

РІШЕННЯ
спеціалізованої вченої ради
про присудження ступеня доктора філософії

Разова спеціалізована вчена рада Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ (ID 6326) прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії галузі знань 09 – «Біологія» за спеціальністю 091 – «Біологія», на підставі прилюдного захисту дисертації «Вивчення ролі PPAR-gamma в регуляції ендотелійзалежних реакцій аорти щура в нормі та при діабеті 2 типу», 28 серпня 2024 р.

Меженський Олег Русланович 1997 року народження. З 2004 по 2014 рік здобував повну загальну середню освіту. З 2014 до 2018 здобував ступінь бакалавра за спеціальністю біологія в Національному Університеті Києво-Могилянська Академія, з 2018 по 2020 здобував ступінь магістра за спеціальністю біофізика та молекулярна фізіологія в Київському Академічному Університеті та здобув диплом з відзнакою. З 2020 є аспірантом інституту фізіології ім. О.О. Богомольця. Тема дисертації «Вивчення ролі PPAR-gamma в регуляції ендотелійзалежних реакцій аорти щура в нормі та при діабеті 2 типу» затверджена Вченою радою Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України на засіданні від 10.12.2020.

Дисертацію виконано у відділі нервово-м'язової фізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України у періоди з 2022 рр по 2024 рр.

Науковий керівник – Філіпов Ігор Борисович, кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник відділу нервово-м'язової фізіології.

Результати дисертаційного дослідження широко представлені у наукових публікаціях. Загалом опубліковано 7 наукових праць, у тому числі 2 статі, 1 з яких у наукових фахових виданнях, затверджених МОН, що індексуються у наукометричній базі Scopus, 1 стаття у міжнародних виданнях(Q1-Q2) та 5 тез усних та стендових доповідей в збірниках матеріалів конференцій.

Список публікацій 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, Philippov 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. IX 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. IX 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 ендотеліязалежного ацетилхолінового розслаблення грудної аорти щура в діабеті 2 типу. XXI Міжнародна науково конференція «ШЕВЧЕНКІВСЬКА ВЕСНА: ДОСЯГНЕННЯ В НАУКАХ ПРО ЖИТТЯ/ADVANCEMENTS IN LIFESCIENCES» (Київ 2024). (Особистий внесок здобувача — проведення експериментальної роботи, аналіз даних, написання тексту тез)

6. **Mezhenskyi O. R., Philippov I. B.** IMPACT OF ROSIGLITAZONE ON COMPONENTS OF ENDOTHELIUM-DEPENDENT ACETYLCHOLINEINDUCED 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)

7. **Меженський О.Р., Філіппов І.Б.** Ефект росіглітазону на компоненти ендотелій-залежного розслаблення аорти щура в нормі та діабеті 2 типу.

Науково-практична конференція XXII читання ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2024). (Особистий внесок здобувача — проведення експериментальної роботи, аналіз даних, написання тексту тез)

У дискусії взяли участь члени разової спеціалізованої вченої ради та присутні на засіданні:

Струтинський Руслан Борисович, рецензент доктор біологічних наук, доцент, провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України, м Київ, рецензія позитивна із зауваженнями:

1. Зауваження до оформлення роботи: назви заголовків розділів та номери рисунків.

2. До дисертації є певні стилістичні зауваження, а саме, назва пункту 3.1 – «Тваринні експерименти», потрібно «Експерименти на тваринах». Чи вислів «обґрунтоване припущення».

3. Не потрібно вказувати, що тваринам проводили декапітацію, чи яким чином їх умертвляли. Потрібно просто вказати, що тварину вивели з експерименту на такому-то етапі.

Питання до автора дисертаційної роботи:

1. Є декілька методів задання базального (робочого) напруження ізольованим судинним смужкам в експерименті перед вимірюваннями. Це максимальні відповіді ізольованого препарату судини на вазоконстриктор, зазвичай, норадреналін 10^{-5} моль/л, напівмаксимальні ефекти судинного препарату, прив'язка базального напруження до атмосферного тиску і до середнього артеріального тиску тварини. Скажіть, будь ласка, чому ви вибрали саме метод, де базальне напруження препарату аорти приблизно дорівнювало тиску в кров'яному руслі 100 мм рт ст?

