінкової артерії при цирозі печінки (експериментальне дослідження)», захищеній 15 вересня 2009 р. у спеціалізованій вченій раді Д 64.242.01 Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, не виносяться на захист у представленій докторській дисертації.

Наукову новизну дисертації визначають, зокрема, такі положення:

вперше:

- комплексно досліджено механізми кардіопротекторної, імуномодулювальної, антиоксидантної та метаболічної дії мезенхімальних стромальних клітин (МСК) та екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця поросят у трьох патогенетично різних моделях гострого ушкодження міокарда – перев'язки лівої коронарної артерії, локального кріонекрозу та адреналінової міокардіодистрофії. охарактеризовано біотехнологічні та імунологічні закономірності формування експериментального кріонекрозу міокарда, що дозволило виділити специфічні відмінності між моделями за електрофізіологічними, морфологічними та імунними реакціями.

- досліджено динаміку екстракції біоактивних пептидів з альгінатних гідрогелів *in vitro* та *in vivo* та встановлено взаємозв'язок між їх вивільненням і швидкістю біодеградації гідрогелю в тканинах, що дало можливість створити керовану систему локального транспорту біомолекул у міокард.

- продемонстровано, що екстракти кріоконсервованих фрагментів серця, імпрегновані в альгінатний гідрогель, відновлюють електрофізіологічну провідність, зменшують зону некрозу та модулюють запальну відповідь, а ефект зіставний з МСК, але реалізується через безклітинні механізми.

- показано диференційовані механізми дії МСК та кріоекстрактів: МСК переважно впливають на ремоделювання, імунний баланс (Treg/Th17), регуляцію макрофагальних популяцій та структурну репарацію міокарда, тоді як кріоекстракти – на метаболічну адаптацію, глікогеноліз, антиоксидантний захист, лактат-піруватний обмін та пригнічення NLRP3-активації через контроль ROS.

- встановлено морфологічні та ультраструктурні маркери репаративної дії МСК і кріоекстрактів, у тому числі зменшення апоптозу, IgG-депозитів і нормалізацію кількості CD68⁺ M1/M2 макрофагів у зоні ураження.

- доведено, що безклітинні кріоекстракти кріоконсервованої серцевої тканини можуть бути ефективною альтернативою МСК, забезпечуючи порівнянний кардіопротекторний ефект, але без етичних, імунологічних і регуляторних обмежень клітинної терапії.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що викладені в дисертаційному дослідженні положення мають виразну теоретико-прикладну спрямованість і можуть бути використані в:

- **науково-дослідній діяльності** – як підґрунтя для подальших поглиблених досліджень кардіопротекторних, метаболічних, антиоксидантних та імуномодулювальних ефектів мезенхімальних стромальних клітин і кріоекстрактів кріоконсервованих фрагментів серця.
- **практичній діяльності закладів охорони здоров'я** – для науково обґрунтованого розширення показань до медичного застосування кріоекстрактів кріоконсервованої серцевої тканини.
- **освітньому процесі** – як науково обґрунтована база для розширення відомостей про сучасні клітинні та безклітинні біотехнології, механізми кардіопротекції, імуномодуляції та регенерації міокарда.

Результати роботи впроваджено в освітню, наукову та практичну діяльність закладів вищої освіти, наукових установ, державних та комунальних некомерційних підприємств, підпорядкованих Міністерству охорони здоров'я України (МОЗ України), НАМН України та МОН України:

1. Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна МОН України (Акт впровадження від 04.10.2023 р.);
2. Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (Акт впровадження від 08.04.2025 р.);
3. Полтавський державний медичний університет МОЗ України (Акт впровадження від 04.12.2025 р.);
4. Тернопільський національний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (Акт впровадження від 12.11.2025 р.);
5. Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна МОН України (Акт впровадження від 22.10.2025 р.);
6. КНП «Міська поліклініка №10» Харківської міської ради (Акт впровадження від 25.10.2025 р.);
7. Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна МОН України (Акт впровадження від 15.12.2025 р.);
8. Сумський державний університет МОН України (Акт впровадження від 16.12.2025 р.).

Особистий внесок дисертанта. Дисертація є самостійним закінченим науковим дослідженням автора. Дисертантом визначено основний напрям, мету та завдання дослідження; складено план роботи та розроблені її основні теоретичні і практичні положення. Автором проведено аналіз вітчизняних та закордонних публікацій за напрямом дослідження. Здобувачем самостійно проведено статистичне опрацювання первинних даних за допомогою стандартних статистичних методів і викладено в матеріалах дисертації у вигляді таблиць та графіків. Самостійно написані розділи дисертації. Дисертант самостійно сформулював основні положення та висновки роботи. Підготовлено публікації за матеріалами дисертаційної роботи у періодичних фахових наукових виданнях. У роботах, опублікованих у співавторстві з науковцями з:

- Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (д.мед.н., проф. Сандомирський Б.П., д. біол. н., ст. н. с. Гальченко С.Є., к. біол. н., ст. н. с. Белочкіна І.В., к. біол. н. Слета І.В., к. мед. н., с. н. с. Ковальов Г.О., PhD Глоба В.Ю.);
- Інституту хімії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України (д.х.н., проф. Рошаль О.Д.);
- Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» (к.х.н. Татарець А.Л., к.х.н. Паценкер Л.Д.)
- Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України (д. мед. н., проф. Лядова Т.І., PhD, доц. Матвеєнко М.С., PhD, доц. Гладких Ф.В.);
- Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (д. мед. н., проф. Коморовський Р.Р.);

- Національної служби охорони здоров'я України (PhD Кошурба І.В.);
- закладів практичної охорони здоров'я (к. мед. н. Бизов В.В., к. мед. н. Бизов Д.В., к. мед. н. Бабаєва Г.Г., Шканд Т.В, Трофімова А.В., Карафуліді О.В.), особистий внесок здобувача є визначальним.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертаційного дослідження, теоретичні та практичні висновки та рекомендації були оприлюднені та доповідались на 30 вітчизняних та закордонних науково-практичних заходах (у тому числі 20 – у формі усної доповіді та публікації тез, 6 – у формі постерної доповіді та публікації тез та 4 – у формі опублікування у збірнику матеріалів):

1. World Conference on Regenerative Medicine, 2–4 November, 2011 **Leipzig**, Germany.
2. Frontiers in Cardiovascular Biology **London** 30th March – 1st April 2012 Second Congress of the ESC Council on Basic Cardiovascular Science.
3. 25th conf. Intern. Soc. For Medical Innovation and technology, ISMT 2013, **Baden-Baden**, Germany. Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies.
4. SLTB 2013. Soc. Low Temperature Biology. October 6–9, 2013. **Hannover**.
5. SLTB 2014. Soc. Low Temperature Biology. Freezing biological time: 50th Anniversary Celebration, Annual Scientific Conference & AGM 8th-10th October 2014, **London**.
6. XLII Annual ESAO Congress – 2–5 September 2015, **Leven**, Belgium.
7. The 14th Conference on Methods and Applications in Fluorescence MAF 14 **Würzburg**, Germany. 13–16 September 2015.
8. Dutch Peptide Symposium **Lelystad**, Netherlands. – 3 June 2016.
9. CRYO 2025, Annual Meeting of the Society for Cryobiology, July 22 – 25, 2025, **Hannover**, Germany
10. VII Міжнародна наукова конференція «Молодь та поступ біології». **м. Львів**, 5-8 квітня 2011 р., Україна
11. VII Міжнародна наукова конференція «Молодь та поступ біології». **м. Львів**, 5-8 квітня 2011 р., Україна
12. Conference of Young Scientists “Cold in Biology and Medicine 2011” May, 18–19th, 2011, **Kharkiv**, Ukraine.
13. X Міжнародна наукова конференція студентів та молодих науковців «Шевченківська весна», **м. Київ**, 19-23 березня 2012 р., Україна
14. 36th Annual Conference of Young Scientists ‘Cold in Biology and Medicine 2012. Current Problems in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology’ May, 22–24th, 2012, **Kharkiv**, Ukraine
15. Міждисциплінарна наукова конференція «Адаптаційні стратегії живих систем», **м. Новий Світ**, Крим, 11-16 червня 2012р., Україна
16. 37th Annual Conference of Young Scientists ‘Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology’ May, 20–21st, 2013, **Kharkiv**, Ukraine.

17. Міжнародна міждисциплінарна наукова конференція «Біологічно активні речовини та матеріали: фундаментальні та прикладні питання одержання та застосування» 27 травня – 01 червня 2013, м. **Новий Світ**, Україна
18. 39th Annual Conference of Young Scientists ‘Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology’ May 20–21, 2015, **Kharkiv**, Ukraine.
19. 40th Annual Conference of Young Scientists ‘Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology’ May 23–24, 2016, **Kharkiv**, Ukraine.
20. 41st Annual Conference of Young Scientists ‘Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology’ May 24–25, 2017, **Kharkiv**, Ukraine.
21. 42nd Annual Conference of Young Scientists ‘Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology’ May 23–24, 2018, **Kharkiv**, Ukraine.
22. Друга всеукраїнська науково-практичної конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» 10-12 жовтня 2018 р. м. **Дніпропетровськ**, Україна.
23. 44th Annual Conference of Young Scientists ‘Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology’ May 19, 2020, **Kharkiv**, Ukraine.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 72 наукові роботи, 32 статті, з яких 23 – у рецензованих фахових періодичних виданнях, включених до міжнародної наукометричної бази Scopus, та 9 статей – у рецензованих фахових періодичних виданнях України за спеціальністю «І2 Медицина» категорії Б та 30 тез (зокрема 10 – у збірниках закордонних конференцій та 20 – у збірниках тез вітчизняних науково-практичних заходів). Одноосібно опубліковано 6 праць у виданнях, включених до наукометричної бази Scopus.

Додатково наукові результати дисертації відображено у 11 наукових працях, серед яких 4 монографії та 7 патентів.

Структура та обсяг дисертації. Структура дисертації зумовлена її метою, задачами, об’єктом і предметом, а також логікою розкриття теми дослідження та викладенням його результатів. Робота складається із основної частини (вступу, восьми розділів, узагальнення, висновків та практичних рекомендацій), списку використаних джерел та додатків. Загальний обсяг дисертації становить 536 сторінок, з яких 441 сторінка основного тексту. Роботу ілюструють 125 рисунків та 115 таблиць. Список використаних джерел займає 36 сторінок та складається з 283 найменувань, з яких 195 – закордонні та 88 – вітчизняні публікації.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Дослідження проведено на 916 рандомбредних статевозрілих нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г, яких утримували у віварії Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяг з протоколу № 2 від 22 лютого 2016 р.; витяг з протоколу № 2 від 23 лютого 2021 р.).

Кріоконсервовані алогенні мезенхімальні стромальні клітини (МСК) вводили внутрішньовенно у велику підшкірну вену (*v. saphena magna*) через 1 годину після моделювання інфаркту міокарда у дозі $1,2 \times 10^6$ клітин. Методика виділення і фенотипування МСК плаценти щурів описана Г.М. Світінюю (Світіню Г.М., 2016).

У якості безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів використовували екстракт кріоконсервованих фрагментів серця поросят (ЕСцП) (Гальченко С.Є., 2004). Кінцева концентрація пептидів в екстракті складала 0,1 мг/мл. Екстракти серця поросят вводили внутрішньоочередно з розрахунку 50 мкг пептидів на 100 г маси тварини. У якості референс-препаратів обрано «Кордарон» (10 мг/кг, в/м; ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна) та «Метапролол» по (10 мг/кг, в/м; ТОВ «Артеріум», Україна).

Дослідження МСК та ЕСцП проведено на трьох моделях гострої ішемії та некрозу міокарда у лабораторних щурів.

- (1) Перев'язка лівої коронарної артерії (Бабаєва Г.Г., 2011);
- (2) Кріогенний некроз міокарда (Чиж М.О., 2010);
- (3) Адреналінова міокардіодистрофія (Маркова О.О., 1998).



А

В

С

Рис. 1. Моделювання ішемії / некрозу міокарда у щура. А – накладання провізорних швів, синій маркер – розтин передньої грудної стінки; В – кріодеструкція серця; С – Перев'язка *a.coronalis sinistrae*.

Дослідження біотехнологічних принципів та імунологічних механізмів формування експериментального некрозу міокарда проведені на 175 щурах, рандомізованих на 5 груп.

I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), яким не проводили жодних хірургічних маніпуляцій.

II – щури, яким проводили перев'язку коронарної артерії (n=42);

III (підгрупа А) – щури, яким проводили кріовплив на серце протягом 15 с (n=42);

III (підгрупа Б) – щури, яким проводили кріовплив на серце протягом 30 с (n=42);

IV – щури, яким вводили токсичні дози адреналіну (n=42).

Електрокардіографічні дослідження (ЕКГ) на щурах проводили в трьох стандартних (I, II, III) та трьох додаткових (avR, avL, avF) відведеннях на апаратно-програмному комплексі «Полі-Спектр/8В» («Полі-Спектр», Україна) (Чиж М.О., 2019).

