РІШЕННЯ
спеціалізованої вченої ради
про присудження ступеня доктора філософії

Разова спеціалізована вчена рада Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ (ID 6198) прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії галузі знань 09 – «Біологія» за спеціальністю 091 – «Біологія та біохімія», на підставі прилюдного захисту дисертації «Зміни експресії довгих некодуючих РНК, залучених до гіпоксичної програми, при ішемічному ушкодженні серця», 27серпня 2024 р.

Хецуріані Михайло 1988 року народження.

З 2017 року по 2021 рік навчався в аспірантурі Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України за освітньо-науковою програмою Біологія (Біофізика, Фізіологія людини і тварин, Патологічна фізіологія) з галузі знань 09 Біологія, спеціальність 091 – «Біологія».

З листопада 2021 року працює у відділі загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України на посаді молодшого наукового співробітника. У вересні 2023 року був прикріплений як здобувач поза аспірантурою до відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України для завершення дисертаційного дослідження на здобуття третього освітньо-наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – «Біологія та біохімія». Освітньо-наукова програма підготовки здобувачів третього рівня вищої освіти за спеціальністю 091 – «Біологія та біохімія» виконана в повному обсязі.

Тема дисертації «Зміни експресії довгих некодуючих РНК, залучених до гіпоксичної програми, при ішемічному ушкодженні серця» затверджена рішенням Вченої ради Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України від 07.12.2023р., протокол №18.

Дисертацію виконано у відділі загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України у періоди з 2017 по 2024 рр.

Науковий керівник – Шиш Анжела Михайлівна, кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Результати дисертаційного дослідження широко представлені у наукових публікаціях. Загалом опубліковано 15 наукових праць, у тому числі 7 статей, 5 з яких у наукових фахових виданнях, затверджених МОН, що індексуються у наукометричній базі Scopus, 2 статті у міжнародних виданнях та 8 тез усних та стендових доповідей на наукових конференціях.

Список публікацій за темою дисертації

Статті у наукових фахових виданнях:

1. **М. Хецуріані**, В. Є. Досенко. Довгі некодуючі РНК як регулятори фізіологічних та патологічних процесів серцево-судинної системи. Фізіол. журн., 2020, Т. 66, № 4. https://doi.org/10.15407/fz66.04.072 Фахове видання, категорія Б. *(особистий внесок здобувача: пошук та систематизація інформації, написання статті).*
2. **Хецуріані, М.,** Іоффе, Н. О., Руденко, М. Л., Древицька, Т. І., & Досенко, В. Є. (2020). Вплив віддаленого ішемічного прекондиціонування на експресію довгої некодуючої РНК H19 та фактору, що індукується гіпоксією HIF-1α, при ізольованому коронарному шунтуванні у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, (3 (40), 49-54. https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.4009/040049-054/089 Scopus, Q4. *(особистий внесок здобувача: проведення молекулярно-біологічних досліджень, статистична обробка результатів, написання статті).*
3. **M. Khetsuriani,** N. O. Ioffe, T. I. Drevytska, V. O. Niekrasova, V. E. Dosenko. MHRT expression during remote ischemic preconditioning in patients with coronary artery disease. Biopolymers and Cell, Volume 37, pp 270-277; https://doi.org/10.7124/bc.000a59 Scopus, Q4; фахове видання, категорія А. *(особистий внесок здобувача: проведення молекулярно-*

біологічних досліджень, статистична обробка результатів, написання статті).

4. **M. Khetsuriani,** T. I. Drevytska, L. V. Tumanovska, G. V. Pirtnichenko, Y. Hegel-Valentych, V. O. Niekrasova, A. M. Shysh, V. E. Dosenko. Alterations in lncRNAs H19 and TUG1 expression and their correlation with hemodynamics in myocardial infarction. Biopolymers and Cell, Volume 39, pp 231-241; http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A9B Scopus, Q4; фахове видання, категорія А. *(особистий внесок здобувача: проведення експериментів, статистична обробка результатів та графічне оформлення, написання статті).*
5. **М. Хецуріані,** Т. І. Древицька, А. М. Шиш. Зміни експресії довгих некодуючих РНК H19, TUG1, GAS5, MIAT при ішемії-реперфузії міокарда. Фізіол. журн., 2024, Т. 70, № 1. https://doi.org/10.15407/fz70.01.052 Scopus, Q4; фахове видання, категорія А. *(особистий внесок здобувача: проведення експериментів, статистична обробка результатів та графічне оформлення, написання статті).*

