

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Гур'янової Вероніки Леонідівни “ МікроРНК-1 при
експериментальній патології серця різного генезу”, що подана на
здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

В теперішній час традиційні підходи до терапевтичного лікування кардіоваскулярної патології, перш за все - ішемічної хвороби серця та гострих порушень коронарного кровообігу, вже в значній мірі вичерпали себе, і вона залишається головною причиною передчасної летальності та втрати працездатності у всьому світі. Наслідком цього є широке застосування принципів інвазійної та хірургічної реваскуляризації серця, проте вони спрямовані головним чином на попередження розвитку гострих коронарних явищ і їх тяжких наслідків і, в кращому разі, не впливають на патогенез основного захворювання, його розповсюдження. В багатьох випадках навіть найбільш сучасні інвазивні методи прискорюють розвиток процесу в результаті його генералізації та виникнення атеро- та артеріосклеротичних ушкоджень в інших ділянках коронарної судинної системи. Це означає, що подальший прогрес у зниженні розповсюдженості кардіальної патології, попередженні її тяжких наслідків потребує розробки та впровадження в клінічну практику принципово нових методів та принципів лікування, які базуються на новітніх досягненнях фундаментальної та молекулярної кардіології.

Використання генетичного підходу до втручання в патогенез кардіальної патології вважається в теперішній час одним з найбільш перспективних, тому що він може дати можливість не тільки зменшення вираженості пошкодження серця і подальшого розвитку серцевої недостатності, але й попереджувати розвиток цих пошкоджень і розвиток надмірних реакцій на них, які в ряді випадків набувають значення самостійних факторів патогенезу. Принципова можливість такого втручання з'явилася в останній час завдяки відкриттю здатності мікроРНК ре-

гулювати експресію генів, які забезпечують перебіг різних фізіологічних та патологічних процесів. Як видно з наведених у огляді літератури даних, роль мікроРНК у цих умовах не викликає жодних сумнівів, і більшість авторів вважає ту чи іншу мікроРНК потенційно важливою терапевтичною мішенню. Однак на шляху перетворення потенційної важливої терапевтичної мішені на реальну стає той факт, що роль кожної конкретної мікроРНК є неоднозначною за результатами різних дослідницьких груп.

Проте поки що цей підхід носить гіпотетичний характер і обмежується експериментальними дослідженнями. Крім того і результати, які отримані різними дослідниками навіть в стандартизованих умовах експерименту, характеризуються значною суперечністю. Незважаючи на те, що участь мікроРНК-1, які є мажорними для міокарду, є безперечною в генезі різного роду змін структури та функції серця як у віковій його еволюції, так і у розвитку різних форм кардіоваскулярної патології в екстремальних та патологічних умовах, характер та фізіологічна значимість впливу мікроРНК-1 залишаються поки що суперечливими. Суттєві протиріччя стосуються змін рівня мікроРНК-1 при ішемії-реперфузії, а також їх функціонального значення у розвитку відповіді кардіоміоцитів на ушкодження. Так, одні автори як у дослідях як *in vivo*, так і в умовах клітинних культур встановили, що мікроРНК-1 при ішемії мають пошкоджуючу дію, збільшують кількість апоптотичних та некротизованих клітин, сприяють розвитку аритмій та порушенню кардіогемодинаміки, тоді як інгібітори мікроРНК-1 здійснюють протекторну дію. Результати досліджень інших авторів свідчать про те, що мікроРНК-1 мають протекторний вплив на кардіоміоцити та серцеву діяльність, і введення екзогенної мікроРНК-1 призводить до зменшення ушкодження клітин, має анти-апоптотичний ефект та покращує процес відновлення серця.

Ця неузгодженість сучасних поглядів на роль мікроРНК-1 в функціонуванні серця в фізіологічних умовах, в генезі різних форм кардіальної патології і, особливо, можливість їх використання в якості мішеней для терапевтичних втру-

чань в цих умовах явилася підставою для планування і проведення даного дослідження, що свідчить про його актуальність та безперечну наукову та практичну значимість.

Огляд літератури та детальний критичний аналіз результатів самих сучасних досліджень по проблемі, якій присвячене проведене дослідження, підтверджує як його актуальність, так і високий рівень професійної підготовленості дисертанта в галузях патофізіології, загальної генетики, молекулярної кардіології. Це дозволило автору чітко сформулювати мету та головні завдання дослідження, визначити найбільш адекватні підходи до їх вирішення. Для цього автором дисертації застосовані найбільш адекватні та сучасні методи дослідження, використані складні та адекватні експериментальні моделі різних патологічних станів в умовах як *in vivo*, так і клітинної культури. Отримані дані піддані детальному статистичному аналізу, завдяки чому зроблені висновки не викликають ніяких сумнівів.

Новизна та ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації

Головне наукове значення проведеного дослідження полягає в тому, що автором беззаперечно встановлено в ряді використаних експериментальних моделей значення мікроРНК-1 при розвитку пошкоджень міокарду в умовах аноксії-реоксигенації. Цей висновок базується на вірогідному збільшенні кількості загинувших кардіоміоцитів в умовах попередньої гіперекспресії мікроРНК-1 та зменшенні вираженості незворотньо пошкоджених клітин в умовах пригнічення їх експресії. Про це свідчить також ефект профілактичного застосування інгібітору протеасоми, який полягав у паралельному зростанні як експресії мікроРНК-1, так і вираженості кардіопротекторної дії.

