

Висновок
фахового семінару відділу нервово-м'язової фізіології Інституту
фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України про наукову новизну,
теоретичне та практичне
значення результатів дисертації
на здобуття ступеня доктора філософії
Меженського Олега Руслановича

на тему: «Вивчення ролі PPAR-gamma в регуляції ендотелійзалежних реакцій аорти щура в нормі та при діабеті 2 типу», затверджену на засіданні Вченої Ради Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України від 10.12.2020. Галузь знань 09 — Біологія за спеціальністю 091 — «Біологія».

Актуальність теми та її зв'язок із планами науково-дослідних робіт.

Ліганди PPAR-у з родини тіазолідинонів давно використовуються в якості антидіабетичних препаратів завдяки їх здатності регулювати енергетичний метаболізм, а саме глюконеогенез, а також ліпідний метаболізм. Однак в ході метаналізу клінічних даних було показано, що частота захворювань серцево-судинної системи, включаючи такі захворювання, як інфаркт міокарду, а також аневризма аорти, була суттєво вищою у пацієнтів, яким назначали тіазолідиндіони як антидіабетичні препарати, що призвело до припинення використання препарату. Проведені дослідження, не змогли детально визначити, причину негативних ефектів тіазолідиндіонів на серцево-судинну систему. Отже, краще розуміння механізмів, якими лігандим PPAR-у викликають серцево-судинні патології, є важливим завданням, важливими для розробки нових стратегій лікування діабету, з уникненням негативних ефектів.

В попередніх дослідженнях було показано, що тіазолідиндіони можуть мати вплив на ендотелійзалежні компоненти розслаблення аорти, включно з EDHF та NO, однак дані з різних літературних статей є розбіжними, та детального підтвердження отримано не було. Окрім того, існує гіпотеза, що негативні ефекти тіазолідиндіонів є PPAR-у незалежними і пов'язаними з неспецифічними ефектами тіазолідиндіонів на йонні канали або сигнальні молекули, що може призводити до дисрегуляції роботи, серцево-судинної системи.

Отже, ця робота присвячена, дослідженню впливів ліганду PPAR-у росіглітазону на регуляцію судинного тонуусу аорти, а також неспецифічними ефектам росіглітазону.

Зв'язок роботи з державними науковими програмами, темами, планами
Дисертаційна робота виконана в рамках наукових програм відділу нервово-м'язової фізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України «Іонні канали — рецептори фізико-хімічних впливів у регуляції збудження-скорочення вісцеральних м'язів у нормі та патології» (номер державної реєстрації 0118U007351) та «Іонні канали як мішені фармакологічного впливу» (номер державної реєстрації 0124U001683).

Конкретна особиста участь автора в одержанні результатів. Особистий внесок здобувача.

Автором особисто проведено відбір та аналіз літератури за темою дисертації, здійснено статистичну обробку отриманих результатів, написано всі розділи дисертації. Автор був залучений у всі етапи експериментальної роботи: тензометричні дослідження аорти щура, моделювання діабету 2 типу, аналіз диференційної експресії, молекулярний докінг.

Автор висловлює подяку колегам та науковому керівнику за допомогу в проведенні досліджень, співучасть яких у виконанні роботи була відмічена в спільних публікаціях

**Ступінь обґрунтованості запропонованих здобувачем положень,
висновків та рекомендацій.**

Дисертаційна робота являє собою рукопис обсягом 160 сторінок. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, розділу результатів досліджень та їх обговорення і узагальнення, висновків, списку використаних літературних джерел, який нараховує 256 посилань. Робота проілюстрована 4 таблицями та 47 рисунками.

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 учених, застосуванням системного підходу, відповідністю використаних наукових методів дослідження та математичної статистики, структурованістю та логічною послідовністю етапів дослідження, значним обсягом опрацьованих джерел.

**Основні результати дослідження, ступінь їх наукової новизни та
значущості.**

Основні результати роботи стосуються визначення кількісного співвідношення внесків компонентів ацетилхолінового розслаблення аорти щура. Хоча цей феномен є гарно дослідженим, визначення кількісного співвідношення в актуальній літературі не проводилося. Отримані результати щодо внесків у нормі, співпадають із теоретично відомими з літературних

джерел, та виділяють особливу важливість EDHF. Дослідження внесків компонентів ацетилхолінового розслаблення в модельному діабеті 2 типу, показали суттєву відмінність від норми, де EDHF, який мав найбільшу важливість у нормі, є майже відсутнім у діабеті. Було показано, що його роль частково перебирає NO, хоча згідно з літературними даними його внесок також має суттєво зменшуватися. Також, цікавим результатом було збільшення внеску TRPV4 та SK каналів, у діабеті, про що раніше не повідомлялося.

