

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U002568

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 15-07-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Хецуріані Михайло Роїнович

2. Michael Khetsuriani

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5852-6724

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Біологія та біохімія (Біофізика, Фізіологія людини і тварин, Патологічна фізіологія)

Дата захисту: 27-08-2024

Спеціальність за освітою: Біохімія

Місце роботи здобувача: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 6198

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

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

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.15, 34.05.17, 76.29.30.07

Тема дисертації:

1. Зміни експресії довгих некодуючих РНК, залучених до гіпоксичної програми, при ішемічному ушкодженні серця
2. Changes in the expression of long non-coding RNAs involved in the hypoxic program during ischemic heart injury

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена вивченню змін рівня експресії довгих некодуючих РНК (lncRNA) H19, TUG1, GAS5 та MIAT на експериментальних моделях тварин та у клінічних зразках пацієнтів. Аноксію/реоксигенацію моделювали на культурі кардіоміоцитів неонатальних щурів у двох режимах: короткому (30 хв. аноксії, 60 хв. реоксигенації) та довгому (60 хв. аноксії, 24 год. реоксигенації). Показано, що рівень експресії lncRNA H19 знижується більше ніж у 84 рази після короткої А/Р та у 4,3 рази після довгої А/Р. Експресія TUG1, GAS5 та MIAT знижувалась у 8,7, 8 та 19 разів відповідно після короткої аноксії/реоксигенації, але TUG1 відновлювався до 62% контрольних величин після довгої А/Р, тоді як рівень експресії MIAT підвищувався більш ніж у 3 рази. За умов аноксії/реоксигенації ми спостерігали підвищення

експресії HIF-1 α більше ніж у 2 рази, що вказує на те, що експресія lncRNA H19 та TUG1 регулюється не HIF-1 α , а іншими сигнальними шляхами. У присутності інгібітора HIF-проліл гідроксилази (PHD) за умов нормоксії в культурі кардіоміоцитів рівень експресії HIF-1 α збільшувався майже у 3 рази. Експресія lncRNA H19 достовірно збільшувалася у 2,7 рази, а TUG1 – у 2,4 рази, тоді як експресія MIAT знижувалася більше ніж у 16 разів. Це вказує на те, що HIF-1 α регулює H19 та TUG1 за нормоксії, але не за аноксії/реоксигенації. Інфаркт міокарда моделювали шляхом накладання лігатури на низхідну гілку лівої коронарної артерії та спостерігали за тваринами протягом 4 тижнів. Після 4 тижнів реестрували кардіогемодинамічні показники та аналізували зразки крові і серця. Ішемію/реперфузію моделювали шляхом накладання лігатури на стовбур лівої коронарної артерії на 40 хв (ішемія) та зняття її на 120 хв (реперфузія). У міокарді тварин з інфарктом міокарда рівень експресії lncRNA H19 знижувався майже в 2 рази, а TUG1 та MIAT збільшувалися майже у 2 та 3 рази відповідно. У плазмі крові спостерігали зниження H19 у 2,42 рази та зростання MIAT у 2,66 рази. Кореляційний аналіз показав значні зв'язки між експресією lncRNA і кардіогемодинамічними параметрами. За умов ішемії/реперфузії у міокарді тварин експресія H19 знижувалася у 3,79 рази, а TUG1 збільшувалася більше ніж у 33 рази. У плазмі крові зміни були значними лише для MIAT, рівень якої при I/P зростав на 49,11%. У клінічних зразках пацієнтів з ішемічною хворобою серця рівень експресії H19 у плазмі крові зростає на 52,32%, а HIF1A-AS1 та LIPCAR – у 2,44 і 1,96 разів відповідно. Віддалене ішемічне прекодиціонування призводить до значного зниження H19 у міокарді у 6,7 рази та у плазмі крові у 20,5 разів. У лейкоцитах експресія H19 збільшується більше ніж у 3 рази. Експресія HIF1A-AS1, MIAT, LIPCAR та MHRT у міокарді зменшується у 6,95, 5,42, 8,65 та 2,5 рази відповідно, а у плазмі крові HIF1A-AS1 знижується у 9,79 рази, MIAT на 27,15%, LIPCAR у 23,61 рази, MHRT більше ніж у 15 разів. У лейкоцитах пацієнтів групи віддаленого ішемічного прекодиціонування рівень HIF1A-AS1, MIAT та LIPCAR зростає у 3,8, 9,89 та 4,34 рази відповідно. Отримані результати вказують на потенційну роль lncRNA H19, HIF1A-AS1 та LIPCAR як біомаркерів ішемічної хвороби серця. Виявлено, що підвищення експресії H19 у плазмі крові пов'язане із підвищеним ризиком смерті, що дозволяє розглядати її як незалежний предиктор смерті для людей похилого віку.

