

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу **Михайла Хецуріані**

**«Зміни експресії довгих некодуючих РНК, залучених до регуляції гіпоксичної програми, при ішемічному ушкодженні серця»,**

що подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія» до спеціалізованої вченої ради 6198 Інституту фізіології ім. О. Богомольця

**Актуальність теми** дисертації зумовлюється дуже обмеженими знаннями у сфері регуляції фізіологічних функцій в тому числі і серцево-судинної системи (ССС) та участі в патологічних процесах таких молекул як довгі некодуючі РНК (lncRNA). Автор поставив на меті дослідити зміни експресії певних lncRNAs, що залучені до гіпоксичної програми, на різних експериментальних моделях (аноксія-реоксигенація кардіоміоцитів, хронічний інфаркт міокарда, ішемія-реперфузія міокарда *in vivo* у щурів) та у пацієнтів з наявними серцево-судинними патологіями.

**Зв'язок роботи з державними науковими програмами, темами, планами.** Дисертаційна робота виконана в рамках відомчих тем відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН У країни: «Значення довгих некодуючих РНК в механізмах розвитку експериментальної та клінічної патології» (державний реєстраційний номер — 0118U007348, 2019-2023 рр.), «Дослідження механізмів ремоделювання міокарда в патогенезі розвитку серцевої недостатності та її корекції» (державний реєстраційний номер — 114U007233, 2015-2018 рр.), за цільовою програмою «Підтримка пріоритетних для держави наукових досліджень і науково-технічних (експериментальних) розробок відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології НАН У країни (реєстраційний номер 0120U101281, 2021р.).

### **Наукова новизна**

Автором проведено широкий теоретичний і практичний скринінг, виявлено і вперше задокументовано закономірності змін експресії деяких lncRNA у різних моделях гіпоксії, зокрема в неонатальних кардіоміоцитах

щурів після аноксії-реоксигенації знижується експресія lncRNA H19, TUG1, GAS5, MIAT; при хронічній оклюзії лівої коронарної судини в тканинах міокарда дорослих щурів знижується експресія H19, GAS5, а TUG1 і MIAT – росте, так само як і при гострій ішемії-реперфузії. При додаванні інгібітора HIF-пролілгідроксилази до культивованих неонатальних кардіоміоцитів рівень експресії H19 та TUG1 знижувався, а MIAT – підвищувався, що вказує на зв'язок обраних для дослідження lncRNA із ступенем стабілізації транскрипційного фактора HIF.

Вперше проведено кореляційний аналіз і виявлено зв'язок між змінами lncRNAs та показниками кардіогемодинаміки на моделі хронічної оклюзії лівої коронарної артерії. Показано можливість розглядати lncRNA як маркери серцево-судинних захворювань, зокрема виявлено збільшення експресії lncRNA H19, HIF1a-AS1 та LIPCAR у плазмі пацієнтів із діагностовано ішемічною хворобою серця. Проведено вивчення рівнів експресії lncRNA в міокарді, плазмі та лейкоцитах пацієнтів, що піддавались операції аорто-коронарного шунтування. Також показано, що H19 є незалежним предиктором смерті у осіб похилого віку.

#### **Аналіз наукового підходу та ступеню обґрунтування висновків**

Дисертаційна робота Хецуріані М. є комплексним науковим дослідженням, містить глибокий аналіз літературних даних, сформульовану мету та завдання, багато результатів, отриманих на різних експериментальних моделях, а також з клінічного матеріалу. Результати дослідження викладені детально, зроблено коректні висновки. Разом з тим робота відкриває перспективи для продовження дослідницької роботи. Робота виконана на високому сучасному методологічному рівні із дотриманням сучасних світових тенденцій у біологічній науці.