Суттєве наукове та практичне значення мають також встановлено автором дані відносно того, що в різних патологічних умовах змінюється не тільки експресія мікроРНК-1, але порушується також характер їх процесингу, про що свідчать зміни співвідношень між вираженістю експресії первинних, прекурсорних та

зрілих форм мікроРНК-1. Ці дані відкривають можливість цілеспрямованої корекції порушеної експресії зрілих мікроРНК-1 як кардіопротекторного впливу.

Крім того, отримані дані дозволяють в значній мірі прояснити причину протиріч, яка зараз існує в питанні оцінки функціональної та патогенетичної значимості мікроРНК-1. Автори, які стверджують наявність у них пошкоджуючої дії, базуються на наявності прямої залежності між вираженістю експресії мікроРНК-1 та ступенем пошкодження серця. Проте зростання експресії мікроРНК-1 може бути не причиною, а наслідком пошкодження, тобто виконувати кардіопротекторну дію, спрямованим на обмеження віддалених функціональних та структурних порушень.

Структура та обсяг дисертації. Рукопис дисертації має традиційний характер і включає вступ, основну частину (огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, його результатів та обговорення), висновків та списку використаних джерел (247 найменувань). Робота викладена на 160 сторінках машинописного тексту та проілюстрована 56 рисунками.

Висновки роботи відповідні отриманим даним та результатам їх аналізу, є конкретними та переконливими. Автореферат повністю відображає основний зміст дисертації. Основні положення дисертації викладені у 12 роботах, серед яких 5 статей, опублікованих в провідних зарубіжних і фахових вітчизняних журналах, і 7 тезів та були обговорені на вітчизняних та зарубіжних наукових конференціях.

При знайомстві з роботою виникли окремі запитання, на які хотілося би отримати відповіді, та рекомендації відносно подальшого розвитку досліджень у напрямку, якому присвячена дисертація. Перш за все, для того, щоб оцінити терапевтичну ефективність використаного автором впливу на експресію мікроРНК-1 в умовах ішемії – реперфузії треба співставити отриманий ефект з ефектом якогось іншого впливу, який на теперішній час можна розглядати як “золо-

тий стандарт” і який вже знайшов достатньо широке клінічне застосування. Це можуть бути блокатори кальцієвих каналів, бета-адреноблокатори або кверцетин. Таке порівняння може дати значно більш об’єктивну оцінку ефективності застосованого нового терапевтичного підходу, в розробці якого суттєва роль належить дисертанту, і оцінку перспективи його застосування в кардіологічній клініці. В проведеному дослідженні такого порівняння не було проведено, і його доцільно провести в подальшій роботі.

В проведеній роботі автор значно більше уваги приділяє особливостям біогенезу мікроРНК-1 в серці в різних екстремальних та патологічних умовах. Проте на всіх досліджених моделях функціональну та патологічну роль відіграють тільки зрілі форми мікроРНК-1, тоді як зміни співвідношення між початковими, прекурсорними та зрілими формами свідчить тільки про особливостях їх процесингу, але не про патогенетичну значимість всієї системи мікроРНК-1 в конкретних умовах.

Деяка обмеженість аналізу результатів дослідження полягає в тому, що автор розглядає серце та зміни його структури і функції тільки як прояв пошкодження кардіоміоцитів, в той час, як елементи сполучнотканинної стромы серця становлять більше як 60% його маси і відіграють суттєву роль як у нормальному функціонуванні серця, так і в його структурному і функціональному ремоделюванні. Тому гіпертрофія серця, яка пов’язана з його перевантаженням при артеріальній гіпертензії, клапанних вадах, в умовах запальних захворювань і призводить до розвитку серцевої недостатності, порушень ритму серця є наслідком в більшій мірі кардіофіброзу, ніж гіпертрофії кардіоміоцитів.

Якщо, згідно з припущеннями, які зроблені автором, існує можливість незалежної виборчої регуляції експресії мікроРНК-1 різного ступеня зрілості, то є логічним і припущення, що первинні і прекурсорні мікроРНК-1 – не тільки перехідні форми, а з’єднання, які мають самостійну функцію. Якщо навіть відмінності в характері змін експресії різних форм мікроРНК-1, що в умовах А/Р можуть визначатися їх різною чутливістю до цього впливу, то як можна пояснити

наявність в нормальних умовах зворотної кореляційної залежності між рівнем первинних та зрілих мікроРНК-1?

Проте поставлені питання ні в якій мірі не впливають на високу оцінку проведеного дослідження, наукової та практичної значимості отриманих результатів.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

За критеріями актуальності, новизни, науково-методичного рівня, теоретичного значення, аргументованості висновків, повноті викладення результатів у наукових публікаціях, дисертаційна робота Гур'янової Вероніки Леонідівни “МікроРНК-1 при експериментальній патології серця різного генезу”, є закінченим науковим дослідженням, яке відповідає всім вимогам пункту 11 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата кандидатки медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент

Головний науковий співробітник відділу
фундаментальних досліджень ДУ “Інститут
кардіології ім М.Д.Стражеска” НАМН України
д.м.н, проф.

Підпис В.В. Братуся завіряю:
зав. відділом кадрів



В.В. Братусь

Л.М. Турівна