Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0410U001858

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 08-04-2010

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сурова Ольга Вікторівна
2. Surova Olga Viktorivna

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 14.03.04

Назва наукової спеціальності: Патологічна фізіологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 02-02-2010

Спеціальність за освітою: 7.070403

Місце роботи здобувача: Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 05417093

Місцезнаходження: 01024, Київ, вул. Богомольця, 4

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 26.198.01

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології ім. Богомольця Національна академія наук України

Код за ЄДРПОУ: 00000000

Місцезнаходження: вул. Богомольця, 4, м. Київ, Київ, 01024, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 05417093

Місцезнаходження: 01024, Київ, вул. Богомольця, 4

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.03.53

Тема дисертації:

1. ЕКПРЕСІЯ ГЕНІВ ЕНДОГЕННОЇ КАРДІОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ СЕРЦЯ

2. Expression of endogenous cardioprotection genes at ischemia-reperfusion of heart.

Реферат/анотація:

1. Дисертацію присвячено вивченню ролі генетичних факторів у розвитку патологічних процесів, що ведуть до загибелі кардіоміоцитів (шляхом некрозу, апоптозу та аутофагії), зумовлюють стійкість міокарда до гіпоксії та інших патогенних факторів, та ролі генів стрес-білків при ішемії-реперфузії міокарда та аноксії-реоксигенації неонатальних кардіоміоцитів в культурі, а також участі цих факторів в механізмах кардіопротекції в умовах пре- та постkондиціонування. Вперше на сучасному методичному рівні отримано інформацію про роль змін експресії генів FRAP, Bcl-2, HIF-3alpha, HSP70 та HSP90 в реалізації програм ендогенної кардіопротекції. В роботі досліджено цитопротективні ефекти пізнього ішемічного пре- та пост кондиціонування. Показано, що прекондиціонування у віддаленому періоді попереджає апоптотичну загибель кардіоміоцитів в культурі за умов дії першого епізоду аноксії-реоксигенації, а при другому її епізоді -зменшує популяцію некротичних клітин. При цьому відбувається пригнічення екпресії генів білків теплового шоку HSP70 та HSP90, регуляторів апоптозу та аутофагії Bcl2 та FRAP, та зростає експресія

