

Облікова картка дисертації (ОКД)

Шифр спецради: Д 26.198.01

Відкрита

Вид дисертації: 04

Державний обліковий номер: 0410U001858

Дата реєстрації: 08-04-2010



1. Відомості про здобувача

ПІБ (укр.): Сурова Ольга Вікторівна

ПІБ (англ.): Surova Olga Viktorivna

Аспірантура: так

Шифр спеціальності, за якою відбувся захист: 14.03.04

Дата захисту: 02-02-2010

На здобуття наукового ступеня: к.б.н.

Спеціальність за освітою: 7.070403

2. Відомості про установу, організацію, у вченій раді якої відбувся захист

Назва організації: Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Код ЄДРПОУ: 05417093

Адреса: 01024, Київ, вул. Богомольця, 4

Телефон: 256-24-46

Інше: biph.kiev.ua

3. Відомості про організацію, де виконувалася (готувалася) дисертація

Назва організації: Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Код ЄДРПОУ: 05417093

Адреса: 01024, Київ, вул. Богомольця, 4

Телефон: 256-24-46

Інше: biph.kiev.ua

4. Відомості про організацію, де працює здобувач

Назва організації: Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Код ЄДРПОУ: 05417093

Адреса: 01024, Київ, вул. Богомольця, 4

Телефон: 256-24-46

Інше: biph.kiev.ua

5. Наукові керівники та консультанти

Наукові керівники

Мойбенко Олексій Олексійович (д.мед.н., професор, 14.03.04)

6. Офіційні опоненти та рецензенти

Офіційні опоненти

Маньковська Ірина Микитівна (д.мед.н., професор, 14.03.04)

Мінченко Олександр Григорович (д.б.н., професор, 03.00.03)

7. Підсумки дослідження та кількісні показники

Підсумки дослідження: 40 - Нове вирішення актуального наукового завдання

Кількість публікацій: 10

Кількість сторінок: 138

Кількість патентів:

Кількість додатків:

Впровадження результатів роботи: 53

Ілюстрації: 31

Мова документа: Українська

Таблиці: 1

Зв'язок з науковими темами:

Схеми:

Використані першоджерела: 303

8. Індекс УДК тематичних рубрик НТІ

Індекс УДК: 616-092, УДК 616.12:575.113.2+577.152.1

Тематичні рубрики: 76.03.53

9. Тема та реферат дисертації

Тема (укр.)

ЕКСПРЕСІЯ ГЕНІВ ЕНДОГЕННОЇ КАРДІОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ СЕРЦЯ

Тема (англ.)

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

Реферат (укр.)

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 посткондиціонування. 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 прекодиціонування 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 експресії 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 посткондиціонування не забезпечувало формування стійкості клітин до пошкоджуючої дії аноксії-реоксигенації, кількість 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 прекодиціонування 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 кардіопротективна роль генів білків теплового шоку при ішемічно-реперфузійному ураженні міокарду - встановлена статистично достовірна негативна кореляція між інтенсивністю експресії гену HSP70 та розміром інфарцерованої 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), обуславливают устойчивость миокарда к гипоксии и другим патогенным факторам, роли генов стресс-белков при ишемии-реперфузии миокарда и аноксии-реоксигенации неонатальных кардиомиоцитов в культуре, а также участием этих факторов в механизмах кардиопротекции в условиях пре- и посткондиционирования. Впервые на современном методическом уровне получена информация 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 посткондиционирования. Показано, что прекодиционирование в отдаленном периоде предупреждает апоптотическую гибель кардиомиоцитов в культуре при первом эпизоде аноксии-реоксигенации, а при повторном ее эпизоде - уменьшает популяцию некротических клеток. При этом наблюдается снижение экспрессии 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 посткондиционирования на культуре неонатальных кардиомиоцитов крысы, а также установлены изменения экспрессии генов, индуцированные посткондиционированием в отдаленном периоде. Показано, что позднее посткондиционирование не способствовало формированию устойчивости клеток к повреждающему действию аноксии-реоксигенации, количество живых клеток в культуре при этом уменьшалось, а количество погибших путем некроза клеток резко возросло. 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 посткондиционированием в нашей модели, не обеспечивали формирования резистентного фенотипа кардиомиоцитов и, на оборот, снижали устойчивость клеток к действию повторной аноксии-реоксигенации. Таким чином, пошук нових моделей чи методів посткондиціонування, слід вважати дуже перспективною та актуальною проблемою. В роботі досліджена можливість воспроизведения позднего прекодиціонування фармакологічним путем помощью ингибитора протеасомного протеолізу. В ходе проведенных исследований было установлено, что класто-лактацистин в-лактон в низкой концентрации обуславливает 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 корреляционный 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 экспрессии 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 ишемічно-реперфузійному поразенні міокарда. 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 endogenous cardioprotection is received at modern methodological level. The cytoprotective effects of late ischemic pre- and postconditioning are investigated.

It was shown 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 myocardial ischemia-reperfusion- reliable negative correlation is set statistically between intensity of HSP70 gene expression and the size of infarcted area at rat coronary vessel occlusion.

Реферат (англ.)

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 endogenous cardioprotection is received at modern methodological level. The cytoprotective effects of late ischemic pre- and postconditioning are investigated. It was shown 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 myocardial ischemia-reperfusion- reliable negative correlation is set statistically between intensity of HSP70 gene expression and the size of infarcted area at rat coronary vessel occlusion.

Голова спеціалізованої вченої ради: Костюк Платон Григорович (д.б.н., професор)

Підпис

М.П.

Відповідальний за подання документів: (Тел.: 0442562048)

Підпис

**Керівник відділу реєстрації наукової діяльності
УкрІНТЕІ**



Юрченко Т.А.