Автор намагається охопити два функціональних аспекти lncRNA, згідно з якими можна здійснювати науковий пошук: 1) lncRNA як маркери уже наявних захворювань чи ішемічного пошкодження ССС; 2) як предиктори смертності у літніх людей. Для цього автор використовує конвенційні для такого типу досліджень, але разом з тим актуальні експериментальні моделі: аноксія-реоксигенація культивованих неонатальних кардіоміоцитів, перев'язка лівої коронарної артерії на 4 тижні та на 40 хвилин з наступною реперфузією як модель гострого інфаркту міокарда, а також метод детекції рівнів lncRNA за допомогою ПЛР в реальному часі. Також цінними є результати експресії lncRNA в

тканинах серця та плазми крові у пацієнтів, що піддавались операції шунтування серця з попереднім віддаленим ішемічним прекодиціонуванням. Отримані автором дані демонструють велику чутливість процесу експресії lncRNAs навіть до коротких ішемічних впливів.

### **Структура, обсяг і повнота викладення матеріалів дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 141 сторінці. Список літератури є доволі сучасним та відповідає темі роботи. Усі необхідні розділи присутні у дисертаційній роботі та розташовані у логічній і коректній послідовності.

Результати, описані у дисертаційній роботі, опубліковані у 11 наукових публікаціях – 2 статті опубліковані у журналах, що входять до Q1-Q2 за рейтингом Scimago, 4 статті опубліковані в українських фахових виданнях, що також реферуються базою даних Scopus (Q4). Результати були також апробовані виступами на 7 фахових конференціях, включаючи українські та міжнародні. Таким чином, положення, що виносяться на захист, містять новизну, достовірність і в повній мірі представлені в наукових публікаціях.

### **Академічна доброчесність**

Робота Хецуріані М. пройшла перевірку на плагіат, що підтверджує дотримання автором принципів академічної доброчесності.

### **Зауваження .**

1. У огляді літератури немає інформації ні про механізми ішемічного прекодиціонування, ні про ефективність його використання у хірургічній практиці, зокрема й у літніх людей.
2. У розділі 2.Методи бракує інформації про праймери, які використовувались для HIF1a, PDK1, glut1, mTOR, BDNF.
3. Кожен із пунктів розділу 3. Результати варто доповнити підсумовуючим абзацом-висновком, що ці результати означають чи на що вказують.

### **Питання**

1. Чому в експериментах з аноксією-реоксигенацією культивованих кардіоміоцитів рівні lncRNA вивчали після закінчення реоксигенації

і не вивчали після аноксії? Врахування цієї точки дало б чіткішу картину динаміки рівня експресії lncRNA.

2. Якою була виживаність щурів, яким здійснювали перев'язку лівої нисхідної коронарної артерії в хронічних та гострих експериментах?
3. Зважаючи на те, що загальнопринятим є факт, що з віком протекторний потенціал ішемічного прекодиціонування сильно знижується, чи доцільно було використовувати дистантне ішемічне прекодиціонування у літніх пацієнтів ( $\geq 60$  років), якщо їм проводили операції коронарного шунтування на працюючому серці?

### Висновок.

Зазначені зауваження не знижують якість роботи, не впливають на кінцевий результат. Дисертаційна робота Михайла Хецуріані «Зміни експресії довгих некодуєчих РНК, залучених до регуляції гіпоксичної програми, при ішемічному ушкодженні серця», що подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії відповідає всім критеріям та стандартам, встановлених порядком присудження ступеню доктора філософії, як зазначено постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року, нормам публікації дисертаційних робіт за наказом МОН України №1220 від 23 вересня 2019 року, а також вимогам до оформлення дисертацій за наказом за наказом МОН України №40 від 12 січня 2017 року. Її зміст та практичне значення повною мірою відповідають науковій спеціалізації 091 «Біології та біохімія» у межах освітньо-наукової програми «Біологія (біофізика, фізіологія людини та тварин, патологічна фізіологія)», що є частиною третього рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, а її автор Михайло Хецуріані заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія».

### Рецензент:

Юлія Гошовська, к.б.н.,  
Відділ фізіології кровообігу  
Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України  
goshovska@biph.kiev.ua.

ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ  
НАН УКРАЇНИ  
Підпис: Юлія Гошовської  
Засвідчую: Юлія Гошовської  
Ст. інспектор Гетемек Юлія