субодниці фактору, що індукуються гіпоксією, HIF-3alpha. Відтворене пізнє постконтиціонування не забеспечувало формування стійкості клітин до пошкоджуючої дії аноксії-реоксигенації, кількость живих клітин в культурі при цьому зменшувалася та кількість загинувших шляхом некрозу клітин різко зростала. При цьому експресія генів білків теплового шоку HSP70 та HSP90 значною мірою пригнічувалася, спостерігалася тенденція до підвищення експресії Bcl2 та FRAP, а також потужне пригнічення експресії гену HIF-3alpha. В роботі досліджено можливість відтворення пізнього прекондиціонування фармакологічним шляхом за допомогою низької дози інгібітору протеасомного протеолізу. Показано, що в дозі 100 нМ протеасомний інгібітор попереджав загибель кардіоміоцитів шляхом апоптозу та некрозу при відтворенні аноксії-реоксигенації. В роботі також було досліджено зміни експресії генів при моделюванні ішемії-реперфузії in vivo. Визначена можлива кардіопротективная роль генів білків теплового шоку при ішемічно-реперфузійному ураженні міокарду - втановлена статистично достовірна негативна кореляція між інтенсивністю експресії гену HSP70 та розміром інфарцированої ділянки при оклюзії коронарної судини у щурів. Ключові слова: аноксія-реоксигенація, ішемія-реперфузія, клітинна смерть, ендогенна кардіопротекція, експресія генів. Диссертация посвящена изучению роли генетических факторов в развитии патологических процессов, которые приводят к гибели кардиомиоцитов (путем некроза, апоптоза и аутофагии), обусловливают устойчивость миокарда к гипоксии и другим патогенным факторам, роли генов стрес-белков при ишемии-реперфузии миокарда и аноксии-реоксигенации неонатальных кардиомиоцитов в культуре, а также участию этих факторов в механизмах кардиопротекции в условиях пре- и постконтиционирования. Впервые на современном методическом уровне получена информацию о роли изменений экспрессии генов FRAP, Bcl-2, HIF-3alpha, HSP70 и HSP90 в реализации программ эндогенной кардиопротекции. В работе исследованы цитопротективные эффекты позднего ишемического пре- и постконтиционирования. Показано, что прекондиционирование в отдаленном периоде предупреждает апоптотическую згибель кардиомиоцитов в культуре при первом эпизоде аноксии-реоксигенации, а при повторном ее эпизоде - уменьшает популяцию некротических клеток. При этом наблюдается снижение экпрессии генов белков теплового шока HSP70 и HSP90, регуляторов апоптоза и аутофагии Bcl2 и FRAP, увеличивается экспрессия субъединицы фактора, который индуцируется гипоксией, HIF-3alpha. В работе впервые воспроизведена модель позднего ишемического постконтиционирования на культуре неонатальных кардиомиоцитов крысы, а также установлены изменения экспрессии генов, индуцированные постконтиционированием в отдаленном периоде. Показано, что позднее постконтиционрование не способствовало формрованию устойчивости клеток к повреждающему действию аноксии-реоксигенации, количество живых клеток в культуре при этом уменшалось, а количество погибших путем некроза клеток резко возростало. При этом экспрессия генов белков теплового шока HSP70 и HSP90 в значительной степени снижалась, наблюдалась тенденция к увеличению экспрессии Bcl2 и FRAP, а также мощное снижение экспрессии гена HIF-3alpha. Таким образом, изменения экспрессии генов, индуцированные постконтиционированием в нашей модели, не обеспечивали формирования резистентного фенотипа кардиомиоцитов и, на оборот, снижали устойчивость клеток к действию повторной аноксии-реоксигенації. Таким чином, пошук нових моделей чи методів постконтиціонування, слід вважати дуже перспективною та актуальною проблемою. В работе исследована возможность воспроизведения позднего прекондиционирования фармакологическим путем помощью ингибитора протеасомного протеолиза. В ходе проведенных исследований было установлено, что класто-лактацистин в-лактон в низкой концентрации обусловливает умеренное повреждение кардиомиоцитов в культуре, обеспечивая таким образом запуск протекторных механизмов защиты клеток от последующих повреждающих воздействий, в данном случае - от последующей аноксии-реоксигенации. Показано, что в концентрации 100 нМ протеасомный ингибитор предупреждает гибель кардиомиоцитов путем апоптоза и некроза при действии аноксии-реоксигенации. Было исследовано влияние 100 нМ (в течение 24 год) класто-лактацистин в-лактона на экспрессию генов Bcl2, FRAP, HSP70 и HSP90, а также HIF-3alpha в культуре кардиомиоцитов. Установлено, что класто-лактацистин в-лактон в данной концентрации увеличивал экспрессию гена белка теплового шока HSP70 в 2 раза. При применении ингибитора наблюдалась тенденция к уменьшению экспрессии гена FRAP, в то в то