Статті у міжнародних виданнях

6. Serebrovska ZO, Xi L, Tumanovska LV, Shysh AM, Goncharov SV, **Khetsuriani M,** Kozak TO, Pashevin DA, Dosenko VE, Virko SV, et al. Response of Circulating Inflammatory Markers to Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Training in Healthy Elderly People and Patients with Mild Cognitive Impairment. *Life*. 2022; 12(3):432. https://doi.org/10.3390/life12030432 Scopus, Q2. *(особистий внесок здобувача: проведення молекулярно-біологічних досліджень із визначення експресії довгих некодуючих РНК у плазмі крові пацієнтів, статистична обробка результатів, написання частини статті).*
7. Lapikova-Bryhinska T, Ministrini S, Puspitasari YM, Kraler S, Mohamed SA, Costantino S, Paneni F, **Khetsuriani M,** Bengs S, Liberale L, Montecucco F, Krampla W, Riederer P, Hinterberger M, Fischer P, Lüscher TF, Grünblatt E,

Akhmedov A, Camici GG. Long non-coding RNAs H19 and NKILA are associated with the risk of death and lacunar stroke in the elderly population. Eur J Intern Med. 2023 Nov 17:S0953-6205(23)00411-9. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.11.013 Scopus, Q1. *(особистий внесок здобувача: проведення біонформаційного пошуку, проведення молекулярно-біологічних досліджень, статистична обробка результатів, написання частини статті).*

У дискусії взяли участь члени разової спеціалізованої вченої ради та присутні на засіданні:

Гошовська Юлія Володимирівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу фізіології кровообігу, Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України м. Київ, рецензія позитивна із зауваженнями:

1. У огляді літератури немає інформації ні про механізми ішемічного прекондиціювання, 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 до автора дисертаційної роботи:

1. Чи взаємопов'язані підвищені ризики смерті у осіб похилого віку між рівнем порогової експресії H19 та жіночою статтю?
2. Чому в експериментах з аноксією-реоксигенацією культивованих кардіоміоцитів рівні lncRNA вивчали після закінчення реоксигенації і не вивчали після аноксії? Адже, врахування цієї точки дало б чіткішу картину динаміки рівня експресії lncRNA.
3. Якою була виживаність щурів, яким здійснювали перев'язку лівої низхідної коронарної артерії в хронічних та гострих експериментах?
4. Зважаючи на те, що загальноприйнятим є факт, що з віком протекторний потенціал ішемічного прекондиціювання сильно знижується, чи доцільно було використовувати дистантне ішемічне прекондиціювання у літніх пацієнтів (≥60 років), якщо їм проводили операції коронарного шунтування на працюючому серці?

Нагібін Василь Сергійович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту

фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України м. Київ, рецензія позитивна із зауваженнями:

1. Варто було б провести порівняння експресії довгих некодуючих РНК не тільки між пацієнтами, що проходили віддалене ішемічне прекондиціонування з такими, які не проходили, а й з контрольною групою.

Питання до автора дисертаційної роботи:

1. Чим пояснюється різниця у експресії довгої некодуючої РНК H19 у тварин та пацієнтів?
2. За рахунок чого відбувалося збільшення експресії мРНК фактору, що індукується гіпоксією, при стабілізації цього білка в умовах нормоксії?

Дроздовська Світлана Богданівна, доктор біологічних наук, професор кафедри медико-біологічних дисциплін Національного університету фізичного виховання і спорту України м. Київ, відгук позитивний із зауваженнями:

1. У тексті зустрічаються у невеликій кількості орфографічні, пунктуаційні та технічні помилки.
2. У розділі 2 (Матеріали та методи досліджень) вказано не весь перелік праймерів та зондів (бракує послідовності праймеру для бета-актину).
3. У розділі 4 (Аналіз та узагальнення результатів дослідження) бракує інформації від автора стосовно спільної можливої ролі довгих некодуючих РНК H19 та MIAT у тварин та людей.

Питання до автора дисертаційної роботи:

1. У роботі наведена модель аноксії-реоксигенації первинної культури кардіоміоцитів. На думку автора, що саме призводить до змін експресії довгих некодуючих РНК за цієї моделі – аноксія чи реоксигенація?
2. На експериментальних моделях спостерігається зниження експресії довгої некодуючої РНК H19 за умов ішемічного ушкодження. При цьому у пацієнтів при патології спостерігається збільшення експресії цієї РНК. Як це можна пояснити?
3. Довгі некодуючі РНК, експресія яких визначалася у пацієнтів. Вони є кардіоспецифічними чи експресуються і у інших тканинах?