Прижиттєву мікроскопію серця виконували за допомогою контактного мікроскопа ЛЮМАМ К-1 («ЛОМО») в режимі люмінесценції після внутрішньовенного введення 2% р-ну флуоресцеїну натрію (ураніну) в дозі 1,0 мл (Чернух О.М., 1975).

Морфологічні дослідження серця проводили по гістологічним зрізах методом світлової мікроскопії (Волкова О.В., 1982). Імуногістохімічні реакції визначали непрямим імунопероксидазним методом з системою візуалізації ДАКО EnVision (Данія) визначали експресію p53 в ядрах кардіоміоцитів.

Динаміку рівня цитокінового профілю (IL-1 β , IL-6, TNF- α у сироватці крові щурів (пг/мл) визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА). Концентрацію NLRP3 у сироватці визначали за допомогою ІФА.

Дослідження динаміки екстракції поліпептидів із альгінатних гідрогелів і вивчення швидкості біодеградації альгінатних імплантатів в міокарді проведені на 160 щурах.

Вивчення динаміки екстракції поліпептидів *in vitro* проведено на альгінаті натрію. В залежності від масової долі досліджували молекулярну та конвективну дифузію. Фізико-хімічні властивості імплантату із альгінатного гідрогелю та ефективність масопереносу пептидів досліджували *in vivo* через 5, 10, 15 та 25 годин у м'язах стегна та серцевому м'язі до 20 доби. Для оцінки реологічних властивостей і локалізації альгінатного гідрогелю в м'язовій тканині використовували чутливі та нечутливі до в'язкості флуоресцентні барвники Seta-470, Seta-560, Seta-650.

Для дослідження молекулярно-масового розподілу пептидів у серцевій цитоплазматичній фракції використовували метод високоефективної гелпроникної хроматографії. У дослідженнях використовували флуоресцентні зонди К-35 і Е-176, синтезовані в ДНУ «НТК Інститут монокристалів» НАН України (Харків). Визначення імуномодулюючих властивостей екстрактів серця поросят проводили на макрофагах лінії RAW 264.7. Для оцінювання імуномодулюючої активності екстрагованих пептидів серця поросят було проведено дослідження *in vitro* з використанням культури Т-лімфоцитів. Клітини інкубували з різними концентраціями екстрактів (25, 50 та 100 мкг/мл) упродовж 48 годин.

Кардіопротекторну активність кріоконсервованих мезенхімальних стромальних клітин та екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця поросят в умовах експериментальної гострої ішемії та некрозу серця

проводили за даними електрофізіологічного дослідження. Для вивчення контурного аналізу ЕКГ та дослідження варіабельності серцевого ритму використовували пристрій (вага) та розроблену телеметричну систему (Чиж М.О., 2019; Антоненко Є.О., 2020). При дослідженні впливу МСК на моделі ішемії / некрозу міокарда піддослідні тварини були розподілені на групи:

I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), яким не проводили жодних хірургічних маніпуляцій;

II – щури, яким проводили перев'язку коронарної артерії (n=56);

III – щури, яким проводили перев'язку коронарної артерії та вводили МСК (n=56);

При дослідженні альгінатного гідрогелю, насиченого ЕСцП після кріовпливу на серце щури були розподілені наступним чином:

I – щури, яким проводили кріовплив на серце протягом 30с (n=56);

II – щури, яким проводили кріовплив на серце протягом 30с та вводили альгінат натрію в серцеву тканину (n=56);

III – щури, яким проводили кріовплив на серце протягом 30с та вводили «Метапролол» (n=56);

IV – щури, яким проводили кріовплив на серце протягом 30с та вводили в серцеву тканину альгінат натрію, насиченого екстрактом серця поросят (n=56);

V – (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), яким не проводили жодних хірургічних маніпуляцій;

Окремою групою були щури, яким вводили альгінат натрію в серцеву тканину (n=56).

При введенні ЕСцП на тлі адреналінової міокардіодистрофії щури були розподілені по групам:

I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), яким не проводили жодних хірургічних маніпуляцій;

II – щури, яким вводили токсичні дози адреналіну (n=56);

III – щури, яким вводили токсичні дози адреналіну та «Кордарон» (n=56).

IV – щури, яким вводили токсичні дози адреналіну та екстракт серця поросят (n=56).

Дослідження впливу МСК і ЕСцП на морфо-функціональні зміни серця за умов гострої ішемії та некрозу міокарда проводили по ультразвуковій оцінці, яку вивчали на ультразвуковому ехотомоскопі «Сономед 500» («Спектрмед» Україна) з відповідним програмним забезпеченням. Дослідження серця проводили в В- і М-режимі з використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5МГц. Вивчали об'ємно-швидкісні характеристики, показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночку (ЛШ) та кількісні показники доплерографії висхідного відділу аорти в ВD-режимі з ефектом Доплера.

При дослідженні імунних механізмів ремоделювання серця, а саме, проведення зв'язку ехокардіографічних змін із інтенсивністю запалення вивчали динаміку рівня цитокинового профілю (IL-1 β , IL-6, TNF- α), рівня TGF- β та NLRP3 у сироватці крові. Для оцінки рівня лімфоцитів Treg та визначення Th17 використовували метод проточної цитометрії.

Комплексна програма біохімічних досліджень кардіотропної дії МСК та ЕСцП при ішемії / некрозі міокарда у щурів виглядала наступним чином:

Таблиця 1

Біохімічні показники сироватки крові та гомогенату тканин серця

Об'єкт дослід.	Сироватка крові	Гомогенат тканин серця
вільнорадикальні процеси	МДА (нмоль/мл)	ТБК-РП (мкмоль/г тк.) ДК (мкмоль/г тканини)
антиоксидантна система (АОС)	СОД (ум. од./л) Каталаза (мкат/г н)	ГПО (мкмоль/хв/мг протеїну); G-SH (ммоль/кг)
енергетичний обмін		АТФ; АДФ; АМФ (мкмоль/г сухої тканини); енергетичний заряд серця
вуглеводний обмін	ЛДГ (мккат/л)	Лактат; піруват (мкмоль/г сухої тканини); глікоген (мг/г сухої тканини); Г-6-Ф (мкмоль/г)
цитолітичні процеси	АлАТ, АсАТ (мкмоль/год / мл)	
запальний процес	С-реакт. білок (мг/л)	

Морфологічну характеристику впливу МСК та ЕСцП на деструктивно-відновлювальні процеси кардіоміоцитів при гострій ішемії серця та некрозі міокарда проводили по гістологічним зрізах методом світлової мікроскопії (Волкова О.В., 1982). Морфологічне дослідження та мікрофотографування гістологічних зрізів проводили з використанням мікроскопа «Granum R 4003» і камери «eTREK DCM 510». Для цифрової обробки та аналізу зображень застосовували програмне забезпечення AxioVision Rel. 4.8 («Carl Zeiss», Німеччина) та Bio Vision 4.0 («BioVision Technologies», USA).

Динаміку ультраструктурних змін міокарда під впливом введення МСК на моделі перев'язки ЛКА вивчали за допомогою електронного мікроскопа «ПЕМ-125К» за прискорюючою напругою 75 кВ, забезпеченого системою зйомки і аналізу зображення «САИ-01А» (АТ «SELMИ», Україна) з використанням ССD-камери «DX-2» і пакету програм фірми «Карра» (Німеччина). Морфометричний аналіз кардіоміоцитів (питомий об'єм мітохондрій в кардіоміоциті, середня площа мітохондрій і кількість крист в них) проводили, використовуючи програму «BioVision 4.0».

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою прикладної програми Statistica 10.0 (StatSoft Inc. USA) для Windows. Розподіл оцінювали за критерієм Шапіро-Вілка ($n < 50$), однорідність дисперсій – за критерієм Левена. Для визначення значущості відмінностей використовували параметричні або непараметричні методи залежно від розподілу. При нормальному розподілі – t-критерій Ст'юдента, при ненормальному – Н-критерій Краскела-Волліса. Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді “ $M \pm m$ ” ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного. При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді $Me [LQ; UQ]$, де Me – медіана, $[LQ; UQ]$ – верхня межа нижнього (першого) квантиля (lower Quartile – LQ) та нижня межа верхнього (третього) квантиля (upper Quartile – UQ).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що **модель перев'язки лівої коронарної артерії** відтворює класичний ішемічний інфаркт міокарда з розвитком глибоких порушень мікроциркуляції, масивного трансмурального некрозу і типовими ЕКГ-ознаками (патологічний зубець Q, елевация ST та інверсія T). Для цієї моделі характерні максимальні прояви дисциркуляторних змін, масивна нейтрофільно-макрофагальна інфільтрація та повільна репаративна регенерація, що завершувалася формуванням зрілого сполучнотканинного рубця на 30-ту добу.

Кріогенна модель некрозу міокарда характеризується чітко контрольованою локалізацією і глибиною ушкодження при відсутності ішемічної фази. Кріовплив тривалістю 30 с викликав трансмуральний некроз. У зоні кріонекрозу спостерігалася швидка поява запальної інфільтрації з переважанням нейтрофілів на 1–3 добу, активним залученням макрофагів до 7-ї доби та раннім формуванням грануляційної тканини до 14-ї доби. Концентрації IL-1 β , IL-6 та TNF- α підвищувалися в 3,5–4,2 раза порівняно з контролем у перші 1–3 доби, проте швидше нормалізувалися, що свідчить про контрольований характер запальної реакції. Підвищення TGF- β на 7–14-ту добу в 2,5 раза відносно базового рівня вказувало на активацію фіброгенезу й перебіг репаративних процесів. Модель забезпечила найвищу стандартизованість пошкодження при мінімальній летальності (0 %) з урахуванням компетентності експериментатора та є перспективною для біотехнологічних досліджень, тестування кардіопротекторів і клітинної терапії (рис. 2).

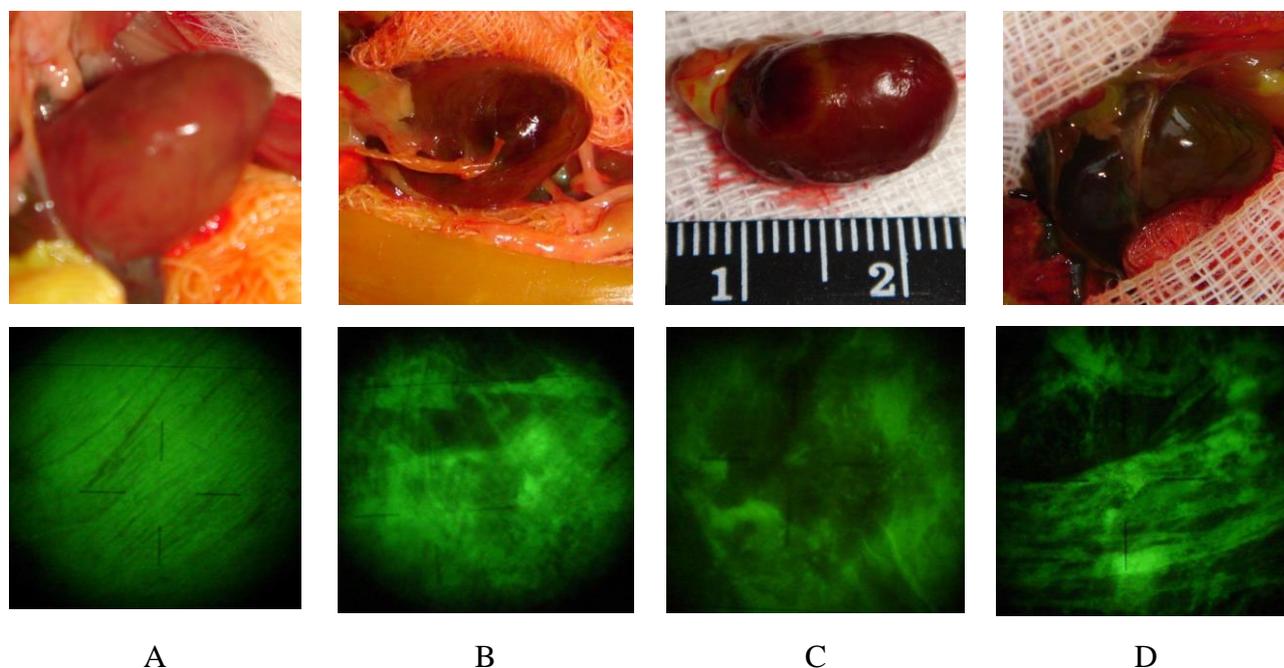


Рис. 2. Біомікроскопічна картина гемоциркуляторного русла серця через 1 годину після втручань. А – норма; В – Перев'язка *a.coronalis sinistrae*; С – Кріодеструкція серця 30 с; D – Введення токсичних доз адреналіна. Верхній ряд фото – макроскопічна картина серця після різних втручаннях. Нижній ряд – біомікроскопічна картина гемоциркуляторного русла серця з боку епікарду, крім D – з боку ендокарду. $\times 70$. Барвник: флуоресцеїн натрію.