Друга частина роботи була пов'язана з ефектами агоністу PPAR-у, росіглітазону на компоненти, ацетилхолінового розслаблення аорти в нормі та в діабеті 2 типу. Так, у роботі було показано, що основною мішенню росіглітазону є NO, однак його ефекти, реалізуються не через NO синтезу, а через гуанілатциклазу. Результати другого блоку роботи були додатково підтвержені за допомогою *in silico* аналізу молекулярного докінгу, що показав здатність росіглітазону неспецифічно зв'язуватися з гуанілатциклазою, двопородоменними калієвими каналами TWIK та TRAAK, та каналом TRPV4.

Третя частина роботи була пов'язана із визначенням градієнту експресії та функціонального градієнту між проксимальною та дистальною частиною грудної аорти. У роботі було показано, що існують функціональні відмінності між проксимальним та дистальним кінцем, та що ця різниця, може, бути пояснена за рахунок відмінностей у експресії калієвих каналів вхідного випрямлення, тубулінів, потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу, та компонентів м'язового комплексу. Отриманий результат, може, бути використаний для пояснень відмінностей у функціонуванні аорти, а також для кращого планування експериментів по дослідженню тонусу аорти.

Загалом, отримані в ході роботи результати відповідають критеріям наукової новизни, та є валідними й раціонально обґрунтованими.

Запитання та зауваження:

Д.б.н. Струтинський Р.Б. Пропонує більш чітко деталізувати геометричні параметри кілець аорти використаних в ході експериментів.

К.б.н. Гошовська Ю.В. Запитала : чи була помічена дифференційна експресія PPAR-у, та взагалі його експресія?

К.б.н. Гошовська Ю.В. Запитала: Як експресія тубуліну пов'язана з щільністю міоендотеліальних контактів?

Аспірант Єльяшов С.І. Запитав: Що таке, логарифм кратності зміни?

К.б.н. Гошовська Ю.В. Запитала: Як можна пояснити однакову дельту зміни амплітуди розслаблення, після блокування KIR в проксимальних та дистальних регіонах аорти?

Зауваження: привести форматування тексту дисертації до формальних вимог.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати представляють теоретичну і практичну цінність. Так комплексне дослідження компонентів ацетилхолінового розслаблення, дозволило виміряти їх внески в нормі та при діабеті 2 типу. Також, було проведено повноцінне дослідження з визначення елементів ацетилхолінового розслаблення, на які має вплив росіглітазон, та вперше були наведені експериментальні відомості, що його ефект реалізується через гуанілатциклазу. Вищезазначені результати, були додатково підтверджені, *in silico* аналізом молекулярного докінгу, та загалом можуть бути використані в розробці нових стратегій використання тіазолідиндіонів, зі зменшенням їх негативних ефектів на серцево-судинну систему. Отримані результати, щодо

відмінностей між проксимальною та дистальною частиною грудної аорти, можуть бути використані для кращого планування подальших експериментів, та кращого, пояснення відмінностей у функціонуванні аорти.

Повнота викладення матеріалів дисертації в публікаціях та особистий внесок у них автора:

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праці, з них 2 статті у фахових наукових журналах, що індексуються в наукометричній базі даних Scopus, одна з яких у журналі, що знаходиться в другому квантилі за цитуванням, та 7 тез доповідей на українських конференціях із міжнародною участю та міжнародних закордонних конференціях. Публікації повною мірою відображають зміст основних результатів досліджень.

Наукові праці, у яких опубліковані наукові результати дисертації:

1. **Mezhenskyi OR, Philyppov IB.** Evaluation of the component's contribution in endothelium-dependent acetylcholine-induced relaxation of the rat aorta. *Fiziol Zhurnal* 70: 26–34, 2024. doi: 10.15407/FZ70.02.026. (Особистий внесок здобувача — проведення експериментальної роботи, аналіз даних, написання тексту статті)

Статті в зарубіжних виданнях

2. **Mezhenskyi OR, Philyppov IB.** The difference in endothelium-dependent relaxation components in proximal and distal thoracic aorta regions of male rats. *Physiol Rep* 12: e15992, 2024. doi: 10.14814/PHY2.15992. (Особистий внесок здобувача — проведення експериментальної роботи, проведення біоінформатичного аналізу даних, написання тексту статті)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

Основні результати дослідження оприлюднено на науково-практичних конференціях різного рівня. Матеріали дослідження репрезентовано й обговорено на засіданнях відділу нервово-м'язової фізіології Інституту фізіології ім. О.О.

Богомольця НАН України.

Основні положення та результати представлені на таких конференціях та Форумах:

1. **Меженський О.Р.,** Філіппов І.Б., Шуба Я.М. КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СКЛАДОВИХ ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНОГО АЦЕТИЛХОЛІНОВОГО РОЗСЛАБЛЕННЯ ГРУДНОЇ АОРТИ ЩУРА. ІХ з'їзд Українського біофізичного товариства. 2023 Київ 70–71. (Особистий внесок здобувача — проведення експериментальної роботи, аналіз даних, написання тексту тез)
2. **Меженський О. Р.,** Філіппов І. Б. QUANTITATIVE DEFINITION OF COMPONENT'S ROLE IN ENDOTHELIUM-DEPENDENT ACETYLCHOLINE-INDUCED RELAXATION OF RAT AORTA. ІХ міжнародна науково-практична конференція MODERN PROBLEMS OF SCIENCE EDUCATION AND SOCIETY (Київ 2023), 87–88. (Особистий внесок здобувача — проведення експериментальної роботи, аналіз даних, написання тексту тез)
3. **Меженський О.Р.,** Філіппов І.Б.,. Компоненти ендотеліязалежного ацетилхолінового розслаблення грудної аорти щура в діабеті 2 типу. XXI Міжнародна науково конференція «ШЕВЧЕНКІВСЬКА ВЕСНА: ДОСЯГНЕННЯ В НАУКАХ ПРО ЖИТТЯ/ADVANCEMENTS IN LIFE

SCIENCES» (Київ 2024). (Особистий внесок здобувача — проведення експериментальної роботи, аналіз даних, написання тексту тез)

4. **Mezhenskyi O. R.**, Philyppov I. B. IMPACT OF ROSIGLITAZONE ON COMPONENTS OF ENDOTHELIUM-DEPENDENT ACETYLCHOLINE-INDUCED

RELAXATION OF RAT AORTA. IV міжнародна науково-практична конференція PERSPECTIVES OF CONTEMPORARY SCIENCE: THEORY AND PRACTICE (Львів 2024), 59–60. (Особистий внесок здобувача — проведення експериментальної роботи, аналіз даних, написання тексту тез)

5. **Меженський О.Р.**, Філіппов І.Б. Ефект росіглітазону на компоненти ендотелій-залежного розслаблення аорти щура в нормі та діабеті 2 типу. Науково-практичній конференції XXII читання ім.В.В. Підвисоцького (Одеса 2024). (Особистий внесок здобувача — проведення експериментальної роботи, аналіз даних, написання тексту тез)

Відповідність дисертації вимогам МОН. За актуальністю, ступенем наукової новизни, обґрунтованістю, науковою та практичною цінністю здобутих результатів дисертація Меженський О.Р. за темою «Вивчення ролі PPAR-gamma в регуляції ендотелійзалежних реакцій аорти щура в нормі та при діабеті 2 типу» повністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій, які затверджені наказом МОН України від 12.01.2017 № 40 зі змінами доповненнями, внесеними наказом МОН України від 31.05.2019 № 759 та вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, який затверджено постановою КМУ від 12.01.2022 № 44. Дисертація, може, бути представлена

до офіційного захисту, а її автор Меженський О.Р. заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія, Галузь знань 09 Біологія.

Оцінка мови та стилю дисертації.

Дисертація Меженського О.Р. виконана академічною українською мовою, текстове подання матеріалу відповідає стилю науково-дослідної роботи.

Рецензенти рекомендують: відповідно до п.15 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,

Пропонується такий склад спеціалізованої разової ради:

Голова ради:

— доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу біофізики іонних каналів Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Лукьянець Олена Олександрівна;

Рецензенти:

— доктор біологічних наук, провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Струтинський Руслан Борисович;

— кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Гошовська Юлія Володимирівна;

Офіційні опоненти:

— доктор біологічних наук, професор завідувач кафедри біофізики та нейробиології ННЦ «Інститут Біології та Медицини» Жолос Олександр Вікторович;

— доктор біологічних наук, професор кафедри молекулярної біотехнології та біоінформатики інститут високих технологій Київський національний університет імені Тараса Шевченка Цимбалюк Ольга Володимирівна;

У результаті попередньої експертизи дисертації Меженського Олега Руслановича й повноти публікації основних результатів дослідження

УХВАЛЕНО:

1. Затвердити висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Меженського О.Р.
2. Констатували, що за актуальністю, ступенем наукової новизни, обґрунтованістю, науковою та практичною цінністю здобутих результатів дисертація Меженського О.Р. відповідає спеціальності 091 — Біологія та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 261, пп. 6, 7, 8.
3. 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 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 341 від 21.03.2022).
4. Рекомендувати дисертацію Меженського О.Р. на тему: «Вивчення ролі PPAR- γ в регуляції ендотелійзалежних реакцій аорти щура в нормі та при діабеті 2 типу» до захисту на здобуття ступеня доктора філософії в разовій спеціалізованій ученій раді за спеціальністю 091 — «Біологія».
5. Рекомендувати вченій раді затвердити склад разової спеціалізованої вченої ради:

Голова ради:

— доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу біофізики іонних каналів Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Лукьянець Олена Олександрівна;

Рецензенти:

— доктор біологічних наук, провідний науковий співробітник відділу патологічної фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Струтинський Руслан Борисович;

— кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Гошовська Юлія Володимирівна;

Офіційні опоненти:

— доктор біологічних наук, професор завідувач кафедри біофізики ННЦ «Інститут Біології та Медицини» Жолос Олександр Вікторович;

— доктор біологічних наук, професор завідувач кафедри молекулярної біотехнології та біоінформатики інститут високих технологій Київський національний університет імені Тараса Шевченка Цимбалюк Ольга Володимирівна;


Головуюча на засіданні:

Кандидат біологічних наук

Провідний науковий співробітник

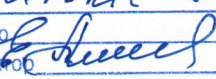
Відділу нервово-м'язової фізіології

Інституту Фізіологія ім.О.О.Богомольця

 10.06.24

Соткіс Ганна Валеріївна



ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
НАН УКРАЇНИ
Підпис: Соткіс Г. В.
Відчую: 
Інспектор

Витяг з протоколу засідання відділу нервово-м'язової фізіології:

Були присутні: заступник завідуючої відділу «Випускова Кафедра», завідувач відділу біофізики йонних каналів, д.б.н. професор, Лук'янець О.О. ; вчений секретар інституту провідний науковий співробітник, к.б.н. А. М. Шиш; к.б.н., н.с., Яворський В.А., к.б.н., с.н.с. Шкриль В.М., д.б.н., провідний науковий співробітник Струтинський Р. Б.; к.б. н., старший науковий співробітник Гошовська Ю. В.; к.б.н., провідний науковий співробітник Філіппов І. Б., к.б.н. пр.н.с. Соткіс Г.В., завідувач відділу нервово-м'язової фізіології Шуба Я.М., к.б.н., н.с. Ганжа В.В, к.б.н. с.н.с. Розумна Н.М., д.б.н. пр.н.с. Мельник І.В., к.б.н., заступник директора Максимюк О.П., к.б.н., провідний науковий співробітник Соткіс Г. В., інженер першої категорії Кулієва Є. М.

Результати голосування щодо рекомендації до захисту дисертації
Меженського О.Р.

За - 15

Проти - 0

Утримались - 0

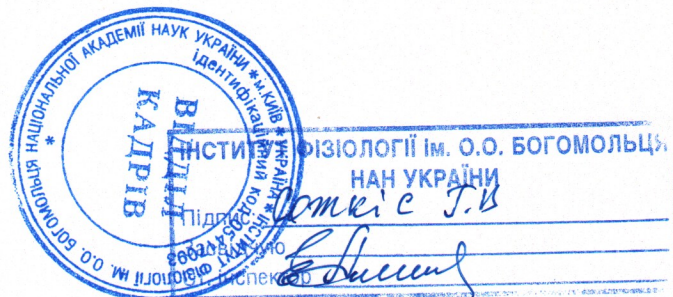
Головуюча на засіданні:

Кандидат біологічних наук

Провідний науковий співробітник

Відділу нервово-м'язової фізіології

Інституту Фізіологія ім.О.О.Богомольця



Соткіс Ганна Валеріївна

Секретар засідання:

Інженер першої категорії

Відділу нервово-м'язової фізіології

Інституту Фізіологія ім.О.О.Богомольця



Кулієва Євгенія Михайлівна