

## Анотація

*Меженський О.Р.* Вивчення ролі PPAR- $\gamma$  в регуляції ендотелійзалежних реакція аорти щура в нормі та при діабеті 2 типу. — Кваліфікаційна праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія» — Інститут Фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, Київ, 2024.

Дисертація присвячена дослідженню ендотелійзалежного розслаблення грудної аорти щура, впливом PPAR- $\gamma$  на цей процес, змінам компонентів ендотелійзалежного розслаблення в моделі діабету 2 типу, неспецифічним ефектам лігандів PPAR- $\gamma$  та просторовим відмінностям у ендотелійзалежних реакціях між проксимальною та дистальною частинами аорти щура.

У ході дослідження використовувалися наступні методи: тензометрія, докінг, РНК-секвенування, експериментальна модель діабету 2 типу.

Уперше був показаний методом аналізу даних РНК секвенування градієнт диференційної експресії та функціональний градієнт для калієвих каналів вхідного випрямлення, потенціалзалежних кальцієвих каналів L типу, тубуліну та елементів м'язового комплексу між проксимальною та дистальною частиною грудної аорти, що поглиблює розуміння особливостей функціонування аорти та дозволяє краще контролювати варіацію в експериментальних даних у дослідженнях судинної системи.

Було визначено внески ендотелійзалежного гіперполяризуючого фактору (EDHF), нітроген II оксиду (NO), TRPV4-каналу, простаноїдів та неадренаргічне нелохінергічне ендотелійзалежне розслаблення сегментів аорти щура в нормі. Також було показано, співвідношення внесків кальцій-залежних калієвих каналів проміжної та малої провідності, у TRPV4 ендотелійзалежне розслаблення.

Було показано, що дія агоніста PPAR- $\gamma$  — росіглітазону не впливала на EDHF, а була пов'язана зі збільшенням внесків NO, простаноїдів, TRPV4-каналів у ендотелійзалежне розслаблення. Окрім того, уперше було визначено, що ефект росіглітазону, найімовірніше, пов'язаний із прямим впливом на розчину цитоплазматичну гуанілатциклазу, що, може, пояснити ефекти лігандів PPAR- $\gamma$  на серцево-судину систему.

Дослідження внесків компонентів ендотелійзалежного розслаблення в експериментальній моделі діабету 2 типу в щурів показали, що внесок EDHF суттєво знижується, а внесок NO та простаноїдів зростають. Уперше було показано, що в діабеті 2 типу TRPV4-залежне розслаблення підсилюється і збільшується внесок кальційзалежних калієвих каналів малої провідності в це розслаблення. Також, росіглітазон у нормі й за умов діабету 2 типу посилював ефекти NO, простаноїдів та TRPV4-каналів у ендотелійзалежне розслаблення сегментів грудної аорти щурів.

Методом молекулярного докінгу була вперше показана здатність росіглітазону неспецифічно зв'язуватися з двопородоменими калієвими каналами TWIK та TRAAK мембрани ГМК аорти, а також із розчинною гуанілатциклазою.

**Ключові слова:** *серцево-судина система, аорта, ендотелій, розслаблення, ацетилхолін, щур, NO, PPAR, KIR, йонні канали, ГМК, докінг, EDHF, експресія, TRPV.*

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

### **Статті у фахових наукових виданнях України**

**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) (Квартиль 2)*

## Матеріали та тези доповідей конференцій, з'їздів

3. **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)*
4. **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)*
5. **Меженський О.Р.**, Філіппов І.Б.,. Компоненти ендотелійзалежного ацетилхолінового розслаблення грудної аорти щура в діабеті 2 типу. ХХІ 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)*
6. **Mezhenskyi O. R.**, Philypov I. B. IMPACT OF ROSIGLITAZONE ON COMPONENTS OF ENDOTHELIUM-DEPENDENT ACETYLCHOLINE-INDUCED RELAXATION OF RAT AORTA. ІV 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)*
7. **Меженський О.Р.**, Філіппов І.Б. Ефект росіглітазону на компоненти ендотелій-залежного розслаблення аорти щура в нормі та діабеті 2 типу. Науково-практичній конференції ХХІІ читання ім.В.В. Підвисоцького (Одеса

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

## Summary

**Mezhenskyi O.R. Role of PPAR-gamma in regulation of endothelium-dependent reactions of rat aorta in norm and in type 2 diabetes.** Manuscript.

The PhD thesis in the field of knowledge 09 «Biology» by specialty 091 «Biology». — Bogomoletz institute of physiology, NASU, Kyiv, 2024.

The thesis is dedicated to the study of endothelium-dependent relaxation of thoracic rat aorta, how PPAR regulates this process, how components of endothelium-dependent relaxation change under type 2 diabetes, to non-specific effects of PPAR ligands, and to spatial differences in endothelium-dependent reactions in proximal and distal regions of rat aorta.

During the study, the next methods were used: tensitometry, molecular docking, RNA-sequencing, and experimental model of type 2 diabetes.

In this study, we have been the first who show differential expression gradient and functional gradient for potassium inward rectifying channels, L-type calcium channels, tubulin, and muscular complex elements between proximal and distal parts of the thoracic aorta. It facilitates our understanding of intricate regulations of rat aorta and allows researchers to better control variation in experimental data regarding aorta reactions in their studies.

Investment of endothelium-dependent hyperpolarizing factor (EDHF), nitric oxide (NO), TRPV4 channel, prostanoids, and nonadrenergic noncholinergic neuromediators in endothelium-dependent relaxation in norm was shown. Also, we have shown the ratio of investment of calcium-dependent potassium channels' small and intermediate conductance in TRPV4-dependent relaxation.

It was shown that agonist PPAR- $\gamma$  — rosiglitazone effects are connected to impact on NO, prostanoids, and TRPV4 increasing their impact, but not on EDHF. In addition, it was shown for the first time that the rosiglitazone effect is connected to the direct impact on soluble guanylate cyclase, which can explain the observed

effects of PPAR ligands on the cardiovascular system, which was shown in previous studies.

A study of endothelium-dependent relaxation components contributions in diabetes showed that EDHF contribution significantly decreased, and the contribution of NO and prostanoids increased. Also, we have shown that TRPV4-dependent relaxation is amplified in type 2 diabetes and the contribution of calcium-dependent potassium channels' small conductance increases. The application of rosiglitazone in diabetes, the same as in control, amplifies the effects of NO, prostanoids, and TRPV4.

Using molecular docking we was the first who have shown abilities of rosiglitazone to non-specifically binding to two pore domain potassium channels TWIK and TRAAK, and also with soluble guanylat cyclase, what may be used in next pharmacological studies.

**Keywords:** cardio-vascular system, aorta, endothelium, relaxation, acetylcholine, rat, NO, PPAR, ion channels, intracellular enzymes, SMC, type 2 diabetes, EDHF, differential expression, TRPV.