2. Чому саме тиск в кров'яному руслі 100 мм рт ст. відповідав прикладанню до ізольованого препарату аорти сили 1 мН?

3. Чому для створення цукрового діабету (ЦД) використовували саме стрептозотоцин? А не, наприклад, аллоксан?

4. Яким чином введення нікотинаміду може запобігати стрептозотоцин індукованому пошкодженню β -клітин підшлункової залози?

5. Що Ви можете сказати про участь у досліджених сигнальних шляхах вазодилатації аорти АТФ-чутливих калієвих каналів, адже NO, простациклін, кальцитонін ген зв'язаний пептид, ендотелій залежний гіперполяризуючий фактор (EDHF) можуть опосередковано активувати ці канали. До активації цих каналів також може бути залучена гуаніла-циклаза через активацію протеїн кінази G. Чи існує зв'язок активації TRPV4 з АТФ-чутливими калієвими каналами?

Гошовська Юлія Володимирівна, рецензент старший науковий співробітник відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, кандидат біологічних наук, м. Київ, рецензія позитивна із зауваженнями:

1. Необхідно враховувати відносні зміни внесків компонентів ацетилхолінового розслаблення, особливо це стосується внесків NO в діабеті 2 типу, де не можна казати що його внеску збільшується, оскільки відомо з літературних джерел що при діабеті 2 типу спостерігається дисфункції NO.

Питання до автора дисертаційної роботи:

1. Чому ви називаєте вашу експериментальну модель «діабетом 2 типу»? Для моделювання діабету 2 типу в роботі використовувалась комбінація стрептозотоцину та нікотінаміду, однак, для підтвердження моделі вимірювали тільки рівні глюкози. Чому не вимірювали інсулін, недостатність якого є обов'язковою для діабету 2 типу?

2. Чому для дослідження було обрано росіглітазон, якщо його було визнано шкідливим для застосування в клініці, а не телмісартан чи карвакрол?

3. Як змінюється експресія PPAR γ (чи інших ізоформ) в судинах в різних відділах аорти і при діабетичній патології, і чи могли б ці зміни пояснити різницю у відповіді судин на активатор PPAR γ ?

4. Як пояснити однакову ступінь зменшення розслаблення у проксимальному і дистальному відділах аорти за умов блокади калієвих каналів (барій+оубаїн), якщо згідно з результатами аналізу сиквенсу експресія останніх більша в дистальних відділах?

Векліч Тетяна Олександрівна, опонентка, доктор біологічних наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник відділу біохімії м'язів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України м. Київ, відгук позитивний із зауваженнями:

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).

Питання до автора дисертаційної роботи:

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?

Жолос Олександр Вікторович, опонент. доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри біофізики та нейробіології Навчально-наукового центру "Інститут Біології та Медицини" Київського національного Університету імені Тараса Шевченка м. Київ, відгук позитивний із зауваженнями:

1. В анотації роботи серед використаних методів зазначено РНК секвенування, але це не зовсім точно, адже були використані вже опубліковані дані РНК секвенування. Натомість у цій частині варто було навести весь комплекс методів біоінформатичного аналізу цих даних та зазначити відповідні програми, які були використані у цьому дослідженні.

2. Не зрозуміло, чому у розділі 2.2 «Регуляція тонуусу судинної стінки аорти» зовсім не згадується ендотелій-залежні фактори розслаблення (endotheliumderived relaxing factors, EDRFs), хоча значна увага приділена NO-залежним механізмам, які опосередковані найбільш важливим з EDRFs – NO.

3. Розділ 3.2 «Тензометрія»: склад розчинів варто наводити повністю, наприклад 120 мілімоль/л NaCl, а не 120 мілімоль/л Na

4. Назва Табл. 3.5.2 потребує уточнення, адже список молекулярних мішеней містить не тільки іонні канали, але також рецептори і ензими.

5. В роботі трапляються неточності термінологічного характеру, наприклад «інозитол-3-фосфат» - правильна повна назва цієї молекули інозитол-1,4,5-трисфосфат, «вазодилатація ГМК» - процес вазодилатації стосується функціонального стану цілої судини, а на рівні окремих міоцитів більш правильним терміном є розслаблення клітини.