2. The dissertation is dedicated to studying the changes in the expression levels of long non-coding RNAs (lncRNA) H19, TUG1, GAS5, and MIAT in experimental animal models and clinical samples from patients.

Anoxia/reoxygenation was modeled on neonatal rat cardiomyocyte cultures in two modes: short (30 minutes of anoxia, 60 minutes of reoxygenation) and long (60 minutes of anoxia, 24 hours of reoxygenation). It was shown that the expression level of lncRNA H19 decreases more than 84-fold after short A/R and 4.3-fold after long A/R. The expression of TUG1, GAS5, and MIAT decreased 8.7, 8, and 19 times respectively after short anoxia/reoxygenation, but TUG1 recovered to 62% of control values after long A/R, whereas the expression level of MIAT increased more than threefold. Under anoxia/reoxygenation conditions, we observed an increase in HIF-1 α expression more than twofold, indicating that the expression of lncRNA H19 and TUG1 is regulated not by HIF-1 α but by other signaling pathways. In the presence of a HIF-prolyl hydroxylase (PHD) inhibitor under normoxia in cardiomyocyte culture, the expression level of HIF-1 α increased almost threefold. The expression of lncRNA H19 increased significantly by 2.7-fold, and TUG1 by 2.4-fold, while the expression of MIAT decreased more than 16-fold. This indicates that HIF-1 α regulates H19 and TUG1 under normoxia but not under anoxia/reoxygenation. Myocardial infarction was modeled by ligating the descending branch of the left coronary artery, and the animals were observed for four weeks. After four weeks, cardiogemodynamic parameters were recorded, and blood and heart samples were analyzed.

Ischemia/reperfusion was modeled by ligating the trunk of the left coronary artery for 40 minutes (ischemia) and removing it for 120 minutes (reperfusion). In the myocardium of animals with myocardial infarction, the expression level of lncRNA H19 decreased almost twofold, while TUG1 and MIAT increased almost two- and threefold, respectively. In blood plasma, a decrease in H19 by 2.42-fold and an increase in MIAT by 2.66-fold were observed. Correlation analysis showed significant associations between the expression of lncRNA and cardiogemodynamic parameters. Under ischemia/reperfusion conditions, the expression of H19 in the myocardium decreased 3.79-fold, while TUG1 increased more than 33-fold. In blood plasma, significant changes were observed only for MIAT, which increased by 49.11% under I/R conditions. In clinical samples from patients with ischemic heart disease, the expression level of H19 in blood plasma increased by 52.32%, and HIF1A-AS1 and LIPCAR by 2.44- and 1.96-fold,

respectively. Remote ischemic preconditioning led to a significant decrease in H19 in the myocardium by 6.7-fold and in blood plasma by 20.5-fold. In leukocytes, the expression of H19 increased more than threefold. The expression of HIF1A-AS1, MIAT, LIPCAR, and MHRT in the myocardium decreased by 6.95, 5.42, 8.65, and 2.5 times, respectively, and in blood plasma, HIF1A-AS1 decreased 9.79-fold, MIAT by 27.15%, LIPCAR by 23.61-fold, and MHRT by more than 15-fold. In the leukocytes of patients in the remote ischemic preconditioning group, the levels of HIF1A-AS1, MIAT, and LIPCAR increased by 3.8-, 9.89-, and 4.34-fold, respectively. The obtained results indicate the potential role of lncRNA H19, HIF1A-AS1, and LIPCAR as biomarkers of ischemic heart disease. It was found that an increase in H19 expression in blood plasma is associated with an increased risk of death, allowing it to be considered an independent predictor of death for the elderly.