Модель адреналінової міокардіодистрофії відтворює некротичні зміни токсичного генезу, обумовлені гіперкатехоламінемією, вазоспазмом і оксидативним стресом. У перші години експерименту відзначено різкий спазм коронарних артерій і капілярів із подальшим розвитком дифузного міжм'язового некрозу, переважно в субендокардіальних зонах.

Імунна відповідь мала асептичний характер із переважанням TNF- α (зростання у 3,9 раза), помірним підвищенням IL-1 β (у 2,7 раза) та вираженим зростанням IL-6 (у 4,5 раза) – маркера системної стрес-реакції. Підвищення рівня TGF- β на 14–30-ту добу відображало посилення фіброзоутворення, що завершувалося розвитком дифузного кардіосклерозу.

Порівняльний аналіз трьох моделей виглядав наступним чином (табл. 2).

Таблиця 2

Особливості моделей та їх порівняльна характеристика

За ступенем імунної активації (IL-1β, TNF-α, IL-6, NLRP3)
перев'язка ЛКА > адреналінова міокардіодистрофія > кріонекроз
за контрольованістю зони ураження та відтворюваністю результатів
кріонекроз > адреналінова модель > перев'язка ЛКА
за репаративною здатністю міокарда
кріонекроз \approx адреналінова модель > ішемічна модель, де процес рубцювання триваліший

У всіх моделях некрозу міокарда **спостерігали послідовну зміну фаз:** цитодеструкція → асептичне запалення → грануляційна тканина → фіброзний рубець.

При проведенні експериментальних досліджень **по використанню альгінатного гелю для імплантації в серцевий м'яз** з метою запобігання розриву серця, встановлено, що альгінати виявилися перспективною полімерною основою для створення біосумісних і біодеградованих імплантатів завдяки їх природному походженню, нетоксичності, високій біоадгезії та здатності утворювати стабільні гелі без додаткових структуроутворювачів.

Встановлено, що механізм екстракції поліпептидів із альгінатних гідрогелів залежить від концентрації альгінату натрію. Зі збільшенням вмісту полімеру відбувається перехід від конвективного механізму масоперенесення до молекулярної дифузії, що дозволяє регулювати швидкість вивільнення біологічно активних речовин.

In vitro-дослідження показали, що при концентрації альгінату 7,5% мас. протягом семи стадій екстракції (\approx 18 хв) з гелю виділяється понад 98% поліпептидів, що свідчить про високу ефективність масопереносу та прогнозовану кінетику вивільнення активних компонентів. *In vivo*-досліди підтвердили складність масопереносу у біологічних системах: окрім вивільнення поліпептидів із гелю, спостерігалася зворотна дифузія білків із навколишніх тканин у гель. Це забезпечує пролонговану дію імплантату та взаємну регуляцію концентрацій біоактивних речовин у зоні ураження.

Метод флуоресцентного зондування за допомогою чутливих та нечутливих до в'язкості барвників Seta-470, Seta-560 та Seta-650 довів свою ефективність для моніторингу біодеградації гідрогелю *in vivo*. Період напіврозпаду ($\tau_{1/2}$) щільного альгінатного гідрогелю становить близько 4 днів у м'язовій тканині стегна та 6–8 днів у міокарді щурів. Клінічна значущість дослідження полягає в тому, що тривалість присутності щільного альгінатного гідрогелю в міокарді (≈ 7 днів) достатня для запобігання розвитку аневризми або розриву стінки лівого шлуночка у ранній постінфарктний період (рис. 3).

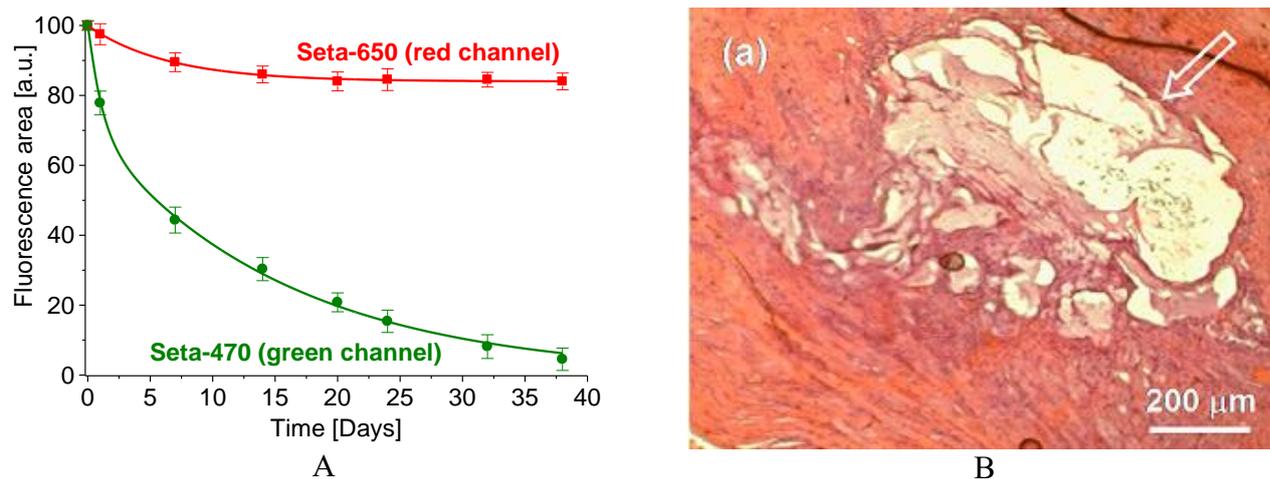


Рис. 3. Біодеградація гідрогелю *in vivo*. А – Залежність розмірів зон флуоресценції (локалізації) альгінатів з барвниками Seta-470-Seta-650-Alg, імплантованих у міокард щура від часу знаходження *in vivo*; В – Мікрофотографія зрізу міокарда щура в області ін'єкції альгінату через 1 годину після введення. Гематоксилін та еозин. $\times 200$.

Загалом, результати дослідження підтверджують, що альгінатні гідрогелі можуть ефективно поєднувати механічну функцію імплантату та терапевтичну дію біологічно активних речовин, що робить їх перспективною платформою для створення біосумісних, контрольовано деградуючих і лікувально активних імплантатів.

Екстракт кріоконсервованих фрагментів серця поросят (ЕСцП) поросят характеризується переважанням низькомолекулярних пептидів, що зумовлює його високу біоактивність і потенціал для застосування у регенеративній медицині.

Моделювання інфаркту міокарда (ІМ) супроводжується вираженими змінами у пептидному складі сироватки крові, що відображає фазну динаміку патологічного процесу. Уже через 1 добу після індукції ІМ спостерігається значне зниження вмісту високомолекулярних пептидів (>10 кДа) та поява численних низькомолекулярних фракцій (м.м. 290–527 Да), що вказує на активацію протеолітичних процесів і розвиток пептидного ендотоксикозу. Поступове відновлення молекулярно-масового профілю пептидів у строки 14–30 діб після ІМ відображає перехід від гострої запальної реакції до стадії репарації та формування рубцевої тканини. Тому, молекулярно-масовий розподіл пептидів може розглядатися як чутливий імунобіохімічний маркер

перебігу інфаркту міокарда, що відображає баланс між протеолізмом, ендотоксикозом і процесами відновлення тканин.

Виявлені зміни мають імунобіологічне значення, оскільки низькомолекулярні пептиди здатні модулювати активність клітин вродженого імунітету, впливаючи на експресію NLRP3 та вивільнення прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, TNF- α . Екстракти серця поросят також стимулюють секрецію IL-2 та IFN- γ Т-лімфоцитами *in vitro* у дозозалежний спосіб, причому найвищі рівні спостерігаються при концентрації 100 мкг/мл, що вказує на активацію Т-хелперних клітин типу 1 (Th1).

З огляду на встановлену біологічну активність, пептидні комплекси серцевого походження можуть розглядатися як перспективні природні імуномодулятори для подальших *in vitro* та *in vivo* досліджень у напрямку створення нових біотерапевтичних засобів регенеративної та імунної медицини.

За результатами контурного аналізу електрокардіограм тварин встановлено, що електрофізіологічні показники серця повністю відображали морфо-функціональний стан серцевого м'яза та протягом всього терміну спостереження вказували на зміну фаз розвитку експериментального інфаркту міокарда і процеси ремоделювання серця.

Слід зазначити, що за даними ЕКГ у тварин контрольної групи *після перев'язки ЛКА* до кінця строку спостереження не відбувалося відновлення електрофізіологічних показників. До 30 доби у тварин цієї групи в I і avL відведеннях зберігалися ознаки субендокардіального пошкодження і субепікардіальної ішемії серцевого м'яза. У двох тварин до 30-ї доби зберігалися ознаки трансмурального некрозу серцевого м'яза з наявністю Q та QS зубців (табл. 3).

Таблиця 3

Величина (амплітуда (мВ)) і тривалість (мс) зубців avL та avF після моделювання некрозу міокарда на 14 добу

Групи	Від- ведення	Q, мВ	Q, мс	n с зубцем Q / n загальне
Норма	avL	-	-	0/10
ІМ (Контроль)		-0,09 \pm 0,03	18,2 \pm 1,4	2/15*
ІМ + МСК		-0,19	18,0	1/15*,**
Кріодеструкція серця (Контроль)		-0,12 \pm 0,03*	23,0 \pm 2,5*	10/15*
Кріодеструкція серця + Метапролол		-0,05 \pm 0,01*	20,7 \pm 3,4	8/15**
Кріодеструкція серця + АГІ +ЕсцП		-0,02 \pm 0,01*	11,2 \pm 2,2	5/15**
АМД (Контроль)	avF	-0,10 \pm 0,03*	22,5 \pm 1,15*	2/9*
АМД + Кордарон		-	-	0/15
АМД +ЕсцП		-	-	0/15

Примітки: * – статистично значимо, відносно групи норми, p<0,05;
** – статистично значимо, відносно групи відповідного контролю, p<0,05.

У тварин групи ІМ + МСК на 14 добу експерименту реєстрували електрокардіографічні показники максимально наближені до показників норми. Однак в І і avL відведеннях реєстрували депресію сегмента ST і зубця Т, що підтверджувало субендокардіальне пошкодження і ішемію серцевого м'яза передньо-бічних відділів серця. На стадії рубцювання у тварин цієї групи достовірних відмінностей в електрокардіографічних показниках від попереднього терміну спостереження виявлено не було.

Локальна кріодеструкція серця спричиняла електрокардіографічні зміни, що вказували на розвиток некрозу міокарда ЛШ саме в тих топографічних ділянках, де був розміщений кріоаплікатор. Кріодеструкція серця приводить до первинного кріонекрозу міокарда безпосередньо під кріоаплікатором, тоді як в периферичній зоні відбуваються процеси вторинного некрозу внаслідок закупорки (тромбування) мікросудин серцевого м'яза. Тобто, при кріодеструкції серця є відсутньою ішемічна стадія, яка характерна для «класичного» інфаркту міокарда на тлі атеросклеротичного процесу вінцевих артерій. Ступінь пошкоджень після кріодії протягом 30 с веде до появи більш поширених і глибоких деструктивних вогнищ у серцевому м'язі, що визначається появою трансмурального некрозу міокарда. Кількість тварин контрольної групи, у яких фіксували патологічний зубець Q та QS дорівнювала 5, що складало 33% від загальної кількості.

В групі з використанням альгінатного імплантата, насиченого ЕСцП, на кардіограмах реєстрували відповідні зміни, які свідчили про кардіопротекторну дію досліджуваного об'єкта. Представляється вірогідним, що комплекс «альгінатний гідрогель + ЕСцП» сприяв відновленню паранекротичної зони навколо кріодеструкції саме завдяки вивільненню пептидних комплексів із альгінатного імплантата. Ймовірно, терапевтичний ефект ЕСцП полягає в зниженні активності загального асептичного запалення міокарда, ангіогенезі і, як наслідок, нормалізації кровопостачання пошкоджених тканин, активації репаративної регенерації збережених кардіоміоцитів шляхом їх гіпертрофії.

Модель адреналін-індукованої міокардіодистрофії у щурів супроводжувалася розвитком виражених електрокардіографічних змін, що відображали порушення автоматизму, провідності та реполяризаційних процесів у міокарді. Введення ЕСцП забезпечувало виражене відновлення показників, починаючи з 7 доби експерименту. У порівнянні з контрольною групою, у тварин, що отримували ЕСцП, відзначалося зниження ЧСС, подовження інтервалів R–R, стабілізація сегмента ST та зменшення амплітуди патологічних зубців Q. На 28 добу досліду у тварин, які отримували ЕСцП, відбувалася майже повна їх нормалізація: частота серцевих скорочень наближалася до контрольних значень, інтервал QT скорочувався до фізіологічних меж, а електрична вісь серця поверталась до нормального положення. Це свідчить про відновлення електричної стабільності та функціональної цілісності міокарда (табл. 4).

У всіх моделях відзначали типовий каскад змін ЕКГ, що відображає послідовність: гостре ушкодження → рання електрична дестабілізація → нормалізація провідності → стабілізація комплексу QRS та інтервалу QT.

Таблиця 4

Порівняльний аналіз ефектів МСК та ЕСцП за результатами контурного аналізу у трьох моделях ушкодження міокарда

За впливом на електрофізіологічні показники (R, Q, QT, ЧСС)
(Кріокардіодеструкція + ЕСцП) → найшвидше відновлення провідності, зникнення зубця Q, максимальне підвищення зубця R;
(Перев'язка ЛКА + МСК) → зменшення частоти зубця Q та прискорення нормалізації комплексу QRST;
(Адреналінова міокардіодистрофія + ЕСцП) → стабілізація інтервалу QT і ЧСС, вирівнювання сегменту ST у підгостру фазу.
За інтенсивністю електричних розладів на ранніх етапах
Перев'язка ЛКА > кріокардіодеструкція > адреналінова міокардіодистрофія
За чутливістю до терапевтичних впливів
МСК найбільш ефективні при ішемічній моделі (перев'язка ЛКА), де зменшують вираженість некрозу та допомагають нормалізувати ЕКГ.
ЕСцП демонструють найкращий ефект при кріонекрозі та адреналіновій моделі – швидке відновлення R та зменшення частоти зубця Q
За швидкістю електрофізіологічної репарації
(Кріонекроз + ЕСцП) > (адреналінова модель + ЕСцП) > (Перев'язка ЛКА + МСК)

Таким чином, отримані результати підтверджують, що ЕСцП чинять виражений кардіопротекторний, антиаритмічний і адаптогенний ефекти, сприяючи нормалізації електричної активності міокарда.

При аналізі ехокардіографічних змін та імунологічних показників встановлено, що у всіх експериментальних моделях ушкодження міокарда (ішемічній, кріодеструктивній, адреналіновій) спостерігався виражений імунний дисбаланс, що проявлявся зниженням частки Treg-лімфоцитів і підвищенням рівня Th17-клітин. Це зумовлювало істотне збільшення співвідношення Th17/Treg, яке прямо корелювало зі зниженням фракції викиду лівого шлуночку (табл. 5).

Таблиця 5

Об'ємно-швидкісні характеристики та показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночку щурів на 7-у добу після моделювання некрозу міокарда (M±m)

Групи	УО, мл	ФВ, %	ФС, %	МЛШ, г
Інтактні тварини	0,37±0,03	71,8±1,2	36,16±1,0	0,81±0,02
Перев'язка ЛКА (К)	0,29±0,03 ¹	46,04±1,74 ¹	19,86±1,84 ¹	0,85±0,02 ¹
Перев'язка ЛКА +МСК	0,66±0,07 ^{1,2}	54,81±2,26 ²	25,08±1,3 ^{1,2}	1,07±0,05 ^{1,2}
Кріонекроз (К)	0,62±0,04 ¹	53,5±1,77 ¹	23,52±1,92 ¹	1,20±0,02 ¹
Кріонекроз+Метапролол	0,59±0,07 ¹	55,23±3,94	25,3±1,3 ¹	1,22±0,05 ¹
Кріонекроз+АПІ+ЕСцП	0,56±0,02 ^{1,2}	54,93±2,27	24,03±1,2 ¹	1,17±0,05 ¹
Адреналін (К)	0,79±0,08 ¹	54,1±1,1 ¹	25,02±0,97 ¹	0,98±0,02 ¹
Адреналін+Кордарон	0,74±0,04 ¹	54,6±1,2 ¹	24,9±0,06 ¹	1,03±0,02 ¹
Адреналін+ЕСцП	0,93±0,11 ¹	59,5±1,2 ^{1,2}	28,36±0,93 ^{1,2}	1,02±0,03

Примітки: Відмінності статистично достовірні (p < 0,05): 1 – в порівнянні з інтактними тваринами; 2 – в порівнянні з відповідною контрольною групою. УО – ударний об'єм; ФВ – фракція викиду; ФС – фракція скорочення; МЛШ – маса лівого шлуночку.

У щурів із інфарктом міокарда частка Treg знижувалася вдвічі (до $4,7 \pm 0,3$ %), тоді як Th17 зростала більш ніж удвічі (до $6,1 \pm 0,3$ %), що супроводжувалося падінням фракції викиду до $50,95 \pm 1,92$ %. Подібна тенденція відмічалася й у моделях крионекрозу та адреналінового ураження.

УЗД-дані підтверджують, що введення алогенних МСК позитивно впливає на перебіг постінфарктного ремоделювання серця, зменшуючи прояви дилатації, сприяючи збереженню скоротливої здатності міокарда та підтримці адекватної гемодинаміки.

Застосування МСК сприяло відновленню імунного балансу – підвищенню Treg, зниженню Th17 і нормалізації співвідношення Th17/Treg ($0,62 \pm 0,05$), що супроводжувалося зростанням ФВ до $57,45 \pm 2,55$ %.

У моделі криодеструкції комбінація альгінатного гідрогеля (АГІ) з екстрактом серцево-цитопротекторного препарату (ЕСцП) виявила найкращий ефект: співвідношення Th17/Treg нормалізувалося ($0,50 \pm 0,04$), а ФВ залишалася стабільною ($54,9 \pm 2,27$ %).

Таким чином, біополімерна система АГІ+ЕСцП створила сприятливі умови для репарації пошкодженого міокарда, забезпечуючи локальне надходження біоактивних молекул, що стимулюють регенерацію та обмежують постішемичне ремоделювання. Внаслідок цього відзначалося покращення скоротливої здатності серця, зменшення дилатації шлуночка та відновлення гемодинамічної ефективності.

При адреналіновому ураженні введення кордарону частково нормалізувало імунний баланс, тоді як ЕСцП забезпечував повне відновлення показників Treg/Th17 ($0,41 \pm 0,03$) та фракції викиду ($64,7 \pm 0,52$ %), що практично відповідало нормі.

Відносно відновлення об'ємно-швидкісних характеристик та показників скоротливої функції лівого шлуночка, яке відбувалося на 28-му добу експерименту, ймовірно, зумовлено завершенням активного запального процесу, заміщенням уражених кардіоміоцитів сполучною тканиною, репаративною регенерацією кардіоміоцитів, що залишилися, та адаптацією серцевого м'яза до нових умов гемодинаміки.

Отримані результати підтверджують наявність тісного зв'язку між імунорегуляторним дисбалансом (Th17/Treg) та порушенням систолічної функції серця. Зростання частки Th17 і зниження Treg асоціюються з пригніченням скоротливості міокарда, тоді як відновлення їхнього балансу – із покращенням насосної функції серця. Найбільш ефективним засобом у відновленні балансу Treg/Th17 і нормалізації фракції викиду виявився ЕСцП, що свідчить про його виражену імунокоригуючу та кардіопротекторну дію.

Досліджуючи кардіопротекторний ефект МСК на моделі перев'язки ЛКА за показниками антиоксидантної системи встановлено, що перев'язка *a. coronalis sinistrae* призводить до розвитку вираженого оксидативного стресу, що проявляється значним зростанням показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

МСК сприяюли відновленню ферментативної ланки антиоксидантної системи. Порівняно з контрольною групою: активність каталази у сироватці підвищувалася на 20–25 % уже на 7 добу, на 14 добу досягала значень, близьких до норми, на 28 добу – повністю нормалізувалася; у міокарді активність каталази на 28 добу була на 35–40 % вищою, ніж у контролі.

Аналогічну динаміку демонструвала активність СОД: у сироватці вона зростала на 25–30 % на 7 добу та перевищувала норму на 10–15 % на 28 добу; у міокарді – зростання на 40–50 % відносно контролю на 28 добу.

Антизапальний ефект МСК підтверджувався прискореним зниженням рівня С-реактивного білка (СРБ). Це свідчить про суттєве зниження системної запальної реакції під впливом МСК.

Моделювання кріонекрозу міокарда супроводжується різко вираженим резорбційно-некротичним синдромом, що проявлялось значним зростанням маркерів цитолізу вже на 1 добу спостереження. Активність ЛДГ у контролі зростала у 3 рази відносно норми. Використання альгінатного гідрогелю, особливо насиченого ЕСцП, прискорювало нормалізації активності ЛДГ. Повна нормалізація активності амінотрансфераз у всіх групах спостерігалася до 14–28 доби, однак у тварин, що отримували лікувальні втручання, показники наближались до норми раніше на 7–10 діб, ніж у контрольних тварин.

При дослідженні показників лактатно-піруватного обміну в міокарді *при адреналіновому ушкодженні* встановлено, що надмірне введення адреналіну викликає глибокі метаболічні порушення у міокарді, що проявлялось зростанням вмісту лактату, зниженням рівня пірувату та значним підвищенням співвідношення лактат/піруват. Нормалізація рівня лактату та відновлення пірувату дозволяє припустити, що кріоекстракт впливає на мітохондріальний метаболізм, активуючи аеробне окислення субстратів. Таким чином, ЕСцП активує антиоксидантну дію – зниження активності вільнорадикальних процесів, які блокують ферментні системи, підтримує мембраностабілізуючу функцію – захист мітохондріальних мембран і збереження потенціалу внутрішньої мембрани.

Виражений позитивний вплив ЕСцП демонстрував і на регуляцію енергетичного обміну в міокарді щурів при АМД. Отримані результати свідчать про те, що ЕСП чинить багатофакторний вплив на енергетичний гомеостаз міокарда у моделі АМД. Спостережене підвищення рівнів АТФ при одночасному зниженні концентрацій АДФ і АМФ на тлі використання ЕСцП може свідчити не просто про компенсацію дефіциту енергії, а про більш глибоку активацію систем ресинтезу макроергів. Цей ефект реалізувався через підвищення ефективності окисного фосфорилування та збереження цілісності мітохондріальних мембран, що в умовах стресу має принципове значення.

При оцінці показників вільнорадикального окиснення на тлі моделювання АМД спостерігалася істотне зростання рівнів ТБК-активних продуктів, що достовірно свідчить про активацію процесів ліпопероксидації, характерних для оксидативного ушкодження кардіоміоцитів. Зниження рівня окислювальних маркерів у групі ЕСцП загалом не поступалося, а подекуди навіть перевищувало ефективність терапії кордароном.

При дослідженні ендогенної антиоксидантної системи отримані нами результати демонструють, що застосування ЕСцП і кордарону суттєво впливає на ключові ферменти антиоксидантного захисту, такі як СОД, каталаза, глутатіонпероксидази (ГПО) та рівень глутатіону (G-SH) в умовах експериментальної АМД.

При дослідженні глікогенолізу встановлено, що за умов АМД спостерігалися виражені порушення вуглеводного обміну, що проявлялися, істотним зниженням рівня глікогену в міокарді. Така динаміка є характерною для станів, які супроводжуються розвитком гіперкатехоламінемії, порушенням автономної регуляції та активацією стрес-індукованого метаболічного дисбалансу, що притаманно як токсичним ураженням серцевого м'яза.

Отримані результати свідчать, що рівень глікогену у тварин, яким вводили ЕСцП, залишався стабільно підвищеним упродовж усього періоду дослідження. Така динаміка підтверджує гіпотезу про участь ЕСцП у довготривалій метаболічній адаптації та зниженні енергетичного дефіциту.

Таким чином, антиоксидантна регуляція МСК та ЕСцП є ключовим механізмом їхньої кардіопротекторної дії, що забезпечує контроль запалення та запобігає патологічному ремоделюванню серця після ішемічного, некротичного або токсичного ушкодження.

Результати мікроскопічного дослідження показують, що у тварин контрольної групи на ранніх етапах (7 доба) після перев'язки ЛКА відзначалося формування великої зони ішемічного ушкодження з типовими ознаками коагуляційного некрозу.

Натомість у групі тварин, яким вводили МСК, уже на 7-му добу у зоні інфаркту виявлялася грануляційна тканина з активним проростанням капілярів, фібробластів і макрофагів. Це вказує на прискорений перебіг репаративних процесів та ранню активацію неоангіогенезу. Морфометричний аналіз підтвердив сприятливу дію трансплантації МСК: відносна площа судин та їх кількість у групі з МСК були достовірно вищими ($p < 0,05$), тоді як площа сполучної тканини – істотно нижчою, ніж у контролі (табл. 6).

Таблиця 6

Морфометричні характеристики зони некрозу міокарда на 30-ту добу (M±m)

Групи	Відносна площа сполучної тканини, %	Відносна площа судин, %	Кількість судин на 100000 мкм ²
Перев'язка ЛКА (Контроль)	29,65± 2,08	7,04± 0,58	7,35± 1,08
Перев'язка ЛКА +МСК	20,15± 1,78*	10,24± 0,45*	29,17± 2,14*
Кріонекроз (Контроль)	27,38 ± 2,21	6,52± 0,78	6,59± 1,34
Кріонекроз + Метапролол	23,28 ± 1,62*	9,48± 0,28*	16,32± 2,41
Кріонекроз +АГП+ЕСцП	18,24± 1,62*	10,14± 0,51*	24,34± 2,32*
Адреналін (Контроль)	22,14 ± 2,47	4,21± 0,59	7,20± 1,38
Адреналін + Кордарон	17,34 ± 1,42*	7,32± 0,38*	14,25± 2,85
Адреналін + ЕСцП	14,23± 1,26*	8,67± 0,55*	22,45± 3,15*

Примітка: * – достовірно відносно групи відповідного контролю ($p < 0,05$).