6. Це дослідження є комплексним і різноплановим, при виконанні якого було отримано багато кількісних даних. При обговоренні результатів варто було б

узагальнити ці дані у вигляді діаграми чи схеми, яка б наочно ілюструвала кількісний внесок різних компонентів ендотелій-залежних реакцій у різних відділах аорти у нормі, при діабеті 2 типу та при дії росіглітазону.

Питання до автора дисертаційної роботи:

1. Аналіз транскриптомів грудного і черевного відділу аорта показав збільшену експресію *Casna1d* у черевній аорті. Цей ген кодує альфа-1 субодиницю нейроендокринного кальцієвого каналу L-типу Cav1.3. Чому тоді у подальших експериментах досліджували роль кальцієвого каналу L-типу Cav1.2, альфа-1 субодиниця якого кодується геном *Casna1c*? Ймовірно, що саме цим протиріччям пояснюється те, що у подальших експериментах не були виявлені суттєві відміни у величині ацетилхолін-індукованого γ розслаблення у проксимальних сегментах аорта на фоні дії блокатора кальцієвого каналу L-типу нікардипіну (Рис. 4.1.4А).

2. Відомо, що атеросклероз є одним з найбільш поширених ускладнень діабету, і було показано, що при атеросклерозі значно збільшується експресія PPAR- γ . Тому виникає питання чи не можна, хоча б гіпотетично, передбачати доведену у цьому дослідженні роль PPAR- γ у дисфункції ендотеліальних клітин у розвитку атеросклеротичного ураження судин при діабеті.

3. Розділ 5 «Обговорення результатів», зокрема підрозділ 5.3 «Внески компонентів ацетилхолінового розслаблення при діабеті 2 типу та ефект росіглітазону на них»: росіглітазон – це проблемний лікарський препарат, який має багато побічних ефектів і зокрема може спричиняти серцеву недостатність і інфаркт міокарду. Тим не менше, як показано у роботі, при діабеті 2 типу зменшується ендотелій-залежне розслаблення аорти, тоді як росіглітазон покращує NO- та ЦОГ-залежні компоненти розслаблення аорти. Тому виникає питання чи можна стверджувати, що принаймні з точки зору корекції дисфункції ендотелій-залежного розслаблення судин при діабеті 2 типу росіглітазон є корисним лікарським препаратом? На користь цього припущення варто зазначити, що росіглітазон також нормалізує тиск крові через взаємодію з ренін-ангіотензиновою системою в експериментальній моделі гіпертензії.

4. Відомо, що у регуляції скоротливої активності судин відіграють важливу роль як ендотеліальні TRPV4 канали, так і TRPV4 експресовані у мембрані міоцитів. Чи можна на основі отриманих результатів (наприклад порівняння інтактних і деендотелізованих судин) виокремити роль TRPV4 ендотеліальних і гладеньком'язових клітин??

Лук'янець Олена Олександрівна, голова разової спеціалізованої вченої ради доктор біологічних наук, професор, заступник директора з наукової роботи,

завідуюча відділом біофізики іонних каналів, Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, м. Київ, оцінка позитивна без зауважень.

Результати відкритого голосування:

«За» - 5
«Проти» - 0
«Утрималось» - 0

**РАЗОВА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ВЧЕНА РАДА ID 6326
ІНСТИТУТУ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ
УХВАЛИЛА:**

1. Дисертація Меженського Олега Руслановича на тему «Вивчення ролі PPAR-гамма в регуляції ендотелійзалежних реакцій аорти щура в нормі та при діабеті 2 типу» за спеціальністю 091 - «Біологія» галузі знань 09 «Біологія», є завершеним самостійним науковим дослідженням і відповідає 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; «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.

2. Присудити Меженському Олегу Руслановичу науковий ступінь доктора філософії у галузі знань 09 – «Біологія», спеціальність 091 – «Біологія».

3. Рішення разової спеціалізованої вченої ради затвердити і передати до Випускової кафедри Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

4. Підготувати Наказ про видачу Меженському Олегу Руслановичу диплома доктора філософії та додатка до нього європейського зразка.

На підставі відкритого голосування та прийнятого рішення разова спеціалізована вчена рада Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України присуджує Меженському Олегу Руслановичу науковий ступінь доктора філософії з галузі знань 09 – «Біологія», спеціальність 091 – «Біологія».

Голова спеціалізованої вченої ради,
доктор біологічних наук,
професор, заступник директора
з наукової роботи Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця НАН України



Олена ЛУК'ЯНЕЦЬ