время как экспрессия генов HSP90, Bcl2 и HIF-3alpha практически не изменялась. В диссертации также были исследованы изменения экспрессии генов при моделировании ишемии-реперфузии in vivo. Установлено, что ишемия в течение 1 ч с последующей 3 ч реоксигенацией приводит к мощному возрастанию экспрессии генов молекулярных шаперонов HSP70 и HSP90 в ткани миокарда. Проведенный кореляционный анализ взаимосвязи между экспрессией генов и размером некротизированного участка миокарда показало, что существует негативная корреляция между экспрессией мРНК HSP70 и объемом некротизированного миокарда ($r = -0.75$, $P < 0.05$). Аналогичные данные получены и для HSP90. Полученные данные свидетельствуют о том, что чем больше уровень экспресси белков теплового шока, тем меньше кардиомиоцитов гибнет путем некроз в течении ишемии-реперфузии. Таким образом, была установлена возможная кардиопротективная роль генов белков теплового шока при ишемично-реперфузионном поражении миокарда. Dissertation is devoted to the study of role of genetic factors in development of pathological processes, which result in death of cardiomyocytes (by necrosis, apoptosis and autophagy), stipulate stability of myocardium to the hypoxia and other pathogenic factors, roles of genes of stress proteins at myocardial ischemia-reperfusion and anoxia-reoxygenation of neonatal cardiomyocytes culture, and also to participation of these factors in the mechanisms of pre- and postconditioning. The information about the role of changes of expression of genes FRAP, Bcl-2, HIF-3alpha, HSP70 and HSP90 in realization of the programs of endogenouscardioprotection is received at modern methodological level. The cytoprotective effects of late ischemic pre- and postconditioning are investigated. It was showh that preconditioning in a remote period prevents apoptotic death of cardiomyocytes in a culture at the first episode of anoxia-reoxygenation, and at its second episode - diminishes population of necrotic cells. The decrease of expression of genes of heat shock proteins HSP70 and HSP90, regulators of apoptosis and autophagy Bcl2 and FRAP was observed, while the expression of HIF-3alpha was increased at these conditions. Late postconditioning did not provide the stability of cardiomyocytes to the damaging action of anoxia-reoxygenation , the number of necrotic cardiomyocytes was dramatically increased. The expression of genes of HSP70 and HSP90 was reduced and a tendency to the increase of Bcl2 and FRAP expression was observed, we also established powerful decline of HIF-3alpha expression at late postconditioning modeling. The possibility late pharmacological preconditioning modeling with the use of proteasome inhibitor is examined. It was shown that proteasome inhibitor in a concentration 100 nM prevents death of cardiomyocytes by apoptosis and necrosis at anoxia-reoxygenation modeling. We also investigated the changes of gene expression in heart tissue at ischemia-reperfusion modeling in vivo. The possible cardioprotective role of genes of heat shock proteins is set at miocardial ischemia-reperfusion- reliable negative correlation is set statistically between intensity of HSP70 gene expression and the size of infracted area at rat coronary vessel occlusion.

2. Dissertation is devoted to the study of role of genetic factors in development of pathological processes, which result in death of cardiomyocytes (by necrosis, apoptosis and autophagy), stipulate stability of myocardium to the hypoxia and other pathogenic factors, roles of genes of stress proteins at myocardial ischemia-reperfusion and anoxia-reoxygenation of neonatal cardiomyocytes culture, and also to participation of these factors in the mechanisms of pre- and postconditioning. The information about the role of changes of expression of genes FRAP, Bcl-2, HIF-3alpha, HSP70 and HSP90 in realization of the programs of endogenouscardioprotection is received at modern methodological level. The cytoprotective effects of late ischemic pre- and postconditioning are investigated. It was showh that preconditioning in a remote period prevents apoptotic death of cardiomyocytes in a culture at the first episode of anoxia-reoxygenation, and at its second episode - diminishes population of necrotic cells. The decrease of expression of genes of heat shock proteins HSP70 and HSP90, regulators of apoptosis and autophagy Bcl2 and FRAP was observed, while the expression of HIF-3alpha was increased at these conditions. Late postconditioning did not provide the stability of cardiomyocytes to the damaging action of anoxia-reoxygenation , the number of necrotic cardiomyocytes was dramatically increased. The expression of genes of HSP70 and HSP90 was reduced and a tendency to the increase of Bcl2 and FRAP expression was observed, we also established powerful decline of HIF-3alpha expression at late postconditioning modeling. The possibility late pharmacological preconditioning modeling with the use of proteasome inhibitor is examined. It was shown

that proteasome inhibitor in a concentration 100 nM prevents death of cardiomyocytes by apoptosis and necrosis at anoxia-reoxygenation modeling. We also investigated the changes of gene expression in heart tissue at ischemia-reperfusion modeling in vivo. The possible cardioprotective role of genes of heat shock proteins is set at miocardial ischemia-reperfusion- reliable negative correlation is set statistically between intensity of HSP70 gene expression and the size of infracted area at rat coronary vessel occlusion.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мойбенко Олексій Олексійович
2. Moibenko Alexiy Alexiyovych

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Маньковська Ірина Микитівна

2. Маньковська Ірина Микитівна

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мінченко Олександр Григорович
2. Мінченко Олександр Григорович

Кваліфікація: д.б.н., 03.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Костюк Платон Григорович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Костюк Платон Григорович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності



Юрченко Т.А.