

ВІДГУК

Наукового керівника
кандидата біологічних наук, провідного наукового співробітника
відділу нервово-м'язової фізіології
Філіппова Ігоря Борисовича
на дисертаційну роботу
Меженського Олега Руслановича

«Вивчення ролі PPAR- γ в регуляції ендотелійзалежних реакція аорти щура в нормі та при діабеті 2 типу»

Виконану на здобуття ступеня доктора філософії в Галузі знань 09 Біологія, за Спеціальністю 091 Біологія

Здобувач Меженський Олег Русланович протягом навчання в аспірантурі Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України за спеціальністю 091 «Біологія» та будучі потім пошукачем за спеціальністю 091 «Біологія» в повному обсязі виконав належну освітньо-наукову програму, проявив себе як працьовитий, відповідальний дослідник з високим рівнем наполегливості, вмінням ефективно працювати як у команді, так і самостійно. Повністю виконав освітню і наукову компоненти дисертаційного дослідження.

Протягом аспірантури та як пошукач в Інституті фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України за спеціальністю «Біологія», а потім «Біологія і біохімія», Межинський О.Р. досяг високого рівня професійних навичок, відповідних восьмому рівню Національної рамки кваліфікації. Він оволодів глибокими знаннями в біології, включаючи методи дослідження скоротливості гладеньких м'язів, необхідні для розв'язання ключових проблем в рамках своєї професійної сфери. Межинський О.Р. також здобув навички в організації та проведення наукових досліджень з дотримання академічних стандартів, критичного аналізу отриманих даних, здатен до безперервного саморозвитку та самовдосконалення.

Завдяки глибоким знанням у галузі статистичних методів аналізу даних та біоінформатичних досліджень Меженський О.Р. виявив механізми неспецифічного впливу на сигнальні молекули гладеньких м'язів аорти агоніста PPAR- γ росіглітазону в нормі та при діабеті 2 типу.

Актуальність роботи. Аорта є головною артерією кровоносної системи хребетних, що постачає артеріальною (збагаченою киснем) кров'ю всі тканини й органи тіла. Порушення в регуляції скорочення гладеньком'язових клітин аорти, може, призводити до розвитку важких патологічних станів, які пов'язані зі зміною структури стінки аорти. Судинна стінка аорти має складні патерни регуляції тонуусу. Незважаючи

на велику кількість досліджень стосовно регуляції тону аорти, більшість регуляторних механізмів досі лишаються недослідженими, наприклад, просторові відмінності в регуляції тону грудної аорти на всій її довжині, а також зміни в механізмах регуляції аорти за умови патологічних станів, таких, як діабет 2 типу, розуміння яких є важливими для вибору вірної стратегії лікування серцево-судинних патологій в пацієнтів із діабетом.

Регуляція тону грудної аорти в нормі включає декілька різних механізмів, таких, як нейрогенні і гуморальні, де можна виділити ендотелійзалежні та ендотелійнезалежні. Відомо, що сигнальні шляхи цих компонентів можуть діяти як одно- так і різнонаправлено, що ускладнює визначення їх індивідуальних внесків у загальний процес регуляції судинного тону.

Патологічні стани як, наприклад, діабет, здатні суттєво впливати на функціонування сигнальних шляхів у судинній стінці аорти, подекуди повністю вимикаючи одні, а інші підсилюючи в якості компенсаторного ефекту, однак деталі цих змін повністю не досліджені та вимагають подальшого вивчення.

Відомо, що родина рецепторів активованих проліферацією пероксисом (**Peroxisome Proliferator Activated Receptor, PPAR**), беруть участь у багатьох фізіологічних процесах за рахунок впливу на експресію ключових клітинних білків, включаючи такі процеси, як енергетичний метаболізм, контроль за проліферацією клітин, запальні реакції та регуляція судинних реакцій. Так у наявній літературі існують розбіжні гіпотези про те, як PPAR здатні впливати на тону судинної стінки, які включають у себе вплив на NO- і ЦОГ- залежні сигнальні шляхи, модуляцію каналів родини TRP, ефекти на мембранні рецептори та кальційзалежні калієві канали, а також ендотелійнезалежні ефекти, пов'язані з експресією та активністю іонних каналів судинної стінки.

Рецептори PPAR давно відомі, як ціль для фармакологічної корекції при діабеті, за рахунок їх здатності впливати на енергетичний метаболізм. Однак у ході метааналізів було показано, що активація, наприклад, PPAR- γ , специфічними лігандами призводить до ризику виникнення серцево-судинних патологій у пацієнтів, через маловідомі ефекти PPAR- γ на серцевий м'яз та на регуляцію тону судинної стінки. Висунуті припущення включають вплив лігандів PPAR- γ на потенціалзалежні кальцієві та калієві канали, експресію NO-синтаз, при цьому остаточної відповідь на питання не було знайдено. При цьому, судинні ефекти PPAR- γ , ймовірно, можуть відрізнятися в нормі та при патологічних станах, таких, як діабет 2 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:

Дослідження виконувалися в рамках планів науково-дослідних робіт Відділу нервово-м'язової фізіології Інституту фізіології ім. акад. О.О. Богомольця НАН України, а саме за темами «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).

Метою дослідження було визначити кількісне співвідношення різних компонентів холінергічного розслаблення судинної стінки грудної аорти щура, у нормі та при експериментальному цукровому діабеті 2 типу, визначити просторові відмінності в регуляції тонуусу судинної стінки грудної аорти та встановити, як активація PPAR- γ його агоністом росіглітазоном впливає на регуляцію судинного тонуусу аорти щура.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі було проведене комплексне визначення кількісних внесків компонентів ацетилхолінового розслаблення в нормі та при експериментальному діабеті 2 типу. Показані відсутні раніше відомості про кількісний внесок ефектів міоендотеліальних контактів та калієвих каналів вхідного випрямлення (KIR) у реалізацію ефекту ендотелій залежного гіперполяризуючого фактору (EDHF). Також був наведений кількісний розподіл внесків кальційзалежних калієвих каналів малої (SK) та середньої (IK) провідностей у TRPV4 залежне розслаблення. Ці результати дають комплексне розуміння значимості внесків ендотелійзалежних компонентів регуляції тонуусу судинної стінки аорти в нормі та при діабеті 2 типу.

Також було показано, що ефект росіглітазону на судину стінки в нормі та при діабеті опосередкований впливом на NO, ЦОГ та TRPV4, але не на EDHF. Крім, того вперше було показано, що ефект росіглітазону, може зменшуватися за рахунок інгібування активності гуанілатциклази, вказуючи на її визначну роль у реалізації ефектів росіглітазону. Разом із цим використовуючи метод молекулярного докінгу було виявлено здатність росіглітазону неспецифічно зв'язуватися з гуанілатциклазою та двопородоменими калієвими каналами TWIK та TRAAK. Також методом інтегративного аналізу даних РНК секвенування був виявлений патерн диференційної експресії між проксимальною та дистальною частиною грудної аорти. Зокрема, уперше був показаний більший внесок KIR та потенціал залежних калієвих каналів L-типу в дистальній частині грудної аорти щура в нормі.

Теоретичне та практичне значення. Наведені в роботі результати вказують на складні патерни регуляції тонуусу судинної стінки аорти в нормі та при експериментальному діабеті 2 типу та ефект типового антидіабетичного препарату росіглітазону на них. Було виявлено, що вплив росіглітазону на серцево-судину систему, може бути

опосередкований через прямий вплив на сигнальні молекули. Зокрема, було показано, що ефект росіглітазону зумовлений впливом на гуанілатциклазу, а не на NO-синтазу, як вважали раніше. Оскільки препарати типу росіглітазону були вилучені з використання, зокрема через їх небажанні ефекти на серцево-судинну систему, інформації про те, який саме елемент відповідає за ці небажанні ефекти, може бути цікавим для наукової та фармакологічної спільноти при розробці нових тіазолідиндіонів, що матимуть мінімальний вплив на серцево-судинну систему. Також, отримані дані свідчать про необхідність детального контролю за можливими неспецифічними ефектами препаратів родини тіазолідиндіонів, оскільки вони здатні впливати на іонні канали та внутрішньоклітинні сигнальні молекули. Крім, того показана відмінність у розподілі ефектів KIR каналів та кальцієвих каналів L-типу в дистальних та проксимальних ділянках грудної аорти щура, що може бути корисною для наукової спільноти оскільки дозволить більш якісно контролювати варіацію в дослідженнях судин за рахунок знання про відмінні внески наведених елементів у регуляцію різних ділянок.

Обґрунтованість наукових положень. Наукові принципи дисертаційної роботи підкріплені сучасними методами досліджень, відповідними до мети дослідження. Положення та висновки роботи ґрунтуються на глибокому аналізі, включаючи літературні джерела зарубіжних і вітчизняних вчених, і підтверджуються системним аналізом та сучасними підходами до статистичного аналізу даних. Дослідження вирізняються логічною структурою та ретельно опрацьованими науковими фактами, забезпечуючи надійність висновків. Усі результати, що виносяться на захист є результатом самостійної роботи автора, виконаної з дотриманням принципів академічної доброчесності та з належним визнанням внеску інших дослідників.

Отримані результати опубліковані в науковій пресі у вигляді 7 публікацій, зокрема у 2 статтях у фахових журналах (з яких 1 міжнародний (Q2) та 1 національний) представлених у міжнародних базах даних Scopus і We of Science, а також у 5 збірниках тез конференцій та симпозіумів. Публікації здобувача відповідають вимогам до опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України №120 від 23 вересня 2019 року.

Згідно з висновком про перевірку роботи на плагіат, засвідчено, що при виконанні дисертаційної роботи не було порушень академічної доброчесності з боку Меженського О.Р.

Дисертаційна робота Меженського О.Р. повністю відповідає 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 року № 44, та вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

З урахуванням наведеного вище вважаю, що дисертація Меженського Олега Руслановича на тему «Вивчення ролі PPAR-gamma в регуляції ендотелійзалежних реакцій аорти щура в нормі та при діабеті 2 типу», виконана для здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія», за спеціальністю 091 «Біологія», є завершеною кваліфікаційною науковою працею, повністю відповідає встановленим вимогам та може бути представлена для проведення фахової експертизи.

Науковий керівник
кандидат біологічних наук,
старший дослідник,
провідний науковий співробітник
відділу нервово-м'язової фізіології
Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця
НАН України

Ігор ФІЛІПОВ

Підпис Філіппова І.Б. засвідчую

Заступник директора Інституту
д.б.н., професор



Олена ЛУК'ЯНЕЦЬ