Кріодеструкція стінки ЛШ протягом 30 с за даними мікроскопічного дослідження призводить до глибоких морфологічних змін у міокарді, які характеризувались типовою послідовністю деструктивно-запальних і репаративних процесів.

Порівняльний аналіз показав, що введення альгінатного гідрогелю з додаванням ЕСцП посилює регенераторну відповідь, забезпечуючи більш раннє дозрівання рубцевої тканини, формування зрілих колагенових волокон та повноцінної капілярної сітки. У результаті цього зона пошкодження зменшується, а морфологічна організація тканини наближається до інтактної структури міокарда. Отже, застосування композиту «АГІ + ЕСцП» є перспективним підходом до локальної стимуляції репаративних процесів у міокарді після кріонекрозу, оскільки забезпечує поєднання механічної підтримки, біосумісності та біологічної активності, спрямованої на відновлення мікроциркуляції й структурної цілісності серцевої тканини.

Також показано, що ЕСцП суттєво модифікує перебіг *адреналінової міокардіодистрофії*, зменшуючи вираженість ушкоджень та сприяючи стабілізації структур міокарда на всіх етапах розвитку патологічного процесу. На етапі початкової репарації ЕСцП стимулює відновлення кардіоміоцитів, сприяє активації мітохондріальних систем, а також забезпечує помірну проліферацію фібробластів і ранні ознаки ангиогенезу. У проміжний період розвитку патологічного процесу екстракт посилює формування грануляційної тканини, активізує неоангіогенез, покращує мікроциркуляцію. На завершальних етапах репарації екстракт забезпечує формування структурно організованої сполучної тканини, нормалізацію кровонаповнення мікроциркуляторного русла. У порівнянні зі стандартною терапією екстракт демонструє вищий репаративно-регенераторний потенціал, який проявляється у більшій збереженості м'язових волокон, кращій організації відновленої тканини та активнішому формуванні судинного русла.

Інтегрований порівняльний аналіз морфологічного дослідження на трьох моделях виглядав наступним чином (табл. 7).

Таблиця 7

Порівняльний аналіз морфологічного дослідження	
Швидкість репарації та формування грануляційної тканини	
АГІ+ЕСцП (кріонекроз) \approx МСК (ішемія) > ЕСцП (АМД) > інші групи	
Інтенсивність неоангіогенезу	
МСК (ішемічна модель) \approx АГІ+ЕСцП (кріонекроз) > ЕСцП (АМД) > метопролол > контроль	
Якість рубцевої тканини	
АГІ+ЕСцП > МСК > кордарон > контроль (в усіх моделях)	
Збереження та відновлення ультраструктури кардіоміоцитів	
МСК (зона ішемії) > ЕСцП (АМД) > АГІ+ЕСцП (кріонекроз) > метопролол > контроль	
Обмеження фіброзу	
ЕСцП (АМД) > МСК (ішемія) > АГІ+ЕСцП > метопролол > контроль	

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі теоретично та експериментально розв'язано важливу наукову проблему сучасної кардіології та регенеративної медицини, що полягає у з'ясуванні імунорегуляторних механізмів кардіопротекторної дії мезенхімальних стромальних клітин і кріоекстрактів серця в умовах ішемічно-некротичного ураження міокарда. Встановлено, що застосування мезенхімальних стромальних клітин та екстрактів кріоконсервованих фрагментів серцевої тканини забезпечує виражений кардіопротекторний ефект, який реалізується через комплекс імунomodулювальних, репаративних та регенеративних механізмів. Зокрема, показано їх здатність коригувати дисбаланс прозапальних і протизапальних імунних реакцій, зменшувати ступінь запального ушкодження міокарда, обмежувати зону некрозу та стимулювати відновні процеси в ушкодженій серцевій тканині. Отримані результати експериментально обґрунтовують доцільність використання кріоекстрактів серця як перспективних та безпечних засобів безклітинної терапії гострого коронарного синдрому, що відкриває нові можливості для підвищення ефективності лікування ішемічних уражень міокарда.

1. Встановлено, що кріотехнологічна модель некрозу міокарда формує чітко окреслену зону первинного ушкодження з швидкою активацією TLR4–NLRP3-залежного запалення. У перші 24 год кількість нейтрофілів у вогнищі зростала у 3–3,5 раза, тоді як макрофаги M1 накопичувалися поступово, досягаючи піку на 3 добу. Порівняння моделей показало, що ішемічна перев'язка ЛКА викликала найбільші ЕКГ-порушення (депресія ST до 0,25–0,3 mV), тоді як кріонекроз супроводжувався інтенсивнішою цитодеструкцією та гемомікроциркуляторними розладами. Адреналінова міокардіодистрофія характеризувалася системною гіперферментемією без чіткої зони некрозу, але з вираженим цитокіновим дисбалансом (IL-1 β зростав у 2,1 раза, TNF- α – у 1,8 раза). Таким чином, моделі відрізняються за типом імунного патерну: ішемічна – домінуванням нейтрофільного ушкодження, кріогенна – стерильним запаленням з вираженою NLRP3-активацією, адреналінова – метаболічним імунодисбалансом, що необхідно враховувати при оцінці кардіопротекторних засобів.
2. Дослідження альгінатних гідрогелів показало, що їх фізико-хімічні властивості забезпечують контрольовану екстракцію поліпептидів: у моделях *in vitro* до 40–45% пептидів вивільнялося протягом перших 24 год, тоді як у тканинах *in vivo* початковий викид був повільнішим – близько 20–25%. Визначено поступове розпушення матриці гідрогелю та його деградацію протягом 7–14 діб, що підтверджено зміною спектральних максимумів флуоресцентних барвників і зниженням в'язкості. У стегні та міокарді щурів гідрогелі зберігали локалізацію без міграції, при цьому структурні властивості руйнувалися швидше в міокарді через вищу механічну динаміку. Екстраговані пептиди проявляли виражений імунomodулювальний потенціал: у культурах макрофагів знижувалася експресія M1-маркерів і підвищувалася частка CD206⁺ клітин, тоді як у T-

лімфоцитах зростав рівень IL-10 на 30–40% і зменшувалася продукція TNF- α . Це підтверджує можливість використання композитів «альгінат–екстракт» як контрольованих систем доставки з протизапальною дією.

3. Встановлено виражену кардіопротекторну активність МСК та екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця поросят на різних моделях гострого ушкодження міокарда. На моделі перев'язки ЛКА введення МСК сприяло стабілізації електрофізіологічної активності: амплітуда R-зубця зростала на 18–22%, а депресія ST зменшувалася в середньому на 0,12 mV. Композит «альгінат–екстракт» на моделі кріодеструкції знижував вираженість порушень провідності, скорочуючи тривалість комплексу QRS на 10–12% і нормалізуючи сегмент ST протягом 3–5 діб. У моделі адреналінової міокардіодистрофії екстракти серця поросят сприяли відсутності аритмій та відновлювали вегетативний баланс: LF/HF знижувався з 3,8 до 1,9, що свідчить про зменшення симпатикотонії. Електрофізіологічні ефекти у всіх моделях корелювали з покращенням функціонального стану міокарда та відновленням регуляції серцевого ритму.
4. За даними ультразвукового дослідження встановлено, що МСК та екстракти кріоконсервованої тканини серця істотно модифікують ремоделювання міокарда при різних моделях ішемічно-некротичного ушкодження. На моделі перев'язки ЛКА МСК сприяли зменшенню дилатації ЛШ (КДР зменшився на 8–10%) і підвищенню фракції викиду з 42–45% до 55–58%. При кріодеструкції застосування композиту «альгінат–екстракт» зменшувало товщину гіперехогенних зон на 25–30% і покращувало локальну скоротливість. В моделі адреналінової кардіопатії позитивний вплив ксеноекстрактів на структурно-функціональний стан ЛШ підтверджувалося відновленням фракції викиду на 30-у добу. Імунологічний аналіз підтвердив, що покращення ехокардіографічних параметрів корелювало зі зменшенням інтенсивності запалення та зсувом балансу Treg/Th17 у бік регуляторної відповіді (Treg підвищувався на 35–40%), що узгоджувалося з підвищенням ФВ на 10–12%.
5. Встановлено, що МСК і кріоекстракт серця реалізують виражену антиоксидантну та метаболічну дію при різних типах ішемічно-некротичного ушкодження міокарда. На моделі перев'язки ЛКА МСК знижували рівень малонового діальдегіду (МДА) у міокарді на 35–40% і підвищували активність супероксиддисмутази (СОД) на 28–32%, що супроводжувалося нормалізацією енергетичного обміну (АТФ зростала на 20%). При кріодеструкції застосування кріоекстракту сприяло зменшенню оксидативного стресу (МДА знижувався на 30%) і відновленню активності каталази та глутатіонпероксидази. Композит «альгінат–екстракт» додатково оптимізував системні біохімічні показники: рівень креатинфосфокінази знижувався у 1,7 раза, ЛДГ – у 1,5 раза, а лейкоцитарна формула нормалізувалася за рахунок зменшення нейтрофілозу на 20–25%. Отримані дані свідчать, що поєднання клітинних та неклітинних біотехнологічних підходів забезпечує стабільний

антиоксидантний захист і метаболічну підтримку міокарда в умовах гострого ушкодження.

6. На моделі адреналінової міокардіодистрофії встановлено, що кріоекстракт серця чинить виражений модуляторний вплив на антиоксидантні, енергетичні та метаболічні системи міокарда при адреналіновій міокардіодистрофії. Під його дією рівень МДА знижувався на 30–35%, активність СОД і каталази зростала відповідно на 25% і 22%, що свідчить про відновлення ендогенної антиоксидантної ланки. Покращення енергетичного балансу проявлялося підвищенням вмісту АТФ на 18–20% та нормалізацією співвідношення лактат/піруват (з 3,1 до 1,7), що вказує на зменшення анаеробного зсуву. Кріоекстракт також коригував глікогеноліз, підвищуючи запас глікогену в кардіоміоцитах на 25%. Антиоксидантні ефекти супроводжувалися імунологічною модулюючою дією: знижувалася продукція TNF- α та IL-1 β на 30–40%, а пригнічення NLRP3-активації через контроль ROS узгоджувалося зі зменшенням оксидативного стресу. Сукупно це підтверджує кардіопротекторний потенціал кріоекстракту при стрес-індукованому ушкодженні міокарда.
7. Морфологічні дослідження показали, що МСК та кріоекстракти серця поросят суттєво зменшують деструктивні зміни та посилюють репаративні процеси в міокарді при гострій ішемії та некрозі. У моделі перев'язки ЛКА введення МСК приводило до зменшення набряку та сегментарного лізису міофібрил на 35–40%, збереження структури мітохондрій і зростання кількості функціональних крист. Ультраструктурно спостерігали відновлення міжміофібрилярних контактів і зменшення щільності лізосомальних гранул. У моделі кріодеструкції композит «альгінат–екстракт» знижував площу некротичних ділянок на 25–30% і прискорював формування грануляційної тканини. За умов адреналінової міокардіодистрофії екстракти серця поросят зменшували вакуолізацію цитоплазми, нормалізували профіль саркоплазматичної сітки та покращували розподіл глікогенових гранул. Сукупність змін свідчить про потужний цитопротекторний та відновлювальний потенціал біотехнологічних препаратів при різних типах ушкодження міокарда.
8. Імуногістохімічний аналіз показав, що застосування МСК та кріоекстрактів серця поросят суттєво модифікує запальну та апоптичну відповідь у зоні ушкодження міокарда. Кількість CD68⁺ макрофагів у контролі залишалася високою, тоді як після терапії зменшувалася на 30–35%. Водночас відзначено спрямований перехід від фенотипу M1 до M2: співвідношення M1/M2 знижувалося з 2,4 до 1,1, що свідчить про активацію репаративної фази запалення. Маркери апоптозу за методом TUNEL демонстрували зменшення кількості позитивних ядер на 40–45%, а інтенсивність IgG-депозитів, характерних для автоімунного ушкодження, знижувалася у 1,8 раза. Комплекс цих змін вказує на здатність біотехнологічних препаратів зменшувати імуно-опосередковане пошкодження, обмежувати апоптоз кардіоміоцитів і сприяти відновленню тканини в постішемичний період.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що викладені в дисертаційному дослідженні положення мають виразну теоретико-прикладну спрямованість і можуть бути використані у:

- *Науково-дослідній діяльності* – як підґрунтя для подальших поглиблених досліджень кардіопротекторних, метаболічних, антиоксидантних та імуномодулювальних ефектів екстрактів кріоконсервованих фрагментів органів. Результати створюють передумови для розробки нових біосумісних терапевтичних платформ та клінічно орієнтованих регенеративних технологій у кардіології.
- *Практичній діяльності* закладів охорони здоров'я – для науково обґрунтованого розширення показань до медичного застосування безклітинних біопрепаратів.
- *Освітньому процесі* – як науково обґрунтована база для розширення відомостей про сучасні клітинні та безклітинні біотехнології, механізми кардіопротекції, імуномодуляції та регенерації міокарда у викладанні дисциплін біомедичного профілю.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті у рецензованих фахових періодичних виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз Scopus

1. **Chizh MO**, Byzov DV, Shkand TV, Babaeva AG, Trofimova AV, Mikhaylova IP, Sleta IV, Sandomirsky BP. Experimental Model of Myocardial Necrosis and Creation of Vascular Xenoprostheses for Regenerative Medicine. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2013;23(4):368–372. Режим доступу: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/325> (Особистий внесок здобувача становить 45 % праці: аналіз літературних даних, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів. **Scopus**).
2. Rohoza LA, **Chizh MO**, Galchenko SY, Sandomirsky BP. Effect of Extracts of Frozen-Thawed Heart Fragments on Rats. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2013;3(1):91–98. Режим доступу: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/15> (Особистий внесок здобувача становить 45 % праці: аналіз літературних даних, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів. **Scopus**).
3. **Chizh MO**. Parameters of Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Rats. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2015;25(3):235–245. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo25.03.235> Режим доступу: <https://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/788> (**Scopus**).
4. **Chizh MO**. Effect of Respiration and Vascular Tone on Heart Rate Variability in Rats. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2016;26(3):260–270. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo26.03.260> Режим доступу: <https://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/943> (**Scopus**).
5. Shkand TV, **Chizh MO**, Sleta IV, Sandomirsky BP, Tatars AL, Patsenker LD. Assessment of alginate hydrogel degradation in biological tissue using viscosity-sensitive fluorescent dyes. *Methods and Applications in Fluorescence*. 2016;4(4):1–12. DOI: <https://doi.org/10.1088/2050-6120/4/4/044002> Режим доступу: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/2050-6120/4/4/044002> (Особистий внесок здобувача становить 35 % праці: концепція та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
6. Trofimova AV, **Chizh MO**, Belochkina IV, Marchenko LN, Govorukha TP, Repin NV, Sandomirsky BP. Cardiomyocyte Ultrastructure of Rats with Experimental Myocardial Infarction After Therapeutic Hypothermia and Mesenchymal Stromal Cell Administration. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2017;27(4):334–347. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo27.04.334> Режим доступу: <https://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1354> (Особистий внесок здобувача становить 50 %

- праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
7. **Chizh MO**. Endoscopic Cryosurgery. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2017**;27(1):3–18. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo27.01.003>
Режим доступу: <https://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1274> (**Scopus**).
 8. **Chizh MO**. Effect of Postural Changes, Postprandial Load, N. Vagus Pharmacological Denervation and Cryodenervation on Heart Rate Variability in Rats. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2017**;27(3):266–278. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo27.03.266> Режим доступу: <https://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1342> (**Scopus**).
 9. Rohoza LA, Bespalova IG, **Chizh MO**, Halchenko SYe, Sandomirsky BP. Biological influence of extracts of cryopreserved fragments of piglets' heart and skin. bioRxiv preprint first posted online Sep. 5, **2017**; DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/184622> Режим доступу: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/184622v1> (Особистий внесок здобувача становить 45 % праці: виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
 10. **Chizh MO**. Cryogenic Equipment in Minimally Invasive Surgery. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2018**;28(3):200–211. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo28.03.200> Режим доступу: <https://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1440> (**Scopus**).
 11. Antonenko YeA, **Chizh MO**, Buriak MM, Osypenko AA, Shtoda DA. Wireless Charger for Implantable Biotelemetry SySTem International Conference on Ultrawideband and Ultrashort Impulse Signals, September 4-7, Odessa, Ukraine. **2020**;260–263. DOI: <https://doi.org/10.1109/UWBUSIS.2018.8520079> Режим доступу: <https://pubmed.com.ua/xmllui/handle/123456789/389> (Особистий внесок здобувача становить 50 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
 12. **Chizh MO**. Physiological interpretation of heart rate variability spectral analysis data. *Fiziologichnyi Zhurnal*. **2019**;65(2):31–42. Режим доступу: https://fz.kiev.ua/journals/2019_V.65/2019-2/2019-2-31-42.pdf (**Scopus**).
 13. **Чиж МО**, Манченко АО, Трофімова ГВ, Белочкіна ІВ. Ультразвукова характеристика ремоделювання серця під впливом терапевтичної гіпотермії та МСК на моделі інфаркту міокарда. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. **2020**;28(3):222–240. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240> Режим доступу: <https://ukroj.com/index.php/journal/article/view/42/22> (Особистий внесок здобувача становить 55 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).

14. **Chyzh M**, Belozorov I, Aschabov D, Komyschanchenko D, Globa V, Marchenko L, Chyzh Y. Cryosurgical method for nervus vagus ablation in experimental studies. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2020;30(1):90–98. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo30.01.090> Режим доступу: <https://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1593> (Особистий внесок здобувача становить 70 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
15. **Chyzh MO**, Manchenko AO, Trofimova AV, Belochkina IV. Doppler examination of aorta after therapeutic hypothermia and administering MSCs in experimental myocardial infarction. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology Open source preview*. 2021;29(1):58–69. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.58-69> Режим доступу: <https://ukroj.com/index.php/journal/article/view/73> (Особистий внесок здобувача становить 55 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
16. Белочкіна ІВ, **Чиж МО**, Слета ІВ, Шканд ТВ. Вплив екстракту кріоконсервованих фрагментів серця поросят у складі альгінатного гелю на електрофізіологічні показники серця щурів з кріонекрозом міокарда. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024;32.3(50):314–338. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-04> Режим доступу: <https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk/article/view/70> (Особистий внесок здобувача становить 60 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
17. **Чиж МО**, Белочкіна ІВ, Глоба ВЮ, Слета ІВ, Михайлова ІІ, Гладких ФВ. Ультразвукове дослідження серця щурів після експериментального ураження адреналіном та застосування ксеноекстракту серця. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024;32.2(49):185–197. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06> Режим доступу: <https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk/article/view/47> (Особистий внесок здобувача становить 60 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
18. **Чиж МО**, Матвеєнко МС, Гладких ФВ, Лядова ТІ, Коморовський РР, Козлова ТВ. Метаболічні зрушення в міокарді під час ураження, викликаного адреналіном, та вплив кріоекстракту серця на метаболізм лактату-пірувату. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2025;33(2):53–61. DOI: [https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33\(2\).53-61](https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(2).53-61) Режим доступу: <https://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/731> (Особистий внесок здобувача становить 60 % праці: концепція та дизайн дослідження,

проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті. **Scopus**).

19. **Chyzh MO**, Hladkykh FV, Liadova TI, Matvieienko MS, & Komorovsky RR. Modulatory effects of porcine cardiac cryoextract on glycogenolysis in experimental models of myocardial dystrophy. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. **2025**;13(3):712–722. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(3\):712-722](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(3):712-722) Режим доступу: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/940> (Особистий внесок здобувача становить 60 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
20. **Chyzh MO**, Matvieienko MS, Hladkykh FV, Liadova TI, Komorovsky RR, Karafulidi OV. Effects of heart cryoextract on myocardial antioxidant capacity in rats with adrenaline-induced acute myocardial dystrophy. *Scripta Medica*. **2025**;56(5):883-93. DOI: <https://doi.org/10.5937/scriptamed56-61304> Режим доступу: <https://aseestant.ceon.rs/index.php/scriptamed/article/view/61304> (Особистий внесок здобувача становить 60 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
21. Komorovsky RR, **Chyzh MO**, Hladkykh FV, Liadova TI, Matvieienko MS. Adaptive action of heart cryoextract on myocardial energy metabolism in experimental epinephrine-induced myocardiodystrophy. *Odesa Medical Journal*. **2025**;195(4):15–20. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-4-2> Режим доступу: <https://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/article/view/256> (Особистий внесок здобувача становить 60 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
22. **Chyzh M.O.**, Matvieienko M.S., Hladkykh F.V., Komorovsky R.R., Kozlova T.V. Evaluation of the cardioprotective activity of cardiac cryoextract in an adrenaline-induced myocardiodystrophy model based on oxidative stress markers. *Journal of V N Karazin Kharkiv National University Series Medicine*. **2025**;33(2):178–193. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-02> Режим доступу: <https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk/article/view/179/166> (Особистий внесок здобувача становить 60 % праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті. **Scopus**).

Статті у рецензованих фахових періодичних виданнях України

23. **Chyzh MO**, Babayeva AG, Sleta IV, Galchenko SE, Sandomirsky BP. Peculiarities of Myocardial Necrosis Development and Heart Remodeling After Coronary Artery Ligation and Left Ventricle Local Cryodestruction. *Problems of cryobiology*. **2011**;21(3):321–329. Режим доступу: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/130/161> (Особистий внесок здобувача становить 50 %

- праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті).
24. Бабаєва ГГ, Рогоза ЛА, **Чиж МО**, Гальченко СЄ, Сандомирський БП. Вплив екстрактів серця на міокард. *Вісник невідкладної та відновлювальної медицини*. **2012**;13(10):16–18. Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/306017519_Effects_of_heart_extract_s_on_myocardium (Особистий внесок здобувача становить 50 % праці: ідея, концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).
25. Бабаєва ГГ, Рогоза ЛА, **Чиж МО**, Дюбко ТС, Белочкіна ІВ, Гальченко СЄ, Сандомирський БП. Модуляція біохімічних змін в сироватці крові при експериментальному некрозі міокарда екстрактом кріоконсервованих фрагментів серця поросят. *Експериментальна і клінічна медицина*. **2014**;62(1):5–11. Режим доступу: <https://ecm.knmu.edu.ua/article/view/75/68> (Особистий внесок здобувача становить 50 % праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті).
26. **Чиж МО**, Гальченко СЄ. Електрофізіологічні показники серця та молекулярно-масовий розподіл пептидів в сироватці щурів з експериментальним інфарктом міокарда. *Вісник проблем біології і медицини*. **2019**;2(1(149)) Випуск 1: 192–197. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-192-197> Режим доступу: <https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2023/03/43-min.pdf> (Особистий внесок здобувача становить 60 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).
27. **Чиж МО**, Бабаєва АГ, Рогоза ЛА, Гальченко СЄ. Екстракт кріоконсервованих фрагментів серця поросят як регулятор стану серцевого м'яза щурів на моделі некрозу міокарда. *Вісник проблем біології і медицини*. **2020**;4(158):78–83. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-4-158-78-83> Режим доступу: <https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2023/02/17-min-13.pdf> (Особистий внесок здобувача становить 50 % праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті).
28. Гладких Ф В, Лядова ТІ, **Чиж МО**, Матвєєнко МС, Коморовський РР. Ехокардіографічна оцінка впливу кріоекстрактів плаценти та селезінки на функціональний стан міокарду при експериментальному аутоімунному міокардиті. *Здоров'я суспільства*. **2024**;2(14):16–24. DOI: <https://doi.org/10.32782/2306-2436.14.2.2024.314> Режим доступу: <https://nuozu.kyiv.ua/index.php/health-society/article/view/19> (Особистий внесок здобувача становить 20 % праці: виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).

29. **Чиж МО**, Бизов ДВ, Антоненко ЄО, Рогоза ЛА, Гребенюк АІ, Мотко ОВ, Довгоп'ятенко ГД, Лук'яненко ПГ, Аврунін О.Г, Сандомирський БП. Ендоскопічний метод для операцій на експериментальних тваринах. *Фізіологічний журнал*. 2017;63(2):86–94. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz63.02.086> Режим доступу: https://fz.kiev.ua/journals/2017_V.63/2017_2/2-2017-86-94.pdf (Особистий внесок здобувача становить 50 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).
30. Гладких ФВ, Лядова ТІ, **Чиж МО**, Матвеєнко МС, Коморовський РР. Порівняльна характеристика морфофункціонального стану серця при застосуванні кріоекстракту плаценти та кріоекстракту селезінки на моделі аутоімунного міокардиту за даними ультразвукового дослідження *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2024;4(18):27–36. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-4> Режим доступу: <https://journals.maup.com.ua/index.php/psych-health/article/view/4621> (Особистий внесок здобувача становить 20 % праці: виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).
31. Рогоза ЛА, Бабаєва АГ, **Чиж МО**, Гальченко СЄ, Сандомирський БП. Тканиноспецифічний вплив пептидних комплексів на стан серця шурів в нормі та при некрозі міокарда. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2012;18(Додаток):138–139. Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/398725193_Zurnal_Nacionalnoi_akademii_nauk_Ukraini_1 (Особистий внесок здобувача становить 50 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).

**Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації
Тези в іноземних збірниках**

32. Babaeva G, **Chizh M**, Galchenko S, Sandomirsky B. Formation features of ischemic necrosis and myocardium cryonecrosis. *Abstract from the World Conference on Regenerative Medicine, 2–4 November, 2011 Leipzig, Germany. Regenerative Medicine* 2011;6(6)(Suppl 2):342. Режим доступу: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2217/rme.11.14> (Особистий внесок здобувача становить 50 % праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження тез. **(Scopus)**).
33. Babaieva AG, **Chizh MO**, Galchenko SYe, Sandomirsky BP. Cardiac microhemocirculation in experimental myocardium necrosis. *Abstract Book of: Frontiers in Cardiovascular Biology London 30th March – 1st April 2012 Second Congress of the ESC Council on Basic Cardiovascular Science. Cardiovascular Research*. 2012;93(Suppl 1):265. Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/297568437_Cardiac_microhemocirculation_in_experimental_myocardium_necrosis (Особистий внесок здобувача

становить 50 % праці ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків (**Scopus**).

34. Babaeva GG, Bogatyrova OO, Rogosa LA, **Chizh MO**, Galchenko SEe, Sandomirsky BP. Biological effect of extract of cryopreserved piglets heart fragments upon ischemia and experimental myocardial necrosis. *Abstract from the 25 th conf. Intern. Soc. For Medical Innovation and technology, ISMT 2013, Baden-Baden, Germany Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies*. **2013**;22(1):45–46. Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/398282796_Invasive_Therapia_45-46 (Особистий внесок здобувача становить 50 % праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті).
35. Babaeva GG, Rogosa LA, **Chizh MO**, Galchenko SYe, Sandomirsky BP. Effect of extract of cryopreserved piglets heart fragments upon ischemia and experimental myocardial necrosis. *SLTB 2013. Soc. Low Temperature Biology Book of Abstr.* October 6–9, 2013. Hannover Germany, **2013**;47. Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/312498182_Effect_of_extract_of_cryopreserved_piglets%27_heart_fragments_upon_ischemia_and_experimental_myocardial_necrosis (Особистий внесок здобувача становить 50 % праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті).
36. Trofimova AV, **Chizh MO**, Manchenko AA, Belochkina IV, Sandomirsky BP. Combined application of therapeutic hypothermia and mesenchymal stromal cells in treatment of experimental myocardial infarction in rats. *SLTB 2014. Freezing biological time: 50th Anniversary Celebration, Annual Scientific Conference &AGM 8 th-10th October 2014, London*. **2014**;70. Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/398283707_Combined_application_of_therapeutic_hypothermia_and_mesenchymal_stromal_cells_in_treatment_of_experimental_myocardial_infarction_in_rats (Особистий внесок здобувача становить 60 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).
37. Shkand TV, **Chizh MO**, Sleta IV, Tatarets AL, Roshal AD, Patsenker LD, Sandomirskyi B.P. Use alginate implant after cryodestruction of myocardium. *Freezing biological time: 50th Anniversary Celebration, Annual Scientific Conference &AGM 8 th-10th October 2014, London*. **2014**;75. Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/398334354_Use_alginate_implant_after_cryodestruction_of_myocardium (Особистий внесок здобувача становить 35 % праці: виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).
38. Rohoza L, Bespalova I, **Chizh M**, Galchenko S, Sandomirsky B. Peptidic composition and biological action of extracts of cryopreserved fragments of

piglets' heart and skin. *XLII Annual ESAO Congress – 2–5 September 2015, Leven, Belgium. The International Journal of Artificial Organs.* **2015**;38(7):411.

Режим

доступу:

<https://www.researchgate.net/publication/398283488> JAO 2015 411

(Особистий внесок здобувача становить 50 % праці: виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. (Scopus).

39. Tatars AL, Shkand TV, **Chizh MO**, Sleta IV, Sandomirsky BP, Patsenker LD. Viscosity sensitive dyes for determining the rheological properties of hydrogels in biological tissues. *The 14 th Conference on Methods and Applications in Fluorescence MAF 14 Würzburg, Germany.* 13-16 September **2015**;232. Режим доступу: <https://www.researchgate.net/publication/397832741> *The 14 th Conference on Methods and Applications in Fluorescence MAF 14* (Особистий внесок здобувача становить 35 % праці: виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).
40. Rohoza LA, **Chizh MO**, Halchenko SYe, Snadomirsky BP, Gromovoy TYu. Mass-spectrometry of extracts of young rats' hearts via MALDI-ToF. *Dutch Peptide Symposium Lelystad, Netherlands.* – 3 June **2016**;51. Режим доступу: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/414> (Особистий внесок здобувача становить 50 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).
41. **Chyzh M**, Trofimova A, Belochkina I. Hypothermia and MSCS effect on some biochemical parameters in experimental myocardial infarction. *CRYO 2025, Annual Meeting of the Society for Cryobiology, July 22 – 25, 2025, Hannover, Germany,* VP25. Режим доступу: https://drive.google.com/file/d/10uaqJVy1qpI5fhqHsVg3XCeNTcFkCv3c/view?usp=drive_link (Особистий внесок здобувача становить 70 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).

Тези у виданнях України

42. Рогоза ЛА, Бабаєва ГГ, Богатирьова ОО, **Чиж МО**. Органна специфічність пептидного складу екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця, селезінки та шкіри свиней *VII Міжнародна наукова конференція «Молодь та поступ біології»*. Тези доповідей, м. Львів, 5-8 квітня 2011 р. Львів, **2011**;306–307. Режим доступу: <https://www.researchgate.net/publication/397832440> *VII MIZNARODNA NAUKOVA KONFERENCIA STUDENTIV TA ASPIRANTIV VII Molod ta postup biologii YOUTH AND PROGRESS OF BIOLOGY ABSTRACTS BOOK* (Особистий внесок здобувача становить 50 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).

43. **Чиж МО**, Бабаєва ГГ. Моделювання некрозу міокарда кріохірургічним методом. *VII Міжнародна наукова конференція «Молодь та поступ біології»*. Тези доповідей, м. Львів, 5-8 квітня 2011 р. – Львів, **2011**;360–361. Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/397832440_VII_MIZNARODNA_NAUKOVA_KONFERENCIA_STUDENTIV_TASPIRANTIV_VII_Molod_ta_pos_tup_biologii **YOUTH AND PROGRESS OF BIOLOGY ABSTRACTS BOOK** (Особистий внесок здобувача становить 70 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).
44. Babayeva AG, **Chizh MO**. Comparative Characteristics of Ischemic Necrosis and Myocardium Cryonecrosis. *Abstracts of the Conference of Young Scientists «Cold in Biology and Medicine 2011»* May, 18–19th, 2011, Kharkov, Ukraine. *Problems of Cryobiology*. **2011**;21(2):228. Режим доступу: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/144/175> (Особистий внесок здобувача становить 70 % праці ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).
45. Бабаєва ГГ, **Чиж МО**. Вплив екстракту кріоконсервованих фрагментів серця поросят на перебіг експериментального некрозу міокарда. *Матеріали Х Міжнародної наукової конференції студентів та молодих науковців «Шевченківська весна»*, м. Київ, 19-23 березня 2012 р. – Київ, **2012**;43–44. Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/398380743_Sevcenkivska_vesna (Особистий внесок здобувача становить 70 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).
46. Shkand TV, **Chizh MO**. Use of Alginate Hydrogels for Slow Ejection of Pig Heart Peptides into Liquid. *Abstracts of the 36th Annual Conference of Young Scientists 'Cold in Biology and Medicine 2012. Current Problems in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology'* May, 22–24th, 2012, Kharkov, Ukraine. *Problems of Cryobiology*. **2012**;22(2):211. Режим доступу: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/86/112> (Особистий внесок здобувача становить 70 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).
47. Babayeva AG, **Chizh MO**. Effect of Spleen and Heart Extracts on Myocardium. *Abstracts of the 36th Annual Conference of Young Scientists 'Cold in Biology and Medicine 2012. Current Problems in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology'* May, 22–24th, 2012, Kharkov, Ukraine. *Problems of Cryobiology*. **2012**;22(2):213. Режим доступу: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/86/112> (Особистий внесок здобувача становить 70 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).

48. Shkand TV, **Chizh MO**, Roshal AD, Sandomirsky BP. Ejection of Piglet Heart Peptides From Alginate Hydrogels Into Liquid Phase. *Abstracts of the 36th Annual Conference of Young Scientists 'Cold in Biology and Medicine 2012. Current Problems in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology'* May, 22–24th, 2012, Kharkov, Ukraine. *Problems of Cryobiology*. **2012**;22(3):262. Режим доступу:
https://www.researchgate.net/publication/311307073_Izucenie_vyhoda_peptidov_serдца_porosat_iz_alginatnyh_gidrogelej_v_zidkuu_fazu (Особистий внесок здобувача становить 45 % праці: виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).
49. **Chizh MO**, Rogoza LA, Babaeva GG, Galchenko SYE, Sandomirsky BP. Tissue-Specific Effect of Peptide Complexes of Heart. *Abstracts of the 36th Annual Conference of Young Scientists 'Cold in Biology and Medicine 2012. Current Problems in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology'* May, 22–24th, 2012, Kharkov, Ukraine. *Problems of Cryobiology*. **2012**;22(3):263. Режим доступу:
https://www.researchgate.net/publication/397832376_Tkaninnospecificnij_vpliv_peptidnih_kompleksiv_serca_Tissue-Specific_Effect_of_Peptide_Complexes_of_Heart (Особистий внесок здобувача становить 45 % праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті).
50. Бабаєва АГ, **Чиж МО**, Слета ІВ, Гальченко СЄ, Сандомирський БП. Адаптаційні зміни в серці при експериментальному некрозі міокарда. *Тези доповідей міждисциплінарної наукової конференції «Адаптаційні стратегії живих систем»*, м. Новий Світ, Крим, 11-16 червня 2012р. – Новий Світ, **2012**;133–134. Режим доступу:
https://www.researchgate.net/publication/398334635_Adaptacijni_zmini_v_serci_pri_eksperimentalnomu_nekrozi_miokarda_133 (Особистий внесок здобувача становить 45 % праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті).
51. Рогоза ЛА, **Чиж МО**, Гальченко СЄ, Сандомирський БП. Вплив пептидних комплексів кріоконсервованих фрагментів свиней та поросят на морфологічну будову та електрофізіологічні показники серця щурів в нормі. *Тези доповідей Міждисциплінарної наукової конференції «Адаптаційні стратегії живих систем»*. м. Новий Світ, Крим, 11-16 червня **2012**;313–314. Режим доступу:
https://www.researchgate.net/publication/398334379_Vpliv_peptidnih_kompleksi_v_kriokonservovanih_fragmentiv_svinej_ta_porosat_313 (Особистий внесок здобувача становить 55 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).
52. Shkand TV, **Chizh MO**, Sandomirsky BP. Study of Rat Myocardium Morphology at Experimental Heart Necrosis. *Abstracts of the 37th Annual Conference of Young Scientists 'Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology,*

- Transplantology and Biotechnology*'May, 20–21st, 2013, Kharkov, Ukraine. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2013**;23(2):180. Режим доступу: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/33/54> (Особистий внесок здобувача становить 65 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).
53. Рогоза ЛА, **Чиж МО**, Гальченко СЄ. Вплив екстрактів серця поросят на електрофізіологічні показники серця щурів з ішемією міокарда. *Збірник матеріалів доповідей Міжнародної міждисциплінарної наукової конференції «Біологічно активні речовини та матеріали: фундаментальні та прикладні питання одержання та застосування» 27 травня – 01 червня 2013, Новий Світ, Україна.* – Київ: Видавець В.С. Мартинюк, **2013**;2:273–274. Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/397831261_Kievskij_nacional_nyj_universitet_imeni_Tarasa_Sevcenko (Особистий внесок здобувача становить 65 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).
54. Trofimova AV, **Chizh MO**, Belochkina IV, Manchenko AA, Shabliy VA, Sandomirsky BP. Functional State of Myocardium After Combined Application of Therapeutic Hypothermia and Mesenchymal Stromal Cells at Experimental Myocardial Infarction. *Abstracts of the 39th Annual Conference of Young Scientists 'Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology'*May 20–21, 2015, Kharkov, Ukraine. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2015**;25(2):182. Режим доступу: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/841> (Особистий внесок здобувача становить 45 % праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті).
55. Trofimova AV, **Chizh MO**, Belochkina IV, Volina VV, Sandomirsky BP. Therapeutic Hypothermia and Injection of MSCs Improve Heart Structure under Experimental Myocardial Infarction. *Abstracts of the 40th Annual Conference of Young Scientists 'Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology'*May 23–24, 2016, Kharkov, Ukraine. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2016**;26(2):166. Режим доступу: <http://journal.cryo.org.ua/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/879> (Особистий внесок здобувача становить 55 % праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті).
56. Grebenyuk AI, **Chizh MO**, Byzov DV, Rohoza LA, Antonenko EA, Lukyanenko PG, Sandomirsky BP. Designing of Device for Endoscopic Surgery In Experimental Animals. *Abstracts of the 40th Annual Conference of Young Scientists 'Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology'*May 23–24, 2016, Kharkov, Ukraine. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2016**;26(2):189. Режим доступу: <http://journal.cryo.org.ua/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/900>

(Особистий внесок здобувача становить 50 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).

