

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації «**Характеристика механочутливих іонних каналів в гладеньком'язових клітинах детрузора сечового міхура щура**», здобувача наукового ступеня доктора філософії **Єльяшова Семена Ігоровича** з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Фаховий семінар проведений у відділі **Нервово-м'язової фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України**, протокол від 19 червня 2024 року. На підставі розгляду і обговорення представленої здобувачем доповіді та дисертаційної роботи присутніми фахівцями зроблено наступні висновки.

1. Актуальність теми дослідження.

Механочутливість сечового міхура відіграє ключову роль у функціонуванні органу. І хоч основними механочутливими тканинами органу є аферентні нервові закінчення та уротеліальний шар клітин, м'язовий шар – уротеліальний шар відіграють основну роль у генеруванні скорочення, що спустошує міхур, тоді як самостійна механочутливість детрузора забезпечує можливість до наповнення (розслаблення м'яза у відповідь на механічний вплив) та утримання сечі (м'яз генерує короткотривале скорочення аби не розтягуватись).

Встановлення механізму механочутливості детрузора вцілому, та гладеньком'язових клітин окремо дозволить краще розуміти весь процес незалежної від нервової системи саморегуляції органу. Наразі у гладеньком'язових клітинах функціональними методами показано лише K^+ провідний механочутливий канал – TREK-1, який, ймовірно, відповідає за механочутливе розслаблення м'яза. Ідентифікація іонних каналів, що беруть участь у механочутливій відповіді до скорочення (з мобілізацією Ca^{2+}) в гладеньком'язових клітинах може надати перспективні мішені для регуляції роботи сечового міхура та лікуванні захворювань.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконувалась у рамках планових проектів відділу нервово-м'язової фізіології Інституту ім. О.О. Богомольця НАН України, за наступними темами: “Іонні канали – рецептори фізико-хімічних впливів у регуляції збудження-скорочення вісцеральних м'язів у нормі та патології” (номер реєстрації: ДР № 0118U007351), “Іонні канали як мішені фармакологічного впливу” (номер реєстрації: ДР № 0124U001683), “Роль TRPM8- і TRPV1-каналів у функціонуванні гладких м'язів уrogenітального тракту самців щурів” (номер реєстрації: ДР № 0116U004470). Крім цього, роботи виконувались у межах грантового проекту “Міогенні механізми механочутливості сечового

міхура в нормі і при діабеті 2-го типу” (номер реєстрації: ДР № 0120U104960) 2020.02/0189 від Національного Фонду Досліджень України.

3. Наукова новизна.

В дисертації вперше продемонстровано розділення гладеньком'язових клітин детрузора на 3 групи за типом механочутливості: 1 - нечутливі, 2 – з $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ механоактивованим струмом та 3 – з K^{+} механоактивованим струмом. При цьому, механоактивований $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ струм в гладеньком'язових клітинах детрузора не був показаний раніше.

Спростовано можливість участі TRPV4 каналу у механочутливості гладеньком'язових клітин детрузора.

Вперше наведені докази функціональної присутності Piezo1 у гладеньком'язових клітинах детрузора показавши мобілізацію Ca^{2+} під час активації каналу.

Вперше було показано Piezo1-опосередковане інгібування K^{+} струмів та наведено докази про можливе пригнічення роботи саме АТР-чутливого K^{+} -провідного каналу.

4. Особистий внесок здобувача.

Здобувач формулював завдання, планував експерименти особисто за участі керівника наукової роботи. Усі експерименти з patch clamp, візуалізації кальцієвих сигналів та ПЛР здобувач проводив самостійно. В експериментах з імуноцитохімією, тензометрією та цистометрією проводились за участі колег із відділу Нервово-м'язової фізіології. Підготовка до усіх експериментів, налаштування приладів та протоколів, обробка даних, статистичний аналіз, підготовка наукової роботи та написання всіх розділів дисертації проводились здобувачем особисто.

5. Обґрунтованість наукових положень та висновків.

Наукові положення, зазначені у роботі узгоджуються з фаховою літературою та сучасними працями. Зроблені висновки ґрунтуються на основі статистично достовірних вибірок даних та експериментах, перевірених коректними та відповідними тестами та виконаних з дотриманням стандартів чистого експерименту. Статистичні обрахунки були проведені з застосуванням сучасних технік обчислення та візуалізації. Під час виконання роботи було опрацьовано 199 літературних джерел.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дисертації.

Робота представляє собою феноменологічне дослідження базових функціональних властивостей органу. Отримані результати демонструють

раніше не показані особливості розподілу механочутливих можливостей в популяціях гладеньком'язових клітин детрузора.

Закриття TRPV4 як механорецептора в гладеньком'язових клітинах детрузора має змінити ставлення до каналу, як потенційної мішені впливу функціонування сечового міхура зі сторони ефектора – м'язової тканини.

Неочікуваний сигнальний шлях Piezo1-опосередкованого інгібування АТФ-чутливого K^+ каналу в гладеньком'язових клітинах детрузора дозволяє знижувати порог проходження сигналам до скорочення, що може бути корисним для фармакологічної сфери.

7. Перелік публікацій за темою дисертації.

В межах дисертаційної роботи було опубліковано 10 наукових праць: 4 статті у фахових наукових виданнях, з яких 3 – в українських виданнях що індексуються у наукометричній базі Scopus та відносяться до 4-го квартилю відповідно до класифікації бази Scimago Journal & Country Rank, та одна – у іноземному англomовному виданні, що відноситься до 2-го квартилю за тією ж класифікацією. Крім цього, за темою дисертації було опубліковано 6 тез з доповідями та постерами на наукових конференціях.

Опубліковані статті за темою дисертації:

1. Philypov IB, Sotkis GV, Danshyna AO, **Yelyashov SI**, Sharopov BR, Shuba YM. Impairment of urinary bladder mechanical properties in rat model of type 2 diabetes. *Neurourol. Urodyn.* 2022;41(8):1670–8. [doi: 10.1016/j.bbadv.2022.100069](https://doi.org/10.1016/j.bbadv.2022.100069). *(Особистий внесок здобувача – участь у формуванні ідеї досліджу, цистометричні вимірювання, 30 % від проведеної роботи)*
2. **Сльяшов СІ**, Шаропов БР, Шуба ЯМ. Роль K^+ -провідного каналу TREK-1 у механочутливості гладеньком'язових клітин детрузора сечового міхура щура. *Фізіол. журн.* 2024;70(2):43–50. <https://doi.org/10.15407/fz70.02.035>. *(Особистий внесок здобувача – формування тези, підготовка та проведення експериментів, обробка результатів та написання, 95 % від проведеної роботи)*
3. **S.I. Yeliashov**, B.R. Sharopov, Y.M. Shuba. Yoda1-associated inhibition of rest K^+ currents may depend on Piezo1-derived Ca^{2+} -release in rat detrusor smooth muscle cells. *Fiziol. Zh.* 2024; 70(3):3–9. <https://doi.org/10.15407/fz70.03.003>. *(Особистий внесок здобувача – формування тези, підготовка та проведення експериментів, обробка результатів та написання, 95 % від проведеної роботи)*

4. **Єльяшов С**, Римар В. Експресія генів механочутливих рецепторів в детрузорі сечового міхура щура. Вісник КНУ ім. Тараса Шевченка, 2024, Т. 95, №4. С. 20-24. DOI: [10.17721/1728.2748.2023.95.20-23](https://doi.org/10.17721/1728.2748.2023.95.20-23). *(Особистий внесок здобувача – формування тези, підготовка та проведення експериментів, обробка результатів та написання, 90 % від проведеної роботи)*

Опубліковані тези за темою дисертації:

1. **Єльяшов СІ**. Механочутливість гладеньких м'язів детрузора щура. VII з'їзд УБФТ, 29-31 жовтня, 2018. Київ.
2. **Yeliashov SI**, Philipov IB, Sharopov BR, Shuba YM. Intrinsic mechanical sensitivity of detrusor smooth muscle: trek1-like and piezo1/trpv4-like responses to shear stress and tension VIII congress UBPS, 12-15 November, 2019, Kyiv.
3. **Єльяшов СІ**, Шаропов БР, Даньшина АО, Шуба ЯМ. Механічна чутливість гладеньких м'язів детрузора опосередкована функціонуванням Piezo1/TREK-1 але не TRPV4 каналів. II науково-практична конференція з міжнародною участю “Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології”. 22 листопада 2022.
4. **Yeliashov S**, Sharopov B, Danshina A, Shuba Y. “Mechanosensitivity of urinary bladder smooth muscles: the role of TREK-1/TRPV4/Piezo1 channels”. FENS. 9-13 July 2022. Paris, France. S04-186. Available from: <https://fensforum.org/wp-content/uploads/2023/01/FENS2022.pdf>
5. **Єльяшов СІ**, Шаропов БР, Даньшина АО, Шуба ЯМ. Специфічна активація механочутливого каналу Piezo1 викликає інгібування глібенкламід-чутливих K^+ струмів в гладеньких м'язах детрузора щурів. Всеукраїнська конференція з нейронаук 25-27 липня 2022 р. Фізіол. журн., 2022, Т. 68, № 3, додаток.
6. **Єльяшов СІ**, Шаропов БР, Шуба ЯМ. Ca^{2+} -опосередковане пригнічення АТФ-залежних K^+ -струмів гладком'язових клітин сечового міхура щурів активатором механочутливого Piezo1-каналу Yoda1. IX з'їзд УБФТ, 30.10-02.11 2023. Київ. С.96-98.

Дисертаційна робота виконана у відділі Нервово-м'язової фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, науковий керівник зав. відділу, д.б.н., проф., академік Шуба Ярослав Михайлович.

8. Рекомендація дисертації до захисту

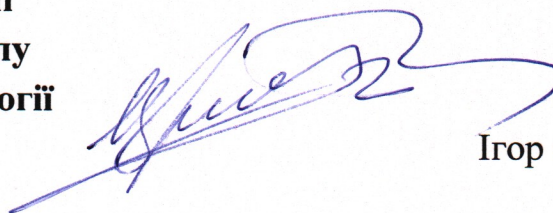
Дисертаційна робота **Єльяшова Семена Ігоровича** за матеріалами дисертації «Характеристика механочутливих іонних каналів в гладеньком'язових клітинах детрузора сечового міхура щура», що була

подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за своїм науковим рівнем та практичною цінністю, змістом та оформленням 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 Кабінетом Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, вимогам до публікації результатів дисертації, затвердженим наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. та відповідає напрямку наукових досліджень освітньо-наукової програми Біологія (Біофізика) третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України зі спеціальності 091 «Біологія».

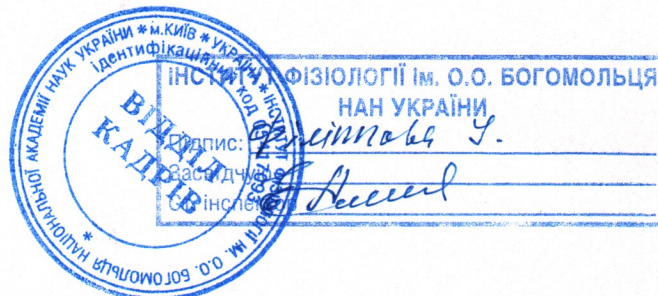
Документи щодо перевірки роботи на плагіат доводять, що дисертаційна робота Єльяшова С.І. є результатом самостійних досліджень і не містить елементів плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати та тексти інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Дисертаційна робота **Єльяшова Семена Ігоровича** за матеріалами дисертації «Характеристика механочутливих іонних каналів в гладеньком'язових клітинах детрузора сечового міхура щура», що була подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія» може бути рекомендована до офіційного захисту з врахуванням висловлених зауважень.

**Головуючий на засіданні
фахового семінару відділу
Нервово-м'язової фізіології
к.б.н., пров.н.с.**



Ігор ФІЛІППОВ



ВИТЯГ

з протоколу від «19» червня 2024 р.

Фахового семінару відділу Нервово-м'язової фізіології ім. О.О.

Богомольця НАН України

ПРИСУТНІ:

З відділу Нервово-м'язової фізіології: зав. відділу, д.б.н., проф. академ. Шуба Я.М., к.б.н., пров.наук.співр. Філіппов І.Б., к.б.н., пров.наук.співр. Соткіс Г.В.

З відділу Біофізики Іонних Каналів, зав. Відділу: заступ. дир., д.б.н. Лук'янець О.О., к.б.н., ст.н.с. Шкриль В.М., к.б.н., н.с. Яворський В.А., к.б.н., ст.н.с. Розумна Н.М., м.н.с. Ченцова І.І.

З відділу відділ Загальної та молекулярної патофізіології: пров. н.с., д.б.н. Струтинський Р.Б., к.б.н., ст.н.с. Шиш А.М.,

З відділу фізико-хімічної біології клітинних мембран: с.н.с., к.б.н., ст.досл. Чернінський А.О.,

З відділу Гіпоксії: зав. відділу, д.м.н., Порніченко А.Г., пров.наук.співр. д.б.н. Розова К.В.

СЛУХАЛИ:

1. Доповідь Єльяшова Семена Ігоровича за матеріалами дисертації «Характеристика механочутливих іонних каналів в гладеньком'язових клітинах детрузора сечового міхура щура», що була подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Тема дисертаційної роботи «Характеристика механочутливих іонних каналів в гладеньком'язових клітинах детрузора сечового міхура щура» затвердженою під іншою назвою на засіданні вченої ради інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, протокол №__ 10.12.2020 року, та була змінена на засіданні вченої ради протокол №__ 28.05.2024 року.

Науковий керівник роботи – зав. відділу, д.б.н., проф., академік Шуба Ярослав Михайлович.

2. Запитання до здобувача.

Запитання по темі презентації ставили:

д.м.н., Порніченко А.Г., д.б.н. Струтинський Р.Б., д.б.н. Лук'янець О.О., к.б.н. Яворський В.А., к.б.н. Чернінський А.О.

3. Обговорення.

В обговоренні дисертації брали участь вчені: д.б.н. Струтинський Р.Б., к.б.н., д.б.н. Лук'янець О.О., к.б.н. Яворський В.А., к.б.н. Філіппов І.Б., проф., д.б.н. акад. Шуба Я.М.

Надали рекомендації по покращенню роботи:

д.б.н. Струтинський Р.Б. Радив переробити перше завдання, аби з нього було зрозумілішим чи було показано раніше самостійну механочутливу відповідь сечового міхура; пропонував формулювати останній блок презентації не як відокремлений проект, а як продовження.

д.б.н. Лук'янець О.О. Радила збільшити частину презентації з поясненням різниці нейрональної механочутливості сечового міхура та автономної.

к.б.н. Філіппов І.Б. акцентувати в першому висновку про властивість Gd^{3+} до інгібування механочутливих каналів.

УХВАЛИЛИ:

Висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації здобувача відділу Нервово-м'язової фізіології інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Єльяшова Семена Ігоровича за матеріалами дисертації «Характеристика механочутливих іонних каналів в гладеньком'язових клітинах детрузора сечового міхура щура», що була подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів додається.

Вважати, що дисертаційна робота **Єльяшова Семена Ігоровича** за матеріалами дисертації «Характеристика механочутливих іонних каналів в гладеньком'язових клітинах детрузора сечового міхура щура», що була подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за своїм науковим рівнем та практичною цінністю, змістом та оформленням 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 Кабінетом Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, вимогам до публікації результатів дисертації, затвердженим наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. та відповідає напрямку наукових досліджень освітньо-наукової програми Біологія (Біофізика) третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України зі спеціальності 091 «Біологія».

Рекомендувати дисертаційну роботу Єльяшова Семена Ігоровича за матеріалами дисертації «Характеристика механочутливих іонних каналів в гладеньком'язових клітинах детрузора сечового міхура щура», що була подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія до захисту.

Для формування разової спеціалізованої вченої ради, подати на розгляд вченої ради Інституту наступний склад вчених:

Голова спеціалізованої вченої ради:

Лук'янець Олена Олександрівна, Доктор біологічних наук, професор, заступник директора з наукової роботи інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Рецензенти:

Струтинський Руслан Борисович, Доктор біологічних наук, провідний наук. співробітник відділу Загальної та молекулярної патофізіології інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Чернінський Андрій Олександрович, Кандидат біологічних наук, старший дослідник, старший наук. співробітник відділу Фізико-хімічної біології клітинних мембран інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Опоненти:

Жолос Олександр Вікторович, Доктор біологічних наук, професор, зав. кафедри Біофізики та нейробіології, ННЦ "Інститут біології та медицини" Київського національного університету ім. Т. Шевченка

Соловійов Анатолій Іванович, Доктор медичних наук, професор, зав. відділу Фармакології клітинних сигнальних систем та експериментальної терапії, ін. фармакології та токсикології НАМНУ

Результат голосування щодо рекомендації до захисту дисертації Єльяшова С.І.:

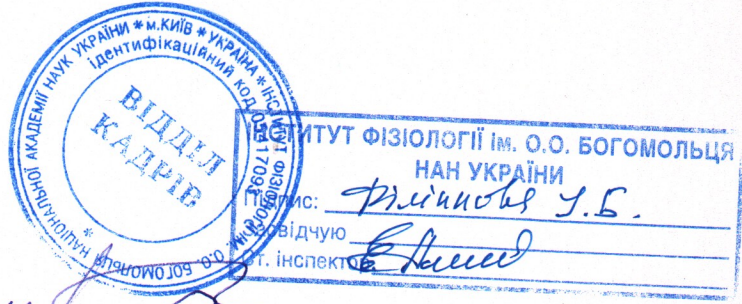
«За» - 13

«Проти» - 0

«Утримались» - 0

Головуючий на засіданні
Фахового семінару відділу
Нервово-м'язової фізіології
к.б.н., пров.наук.співр.

Секретар
к.б.н., пров.наук.співр.



І.Б. Філіппов

Г.В. Соткіс