Державний реєстраційний номер ДіР: 0118U007348

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 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>
- Хецуріані, М., Іоффе, Н. О., Руденко, М. Л., Древицька, Т. І., & Досенко, В. Є. (2020). Вплив віддаленого ішемічного прекодиціонування на експресію довгої некодуючої РНК H19 та фактору, що індукується гіпоксією HIF-1 α , 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>

Наукова (науково-технічна) продукція: методи, теорії, гіпотези

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: 0118U007348

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шиш Анжела Михайлівна
2. Shysh Anzhela M.

Кваліфікація: к. б. н., с.н.с., 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Талаєва Тетяна Володимирівна
2. Tatiana V. Talaieva

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.11

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-9598-5281

Додаткова інформація: . М. Kovalenko, E. G. Nesukay, T. V. Talaieva, O. S. Sychov, S. V. Cherniuk, R. M. Kirichenko, I. V. Tretiak FEATURES OF THE DEBUT OF ACUTE MYOCARDITIS IN PATIENTS AFTER COVID-19 INFECTION. «World of Medicine and Biology» №2(84), 2023, 087-092; Matova, Olena; Mishchenko, Larysa; Talaieva, Tatyana. CARDIOVASCULAR AND KIDNEY OUTCOMES IN TREATED RESISTANT HYPERTENSIVE PATIENTS. Journal of Hypertension 40(Suppl 1):p e288, June 2022.; Л.А.Міщенко,Т.М.Овдієнко, О.О.Матова, Т.В.Талаєва,І.В.Третяк, Н.М.Василинчук, Л.Л.Вавілова «Функціональний стан ендотелію та додаткові можливості його корекції при застосуванні етилметилгідроксипіридину сукцинату у пацієнтів із артеріальною гіпертензією» Український медичний часопис.- 2021.-№4.-С.53-56

Повне найменування юридичної особи: Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України”

Код за ЄДРПОУ: 44884985

Місцезнаходження: вул. Святослава Хороброго, буд. 5, Київ, 03151, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дроздовська Світлана Богданівна

2. Svitlana B. Drozdovska

Кваліфікація: д. б. н., професор, 03.00.13

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-6211-5204

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний університет фізичного виховання і спорту України

Код за ЄДРПОУ: 02928433

Місцезнаходження: вул. Фізкультури, буд. 1, Київ, 03150, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Нагібін Василь Сергійович

2. Nahibin Vasyl S.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація: Lapikova-Bryhinska T, Zhukovska A, Nagibin V, Tumanovska L, Portnichenko G, Goncharov S, Portnychenko A, Dosenko V. Altered biogenesis of microRNA-1 is associated with cardiac dysfunction in aging of spontaneously hypertensive rats. *Mol Cell Biochem.* 2019 Sep; 459(1-2): 73-82. doi: 10.1007/s11010-019-03551-6. PMID: 31104265;Strutynskiyi RB, Goncharov SV, Tumanovska LV, Nagibin VS, Dosenko VE. Cardiac dysfunction in spontaneously hypertensive old rats is associated with a significant decrease of SUR2 expression. *Mol Cell Biochem.* 2021 Dec;476(12):4343-4349. doi: 10.1007/s11010-021-04237-8. PMID: 34455535;V Fleming, X Hu, C Weller, R Weber, Ch Groth, Z Riester, L Hüser, Q Sun, V Nagibin, C Kirschning, V Bronte, J Utikal, P Altevogt, V Umansky. Melanoma extracellular vesicles generate immunosuppressive myeloid cells by upregulating PD-L1 via TLR4 signaling. *Cancer Research* (2019) 79 (18): 4715-4728. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0053>

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гошовська Юлія Володимирівна

2. Yulia V. Goshovska

Кваліфікація: к. б. н., 03.00.13

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3308-9091

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Струтинський Руслан Борисович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Струтинський Руслан Борисович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Хецуріані Михайло

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна