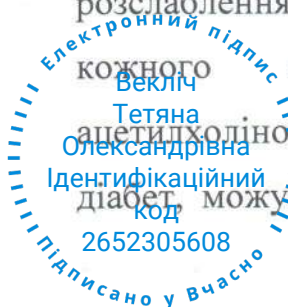


Голові спеціалізованої вченої ради  
у Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця  
НАН України  
доктору біологічних наук,  
заступнику директора з наукової роботи,  
завідувачу відділу біофізики іонних каналів  
Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця  
НАН України  
Лук`янець Олені Олександрівні

### ВІДГУК

офіційного опонента – доктора біологічних наук, старшого дослідника,  
провідного наукового співробітника відділу біохімії м`язів  
Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України  
Векліч Тетяни Олександрівни  
на дисертацію Меженського Олега Руслановича на тему  
«ВИВЧЕННЯ РОЛІ PPAR-gamma В РЕГУЛЯЦІЇ  
ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНИХ РЕАКЦІЙ АОРТИ ЩУРА В НОРМІ ТА ПРИ  
ДІАБЕТИ 2 ТИПУ»  
подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
за спеціальністю 091 – Біологія (09 – Біологія)  
Разова спеціалізована вчена рада ID 6326

Актуальність обраної теми дисертації. Аорта - найбільша кондуктивна судина організму, що забезпечує рознесення збагаченої киснем крові до всіх органів, відповідно механізми формування тону аорти за участі ендотелію можуть мати значний вплив на розуміння фізіології кровообігу та можливості корекції патологічних станів. Відомо декілька основних сигнальних шляхів, що можуть вести до ендотелійзалежного розслаблення аорти, однак, наразі не існує відомостей про кількісну складову кожного з вищезазначених компонентів ендотелійзалежного ацетилхолінового розслаблення аорти. Такі патологічні стани організму, як діабет, можуть суттєво впливати на функціонування сигнальних шляхів у



судинній стінці аорти, однак деталі цих змін повністю не досліджені та вимагають подальшого вивчення.

Усе викладене і визначає актуальність теми дисертаційної роботи Меженського Олега Руслановича, присвяченої дослідженню внесків компонентів ацетилхолін-індукованого розслаблення грудної аорти щура, в експериментальному діабеті та в контролі, а також визначенню основних мішеней впливу активації PPAR- $\gamma$ .

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота відповідає основному плану 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).

Компоненти аналізу цієї дисертаційної роботи опонентом, які дозволили мені скласти враження щодо неї, є наступні:

- 1) звичайно, опонент читав дисертацію, розмірковував над науковими результатами, що були одержані дисертантом;
- 2) перед написанням цього «Відгуку» мною були проаналізовані головні публікації дисертанта;
- 3) опонент безпосередньо обговорював з дисертантом результати його експериментальних досліджень.

Таким чином, на підставі проведеного мною аналізу цієї дисертаційної роботи, та, відповідно до вимог ДАК МОН України, формулюю свої уявлення щодо найбільш важливих науково-теоретичних та практичних аспектів дисертаційної роботи Меженського О.Р.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень та висновків,**

### сформульованих у дисертації.

Ступінь надійності одержаного фактичного матеріалу, обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у роботі, є, на мій погляд, вельми високим. Результати дисертаційного дослідження Меженського О.Р. є достовірними та об'єктивними.

Вступ до дисертації написано послідовно і лаконічно. У першому розділі дисертаційної роботи автор розкрив суть проблеми, обґрунтував актуальність теми, окреслив мету і завдання дослідження, висвітлив наукову новизну і власний внесок, а також навів об'єкт, предмет і методи дослідження, вказав публікації та апробацію результатів дисертаційного дослідження.

Грунтовний аналіз сучасних даних літератури, представлений у другому розділі рукопису дисертаційної роботи, включає огляд особливостей анатомії та функціонування аорти, регуляції тонуусу її судинної стінки, розглянуто роль TRP каналів та PPAR-γ рецепторів у регуляції судинного тонуусу, а також гарно проаналізовано спричинені діабетом зміни в регуляції тонуусу судинної стінки. Узагальнення даних літератури дало змогу автору виокремити недосліджені аспекти проблеми, що вивчалися, і сформулювати мету і завдання власного дослідження.

Третій розділ дисертаційної роботи містить опис методів дослідження. Обґрунтовано та коректно використано дисертантом необхідних як класичних, так і сучасних експериментальних методів: тензометрії, біонформатичних методів: гнучкого та ригідного докінгу, інтегративного аналізу даних РНК секвенування, диференційної експресії. Статистична обробка отриманих результатів проведені з використанням сучасних методів, адекватних поставленим завданням.

Викладення власних експериментальних результатів, отриманих за допомогою використаних методів, логічно пов'язані з метою та завданнями досліджень.

Результати та обговорення експериментальних досліджень представлені четвертому розділі. У цьому розділі наведені результати дослідження диференційної експресії калієвих каналів вхідного випрямлення, кальцієвих каналів, генів м'язового комплексу та ацетилхолінових рецепторів у аорті. Також розглянуті внески компонентів в ацетилхолін-індуковане розслаблення в нормі та при модельному діабеті 2 типу. В роботі описані ефекти агоністу PPAR-у, росіглітазону на компоненти, ацетилхолінового розслаблення аорти в нормі та при модельному діабеті 2 типу. Отримані експериментальні результати були підтверджені за допомогою *in silico* аналізу молекулярного докінгу, який показав здатність росіглітазону неспецифічно зв'язуватися з гуанілатциклазою, двопородоменними калієвими каналами TWIK та TRAAK, та каналом TRPV4. В дисертаційній роботі ґрунтовно досліджено визначення градієнту експресії та функціонального градієнту між проксимальною та дистальною частиною грудної аорти. Показано, що існують функціональні відмінності між проксимальним та дистальним кінцем грудної аорти.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений аналізу та узагальненню отриманих результатів.

Висновки дисертаційної роботи відповідають її змісту та поставленій меті, ґрунтуються на значному фактичному матеріалі, комплексному статистичному аналізі отриманих даних і не викликають сумнівів.

Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій підтверджено їх обговоренням на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях.

Дисертація Меженського О.Р. «Вивчення ролі PPAR-gamma в регуляції ендотелійзалежних реакцій аорти щура в нормі та при діабеті 2 типу» є закінченою кваліфікаційною роботою, в якій отримано нові та доповнено існуючі наукові результати, що мають теоретичну і практичну цінність.

**Достовірність і новизна основних наукових положень, висновків та**

**практичних рекомендацій, проведених наукових досліджень, сформульованих у дисертації.**

Усі експериментальні результати, наукові положення і висновки дисертаційної роботи Меженського О.Р. побудовані на матеріалах власних досліджень з використанням традиційних і сучасних методів досліджень є цілком достовірними.

Робота із піддослідними тваринами проводилась у відповідності до загальноприйнятих біотичних вимог.

На основі одержаного експериментального матеріалу логічно сформульовані основні положення та висновки, новизна яких в наступному.

Олег Русланович вперше дослідив кількісний внесок ефектів міоендотеліальних контактів та KIR каналів у реалізацію ефекту EDHF. В дисертаційній роботі було показано, що дія росіглітазону не впливала на EDHF, а була пов'язана зі збільшенням внесків NO, протаноїдів, TRPV4-каналів у ендотелійзалежне розслаблення.

Розглядаючи основні питання наукової новизни представленої в дисертації, необхідно відзначити, що автор вперше встановив, що ефект росіглітазону, найімовірніше, пов'язаний із прямим впливом на розчину цитоплазматичну гуанілатциклазу, що, може, пояснити ефекти лігандів PPAR- $\gamma$  на серцево-судинну систему. Результати, отримані методом молекулярного докінгу вказують на здатність росіглітазону неспецифічно зв'язуватися з двопородоменими калієвими каналами TWIK та TRAAK мембрани ГМК аорти, а також із розчинною гуанілатциклазою.

Дисертаційне дослідження Меженського О.Р. «Вивчення ролі PPAR-гамма в регуляції ендотелійзалежних реакцій аорти щура в нормі та при діабеті 2 типу» має також суттєвий прикладний аспект. Отримані в дисертаційній роботі результати дослідження з визначення елементів ацетилхолінового розслаблення, на які має вплив росіглітазон, можуть бути використані в розробці нових стратегій використання тіазолідиндіонів, зі зменшенням їх негативних ефектів на серцево-судинну систему. Також

корисною для наукової спільноти інформацією є показана відмінність у розподілі ефектів KIR каналів, та кальцієвих каналів L типу в дистальних та проксимальних ділянках грудної аорти щура. Ці дані дозволять фізіологам краще планувати подальші експериментальні дослідження.

### **Практичне значення роботи.**

Дисертаційна робота Меженського Олега Руслановича має важливе практичне значення, оскільки отримані результати можуть бути використані в розробці нових стратегій використання тіазолідиндіонів, зі зменшенням їх негативних ефектів на серцево-судинну систему.

### **Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.**

Основні результати дисертаційної роботи достатньо повно викладено в 7 авторських публікаціях: 2 статей у фахових журналах (з яких 1 міжнародний та 1 національний); 5 тез наукових доповідей. Крім цього, основні наукові положення дисертаційної роботи апробовані на наукових конференціях та симпозіумах.

### **Щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Меженського О.Р. є завершеною науковою працею і її оформлення відповідає встановленим вимогам. Зміст анотації відповідає основним положенням дисертації та не містить інформації, яка була б відсутня у рукописі дисертації. Анотація написана українською та англійською мовами та в повній мірі відображає основні результати дисертації. Використані у дисертації ідеї та результати інших авторів мають відповідні посилання на джерела літератури. Анотацію та текст рукопису дисертації оформлено відповідно до діючих вимог. Олегом Руслановичем дотримано вимоги норм законодавства про авторське право.

### **Оцінка змісту дисертації.**

Дисертаційна робота Меженського О.Р. є фундаментальним науковим дослідженням. Викладена на 160 сторінках, основна частина роботи викладена на 136 сторінках. Робота добре оформлена і проілюстрована 4 таблицями та 46 рисунками. Структура дисертації повністю відповідає меті і завданням дослідження і складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів власних експериментальних досліджень з їх обговоренням, висновків, списку використаних літературних джерел (256 посилань). У тексті дисертації відсутнє порушення вимог академічної доброчесності.

Висновки відображають основні одержані результати і базуються на аналізі експериментальних даних.

### **Зауваження до дисертаційної роботи:**

Слід зазначити, що дисертація написана дуже грамотно не лише з наукової, але й з орфографічної та стилістичної точки зору. Оцінюючи дисертаційну роботу в цілому позитивно, хотілося б висловити деякі побажання, зауваження та отримати відповіді на деякі запитання:

#### **Побажання та зауваження.**

1. В роботі наведено дуже багато експериментальних результатів, але наукова новизна одержаних результатів написана дуже скромно.

2. При використанні схем та рисунків інших авторів у огляді літератури, потрібно у підписі до рисунка робити посилання на джерело (н-д, рис 2.4.1; 2.4.2; 2.4.3; 2.4.4; 2.4.5).

3. Підписи на схемах дуже дрібні (важко розрізнити позначки) (наприклад, як у рис. 3.4.2.2; 3.4.2.3; 3.4.2.4). На майбутнє бажано їх робити більшими.

4. Після підпису рисунку має бути пропуск рядка, інакше підпис зливається з текстом дисертації (наприклад, як у рис. 4.2.4.3; 4.2.9; 4.3.6; 4.4.1; 4.6.2).

### **Запитання.**

1. Росіглітазон використовують в якості антидіабетичного препарату, він ефективно регулює енергетичний метаболізм в організмі, але при цьому ця сполука має ряд негативних впливів на серцево-судинну систему. Чому Ви обрали саме росіглітазон для своїх досліджень?

2. Ви досліджували вплив ліганду PPAR-у росіглітазону на регуляцію судинного тонуусу аорти. Що ви можете сказати відносно специфіки дії росіглітазону на інші гладенькі м'язи?

3. Ви показали, що вплив росіглітазону у дистальних ділянках грудної аорти вплив був сильнішим, ніж у проксимальних. Чим Ви можете пояснити ці відмінності?

4. Чим обґрунтований вибір концентрації росіглітазону яку ви використовували у роботі? Чи проводилися експерименти з іншими робочими концентраціями?

Втім, вищезазначені запитання та зауваження мають лише дискусійне значення і ніякою мірою не впливають на загальну надзвичайно високу оцінку дисертації в цілому, а також викладених дисертантом основних наукових положень та висновків.

### **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Меженського Олега Руслановича «Вивчення ролі PPAR-gamma в регуляції ендотелійзалежних реакцій аорти щура в нормі та при діабеті 2 типу» виконана у Інституті Фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України і є самостійною завершеною дослідною роботою у галузі науки 09 Біологія (спеціальність 091 – “Біологія”), в якій отримані нові науково обґрунтовані експериментальні дані, що в сукупності є суттєвими для розуміння внесків компонентів ацетилхолін-індукованого розслаблення грудної аорти щура, в експериментальному діабеті та в контролі, а також визначенні основні мішені впливу активації PPAR-γ. У дисертаційній роботі містяться раніше не захищені наукові положення.



Оформлення дисертації відповідає діючим нормативним документам. Отримані Олегом Руслановичем результати мають як теоретичну, так і практичну цінність. Зроблені зауваження ні в якому разі не знижують значення отриманих результатів і не впливають на загальну високу оцінку роботи.

Отже, за актуальністю досліджуваної теми, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, об'ємом експериментального матеріалу, самостійного внеску дослідника і зроблених висновків дисертаційна робота на тему: «Вивчення ролі PPAR-gamma в регуляції ендотелійзалежних реакцій аорти щура в нормі та при діабеті 2 типу» відповідає спеціальності 091 – Біологія та 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 №44 від 12.01.2022 року, а її автор Меженський Олег Русланович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 – Біологія.

**Офіційний опонент:**  
**провідний науковий співробітник**  
**відділу біохімії м'язів**  
**Інституту біохімії**  
**ім. О.В. Палладіна НАН України,**  
**доктор біологічних наук,**  
**старший дослідник**

**Тетяна ВЕКЛІЧ**

Підпис *Тетяна Веклич*  
ЗАСВІДЧУЮ  
Зав. канцелярією  
Інституту біохімії ім. О.В.Палладіна  
національної академії наук України  
"07" 08 2024р.



**Документ підписано у сервісі Вчасно (продовження)**  
Vidguk oponent Veklich.pdf

Документ відправлено: 10:38 07.08.2024

**Власник документу**

**Електронний підпис**

10:38 07.08.2024

Ідентифікаційний код: 2652305608

Векліч Тетяна Олександрівна

Власник ключа: Векліч Тетяна Олександрівна

Час перевірки КЕП/ЕЦП: 10:38 07.08.2024

Статус перевірки сертифікату: Сертифікат діє

Серійний номер: 2DBD5940D955E12A04000000744E010066A90500

Тип підпису: кваліфікований