57. Motko AV, Dolgopyatenko AD, **Chizh MO**, AvRunin OG, Sandomirsky BP. Designing of Insufflator for Endoscopic Surgery in Experimental Animals. *Abstracts of the 40th Annual Conference of Young Scientists 'Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology'* May 23–24, 2016, Kharkov, Ukraine. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2016**;26(2):190. Режим доступу: <http://journal.cryo.org.ua/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/901> (Особистий внесок здобувача становить 65 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків).
58. Trofimova AV, **Chyzh MO**, Repin NV, Belochkina IV, Sandomirsky BP. Effect of Therapeutic Hypothermia and Mesenchymal Stromal Cells on Ultrastructure of Rats. Cardiomyocytes with Experimental Myocardial Infarction. *Abstracts of the 41st Annual Conference of Young Scientists 'Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology'* May 24–25, 2017, Kharkiv, Ukraine. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2017**;27(2):166. Режим доступу: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1309> (Особистий внесок здобувача становить 55 % праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті).
59. Antonenko YeA, **Chizh MO**, Buriak MM, Osypenko OO. Development of Telemetry for Experimental Cryomedicine. *Abstracts of the 42nd Annual Conference of Young Scientists 'Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology'* May 23–24, 2018, Kharkiv, Ukraine. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2018**;28(2):161. Режим доступу: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1420/1503> (Особистий внесок здобувача становить 50 % праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті).
60. Шканд ТВ, Татарець АЛ, **Чиж МО**, Слета ІВ, Белочкіна ІВ. Використання чутливих до в'язкості флуоресцентних барвників для оцінки деградації гідрогелю альгінату в тканині міокарда. *Матеріали другої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»* 10-12 жовтня **2018**;182–184. Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/341043386_NAUKOVO-PRAKTICNA_KONFERENCIA_Z_MIZNARODNOU_UCASTU_VIKORISTA_NNA_CUTLIVIH_DO_V'AZKOSTI_FLUORESCENTNIH_BARVNIKIV_DLA_OCINKI_DEGRADACII_GIDROGELU_ALGINATU_V_TKANINI_MIOKARDA (Особистий внесок здобувача становить 45 % праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті).

61. **Chizh MO**, Manchenko AO, Trofimova AV, Belochkina IV. Cardiac muscle remodeling after therapeutic hypothermia and allogeneic mesenchymal stromal cells in a model of myocardial infarction. *Abstracts of the 44th Annual Conference of Young Scientists 'Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology' May 19, 2020, Kharkiv, Ukraine. Problems of Cryobiology and Cryomedicine.* 2020;30(3):284. Режим доступу: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1651> (Особистий внесок здобувача становить 45 % праці: концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, збір даних, остаточне затвердження статті).

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації

62. Україна, патент на винахід № 119124. МПК (2019) А61В 5/0402 А 61В 5/02 Заявл. 25.05.2018. Опубл. 25.04.2019, Бюл. №8 Пристрій для реєстрації електрокардіограми у дрібних лабораторних тварин, авт. **Чиж МО**, Белочкіна ІВ. З-к: Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. Режим доступу: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1351080/>
63. Україна, патент на винахід №109751 МПК G01N 33/483 Заявл. 26.09.2014, Заявка № а 2014 10540 Опубл 25.09.2015, Бюл. № 18. Спосіб визначення гідрогелю в біологічних тканинах. Шканд ТВ, **Чиж МО**, Слета ІВ, Татарець АЛ, Рошаль ОД, Паценкер ЛД, Сандомирський БП. З-к: ІПКіК НАН України. Режим доступу: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/870756/>
64. Shkand TV, **Chyzh MO**, Sleta IV, Tatars AL, Roshal OD, Patsenker LD, Sandomyrskiy BP, Terpetschnig EA. *Viscosity-Sensitive Dyes And Method.* IPC8 Class: AG01N3358FI USPC Class: 436 94 Publication date: 2016-03-31 **Patent USA** application number: 20160091495 Режим доступу: <https://patents.google.com/patent/US20160091495A1/en>
65. Україна, пат. на к/м № 65535, МПК (2006.01) G09В 23/28, Заявл. 10.05.2011, Опубл 12.12.2011, Бюл. № 23. Спосіб моделювання інфаркту міокарда. Бабаєва ГГ, **Чиж МО**, Гальченко СЄ, Сандомирський БП. З-к: ІПКіК НАН України. Режим доступу: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/680868/>
66. Україна, пат. на к/м № 53408, МПК (2006.01) G09В 23/28, Заявл. 12.03.2010, Опубл 11.10.2010, Бюл. № 19. Спосіб моделювання інфаркту міокарду. **Чиж МО**, Слета ІВ, Гальченко СЄ, Сандомирський БП. З-к: ІПКіК НАН України. Режим доступу: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/256187/>
67. Україна, пат. на к/м № 86783, МПК (2013) А61L27/00 А61К38/17(2006.01) А61К 38/02 (2006.01), Заявл. 15.07.2013, Опубл. 10.01.2014, Бюл. № 1 Спосіб отримання імпланта з пролонгованим звільненням біологічно активних пептидних компонентів, авт. Шканд ТВ, Рошаль ОД, **Чиж МО**, Сандомирський БП. З-к: Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна. Режим доступу: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1116137/>
68. Україна, патент на к/м № 135663, МПК (2019.01) А61В 17/00, А61В 18/02 (2006.01) Заявл. № и 201901250 под. 07.02.2019, Опубл. 10.07.2019, Промислова власність. Бюл. № 13. Книга 1: 4,25–4,26. Спосіб денервації барорецепторів дуги аорти в експерименті, авт. **Чиж МО**, Белочкіна ІВ. З-к:

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. Режим доступу: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1367072/>

69. Ковальов ГО, Гальченко СЄ, **Чиж МО**, Белочкіна ІВ, Іщенко ІО, Власов ОО. Стимуляція репаративних процесів під впливом кріоконсервованих біологічно активних речовин після кріодеструкції шкіри. *Холод у біології та медицині: сучасний стан і перспективи*. За ред. О.Ю. Петренка. Монографія. – Київ.: Наукова думка, 2024;252–267. DOI: <https://doi.org/10.15407/978-966-00-1867-9>
70. **Чиж МО**, Гальченко СЄ, Гладких ФВ, Бизов ВВ, Рогоза ЛА, Белочкіна ІВ, Слета ІВ. *Безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби: технологія отримання та визначення складу*. За ред. М.О. Чижа. Монографія. – Вінниця: Твори, 2024;264. DOI: <https://doi.org/10.46879/2024.1>
71. **Чиж МО**, Гальченко СЄ, Гладких ФВ, Лядова ТІ, Бизов ВВ, Рогоза ЛА, Беспалова ІГ, Белочкіна ІВ, Слета ІВ, Матвеєнко МС, Кошурба ІВ, Глоба ВЮ. *Метаболічні, регенеративні та імунологічні властивості водно-сольових екстрактів кріоконсервованих тканин*. За ред. М.О. Чижа. Монографія. – Вінниця: Твори, 2025;296. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.5>
72. Гладких ФВ, Лядова ТІ, **Чиж МО**, Коморовський РР, Бабаєва ГГ, Матвеєнко МС. *Кардіоселективність кріобіотехнологічних засобів у терапії серцево-судинних захворювань*. Монографія. – Вінниця: Твори, 2025;384. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.4>

АНОТАЦІЯ

Чиж М.О. Імунорегуляторні механізми кардіопротекторної дії мезенхімальних стромальних клітин та кріоекстрактів серця в умовах ішемічно-некротичного ураження міокарда. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук (наукова спеціальність 14.03.08 – Імунологія та алергологія). Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2026. – 536 с.

Дисертаційна робота присвячена експериментальному обґрунтуванню нового вирішення наукової проблеми, спрямованої на дослідження кардіопротекторних, імуномодулювальних, регенеративних та метаболічних механізмів дії мезенхімальних стромальних клітин та екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця поросят у моделях гострої ішемії та некрозу міокарда. Актуальність роботи зумовлена потребою у створенні високоефективних і безпечних біотехнологічних підходів для лікування гострих ішемічних та некротичних станів серця, з урахуванням обмежень, характерних для сучасних клітинних технологій.

Ключові слова: мезенхімальні стромальні клітини, екстракти кріоконсервованих фрагментів серця, гостра ішемія міокарда, серцева недостатність, гіпертонічна хвороба, адреналінова (епінефринова) міокардіодистрофія, варіабельність серцевого ритму, перикисне окиснення ліпідів, оксидативний стрес, запалення, прозапальні та протизапальні цитокіни, апоптоз, ультразвукове дослідження, місцева анестезія, печінка, імуногістохімія, імунітет, імунна система, Т-лімфоцити, імунна відповідь.

ANNOTATION

Chyzh M.O. Immunoregulatory mechanisms of cardioprotective action of mesenchymal stromal cells and cryoextracts of the heart in conditions of ischemic-necrotic myocardial damage. Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences (scientific specialty 14.03.08 – Immunology and allergology). V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Sciences of Ukraine, Kharkiv, 2025. – 536 p.

The dissertation work is devoted to the experimental substantiation of a new solution to the scientific task aimed at studying the cardioprotective, immunomodulatory, regenerative and metabolic mechanisms of action of mesenchymal stromal cells and extracts of cryopreserved piglet heart fragments in models of acute ischemia and myocardial necrosis. The relevance of the work is due to the need to create highly effective and safe biotechnological approaches for the treatment of acute ischemic and necrotic heart conditions, taking into account the limitations characteristic of modern cellular technologies.

The aim of the work is to experimentally substantiate the cardioprotective potential of mesenchymal stromal cells and extracts of cryopreserved fragments of heart tissue by studying their immunomodulatory, reparative and regenerative mechanisms of action to increase the effectiveness and safety of acute coronary syndrome therapy.

The object of the study is the course of destructive-regenerative changes in the myocardium against the background of experimental acute ischemia and necrotic heart damage.

The subject of the study is the biological, immune and regenerative properties of mesenchymal stromal cells and extracts of cryopreserved piglet heart fragments.

A detailed analysis of three pathogenetically different models of injury – ischemic (ligation of the left coronary artery (LCA)), cryogenic (cryonecrosis) and metabolic (adrenaline myocardial dystrophy) – showed significant differences in the nature of inflammation, cellular infiltration, metabolic shifts and morphogenesis of injuries, which determines the different sensitivity of myocardial structures to the action of cellular and acellular preparations.

Key words: mesenchymal stromal cells, extracts of cryopreserved heart fragments, acute myocardial ischemia, heart failure, hypertension, adrenaline (epinephrine) myocardial dystrophy, heart rate variability, lipid peroxidation, oxidative stress, inflammation, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, apoptosis, ultrasound, local anesthesia, liver, immunohistochemistry, immunity, immune system, T-lymphocytes, immune response.

РЕФЕРАТ ДИСЕРТАЦІЇ
на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

за спеціальністю
14.03.08 – Імунологія та алергологія

**ІМУНОРЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ
КАРДИОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ
МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ
КЛІТИН ТА КРІОЕКСТРАКТІВ СЕРЦЯ В
УМОВАХ ІШЕМІЧНО-
НЕКРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ
МІОКАРДА**

DISSERTATION ABSTRACT
for academic degree
Doctor of Medical Sciences

in the specialty
14.03.08 – Immunology and allergology

**IMMUNOREGULATORY
MECHANISMS OF
CARDIOPROTECTIVE ACTION OF
MESENCHYMAL STROMAL CELLS
AND CRYOEXTRACTS OF THE HEART
IN CONDITIONS OF ISCHEMIC-
NECROTIC MYOCARDIAL DAMAGE**

Таблиць – 7, рисунків – 3, бібліографія – 72 посилання.

Чиж М.О. Імунорегуляторні механізми кардіопротекторної дії мезенхімальних стромальних клітин та кріоекстрактів серця в умовах ішемічно-некротичного ураження міокарда: реферат дис. ... доктор медичних наук: спец. 14.03.08 – Імунологія та алергологія. Харків: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, **2026**. – 45 с.

Chyzh M.O. Immunoregulatory mechanisms of cardioprotective action of mesenchymal stromal cells and cryoextracts of the heart in conditions of ischemic-necrotic myocardial damage: Dissertation Abstract ... Doctor of Medical Sciences: 14.03.08 – Immunology and allergology. Kharkiv: V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, **2026**. – 45 p.

Макет виготовлено на медичному факультеті
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022
Формат 60×84 1/16. Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman.
Друк офсетний. Ум. друк. арк. 1,95. Наклад 150 прим.

Видавець і виготовлювач
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів
видавничої продукції ДК № 3367 від 13.01.2009 р.
<https://karazin.ua/>