Талаєва Тетяна Володимирівна, доктор медичних наук, професор відділу клінічної фізіології Національного наукового центру Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска м. Київ, відгук позитивний із зауваженнями:

1. Автор застосовує різні назви ендотеліальних клітин: ендотелійні, ендотеліальні). Необхідно уніфікувати терміни.
2. Дисертант робить висновок, що у пацієнтів з ішемічною хворобою серця виявлено підвищений рівень експресії довгих некодуючих РНК H19, HIF1A-AS1 та LIPCAR. Це дозволяє розглядати вказані молекули як потенційні біомаркери серцево-судинних захворювань. Це досить широке заключення. Необхідно більш чітко вказати яких процесів вказані молекули можуть використовуватись як біомаркери.

Питання до автора дисертаційної роботи:

1. Враховуючи зміни експресії довгих некодуючих РНК H19, TUG1 та MIAT в умовах аноксії-реоксигенації на кардіоміоцитах неонатальних щурів та в умовах нормоксії при застосуванні інгібітора HIF-проліл гідроксилази, яку роль відіграє довга некодуюча РНК H19 в міокарді при гіпоксії? Чи залучений до регуляції експресії довгої некодуючої РНК MIAT транскрипційний фактор, що індукується гіпоксією (HIF-1α)?
2. Автор робить висновок на основі вираженості експресії довгих некодуючих РНК в умовах моделювання інфаркту міокарда у дорослих щурів, що довгі некодуючі РНК TUG1 та MIAT є потенційними мішенями для РНК-інтерференції, а H19 — для надекспресії у терапевтичних цілях при моделюванні інфаркту міокарда у тварин. В той же час, на основі досліджень у людей похилого віку збільшення рівня експресії довгої некодуючої РНК H19 пов'язане із підвищеним ризиком смерті. Яким чином це узгоджується?
3. Причини смерті у людей похилого віку можуть бути внаслідок різних причин. Чи асоціюється збільшення рівня експресії довгої некодуючої РНК H19 із підвищеним ризиком смерті з кардіальних

причин? Яка можлива роль в даних процесах довгої некодуючої РНК H19?

4. Чи можливо віднести пацієнтів віком 75 років до практично здорових? Зазвичай в таких випадках використовують термін: «без клінічних ознак наявності серцево-судинних або інших захворювань».
5. Метод віддаленого прекондиціонування, що використовував дисертант, на сьогодні у клініці лежить в основі визначення потік-залежної вазодилатації. За рахунок яких механізмів відбувається прекондиціонування міокарду?

Струтинський Руслан Борисович, доктор біологічних наук, провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України м. Київ, оцінка позитивна без зауважень.

Результати відкритого голосування:

«За» - 5

«Проти» - 0

«Утрималось» - 0

РАЗОВА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ВЧЕНА РАДА ID 6198
ІНСТИТУТУ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ
УХВАЛИЛА:

1. Дисертація Хецуріані Михайла на тему «Зміни експресії довгих некодуючих РНК, залучених до гіпоксичної програми, при ішемічному ушкодженні серця» за спеціальністю 091 - «Біологія та біохімія» у галузі знань 09 «Біологія», є завершеним самостійним науковим дослідженням і відповідає вимогам «Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 261; «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової

установи про присудження ступеня доктора філософії» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

2. Присудити Михайлу Хецуріані науковий ступінь доктора філософії у галузі знань 09 – «Біологія», спеціальність 091 – «Біологія та біохімія».

3. Рішення разової спеціалізованої вченої ради затвердити і передати до Випускової кафедри Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

4. Підготувати Наказ про видачу Хецуріані Михайлу диплома доктора філософії та додатка до нього європейського зразка.

На підставі відкритого голосування та прийнятого рішення спеціалізована вчена рада Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України присуджує Хецуріані Михайлу науковий ступінь доктора філософії з галузі знань 09 – «Біологія», спеціальність 091 – «Біологія та біохімія».

Голова разової спеціалізованої вченої ради,
доктор біологічних наук,
провідний науковий співробітник
відділу загальної та молекулярної
патофізіології Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця НАН України Руслан СТРУТИНСЬКИЙ

НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ * м. КИЇВ * УКРАЇНА * ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ * ідентифікаційний код 05417093 * ВІДДІЛ КАДРІВ

ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ
Підпис: Руслана Струтинського
Засвідчую
Ст. інспектор Тетяна Юдіна