

ВИСНОВОК

наукового керівника к.б.н., ст.н.с., провідного наукового співробітника відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О.

Богомольця

Шиш Анжели Михайлівни

на дисертаційну роботу

Михайла ХЕЦУРІАНІ

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

виконану на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія та біохімія

Михайло Хецуріані закінчив у 2012 році КНУ імені Тараса Шевченка, біологічний факультет. У 2017 році вступив до аспірантури Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України у відділ загальної та молекулярної патофізіології. Здобувач Михайло Хецуріані навчався в аспірантурі за спеціальністю 091 Біологія та будучи потім пошукачем за спеціальністю 091 Біологія та біохімія в повному обсязі виконав освітню-наукову програму.

У процесі роботи над дисертаційним дослідженням Михайло Хецуріані виявив високу працездатність, загальну ерудицію та наполегливість в опануванні нових освітніх компонентів та набув нових знань, умінь, навичок та компетентностей, які допомогли йому на високому рівні виконати наукове дослідження.

За час навчання в аспірантурі освоїв спеціалізовані навички і методи, необхідні для розв'язання значущих проблем у сфері професійної діяльності, науки та інновацій. Демонструє значну авторитетність, інноваційність, високий ступінь самостійності, академічну та професійну доброчесність, постійну відданість розвитку нових ідей та процесів у передових контекстах професійної та наукової діяльності; здатність до безперервного саморозвитку та самовдосконалення. Здобувач повністю відповідає 8 кваліфікаційному рівню Національної рамки кваліфікацій.

Задіяний до виконання загального плану науково-дослідних робіт відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України:

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Одним з ушкоджуючих факторів серцево-судинної системи, який сьогодні ретельно вивчається на молекулярно-генетичному рівні, є гіпоксія [Salva, 2018]. Значна роль у патогенезі гіпоксичного стану та ішемічних ушкоджень серцевого м'язу відводиться білковому фактору, що індукується гіпоксією (hypoxia-inducible factor, HIF) [Semenza, 2013]. Одним з імовірних механізмів регуляції HIF-сигнального шляху є довгі некодуючі РНК [Barth, 2020]. Встановлено

регуляторну роль довгих некодуючих РНК при численних патологічних та фізіологічних станах, зокрема і у серцево-судинній системі.

Ідентифікація та визначення ролі довгих некодуючих РНК, залучених до регуляції гіпоксії, може стати інструментом для ранньої діагностики серцево-судинних патологій, а також відкриває можливості для створення нових методів терапії. Зокрема, в даній роботі дослідження на тваринах спрямовані на пошук потенційних мішеней для РНК-інтерференції або надекспресії РНК *in vivo*. Дослідження клінічного матеріалу дозволять визначити потенційні біологічні маркери ішемічного ушкодження серця.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках відомчих тем НДР відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України: «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 України (реєстраційний номер 0120U101281, 2021р.).

Мета роботи: Встановити значення зміни експресії деяких довгих некодуючих РНК, які залучені до регуляції гіпоксичної програми, в експериментах на моделях тварин з ішемічним ушкодженням серця та у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Наукова новизна. У дисертаційній роботі вперше показана зміна експресії довгих некодуючих РНК H19, TUG1, MIAT та GAS5 у кардіоміоцитах неонатальних щурів за умов аноксії-реоксигенації, а також при моделюванні інфаркту міокарда та ішемії-реперфузії у щурів лінії Wistar. На культурі кардіоміоцитів неонатальних щурів встановлено, що рівень експресії зазначених довгих некодуючих РНК знижується при аноксії/реоксигенації. При додаванні у культуру клітин інгібітора NIF-проліл гідроксилази рівень експресії довгих некодуючих РНК H19 та TUG1 знижується, а MIAT — підвищується.

Виявлено, що при моделюванні інфаркту міокарда рівень експресії lncRNA H19 знижується, а TUG1 та MIAT — збільшується у міокарді та плазмі крові щурів. Вперше у дисертаційній роботі встановлені кореляційні зв'язки між експресією довгих некодуючих РНК H19, TUG1, MIAT та GAS5 із низкою кардіогемодинамічних показників, таких як кінцево-сistolічний тиск, кінцево-діастолічний тиск, ізвольюмічна константа розслаблення Tau W, dP/dT_{max} та ударна робота серця.

У роботі досліджені особливості експресії довгих некодуєчих РНК H19, MIAT, HIF1A-AS1, LIPCAR, MHRT у пацієнтів із ішемічною хворобою серця. Показано, як змінюється експресія зазначених довгих некодуєчих РНК у міокарді, лейкоцитах та плазмі крові за умов віддаленого ішемічного прекодиціонування у пацієнтів, яким проводили операцію аортокоронарного шунтування. Вперше проведено дослідження експресії довгих некодуєчих РНК H19, MIAT, HIF1A-AS1, LIPCAR, MHRT на великій вибірці здорових літніх пацієнтів. Показано, що довга некодуєча РНК H19 є незалежним предиктором смерті у осіб похилого віку.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати дисертаційної роботи мають як теоретичне, так і практичне значення. Визначення особливостей експресії довгих некодуєчих РНК H19, TUG1, MIAT та GAS5 у щурів дає розуміння більш глибоких молекулярних механізмів, які лежать в основі ішемічного ушкодження міокарда. Отримані дані можуть бути використані для проведення подальших досліджень із інтерференцією або надекспресією зазначених довгих некодуєчих РНК. Результати дисертаційної роботи можуть бути використані для написання методичної, освітньої літератури для навчальних закладів медичного та біологічного профілю. Крім того, результати роботи можуть бути використані для обґрунтування можливого застосування інформації про довгі некодуєчі РНК у клінічній практиці.

Результати дослідження із визначення експресії довгих некодуєчих РНК H19, MIAT, HIF1A-AS1, LIPCAR, MHRT у пацієнтів із ішемічною хворобою серця та у здорових пацієнтів похилого віку можуть бути використані для пошуку нових маркерів для діагностики та лікування серцево-судинних захворювань. Відомості про lncRNA H19 як незалежного предиктора смерті у осіб похилого віку, можуть бути використані для визначення груп ризику серед літніх людей.

Обґрунтованість наукових положень. Положення та висновки, отримані автором у процесі дослідження, належним чином аргументовані та науково обґрунтовані. Достовірність сформульованих у дисертації наукових положень та висновків підтверджується їх науковим обґрунтуванням, яке базується на критичному осмисленні здобутків вітчизняних та зарубіжних вчених, застосуванням системного підходу, відповідністю використаних наукових методів дослідження та математичної статистики, структурованістю та логічною послідовністю етапів дослідження, значним обсягом опрацьованих джерел. Основні положення та результати дисертаційної роботи представлені для обговорення на наукових і науково-практичних конференціях та семінарах різних рівнів.

Викладення матеріалу дисертації в наукових публікаціях.

За темою дисертації було опубліковано 15 робіт, з них 7 статей. Дві статті опубліковані в журналах, які за рейтингом Scimago віднесені до першого та другого кuartилів (Q1, Q2). Чотири статті опубліковані в українських фахових виданнях, віднесених до науково-метричної бази Scopus (Q4). Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій, які затверджені наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року зі змінами та доповненнями, внесеними наказом МОН України № 759 від 31.05.2019 року та вимогам 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.

Дані про відсутність порушень академічної доброчесності. Дисертаційну роботу Михайла ХЕЦУРІАНІ було перевірено на академічний плагіат програмою Unicheck. Висновок – ознак академічного плагіату не виявлено.

Дисертаційна робота Михайла ХЕЦУРІАНІ «Зміни експресії довгих некодуючих РНК, залучених до гіпоксичної програми, при ішемічному ушкодженні серця», може бути рекомендована до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

Провідний науковий співробітник
відділу загальної та молекулярної патофізіології
Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця
к.б.н., ст..н.с.

 Анжела ШИШ

