

## ВІДГУК

наукового керівника  
доктора біологічних наук, професора, академіка НАН України, завідувача відділом  
нервово-м'язової фізіології

**Шуби Ярослава Михайловича**

на дисертаційну роботу

**Єльяшова Семена Ігоровича**

**«Характеристика механочутливих іонних каналів в гладеньком'язових  
клітинах детрузора сечового міхура щура»**,

виконану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань  
09 Біологія, за спеціальністю 091 «Біологія»

Здобувач, Єльяшов Семен Ігорович, за час навчання в аспірантурі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України за спеціальністю 091 «Біологія» успішно, в повному обсязі пройшов освітньо-наукову програму курсу, виконав усі компоненти дисертаційного дослідження згідно з науковим планом 2020-2024 років, а також плідно працював у проектах колективу відділу нервово-м'язової фізіології.

За 4 роки навчання в аспірантурі Єльяшов С.І. оволодів великим переліком експериментальних методів, необхідних для проведення наукових досліджень, та отримав потрібні теоретичні знання по тематиці своєї діяльності. Здобувач проявив здібності до розв'язання технічних та теоретичних завдань, наполегливість до подолання проблем, що виникали в процесі виконання роботи, активно висвітлював свої здобутки на наукових конференціях, брав участь у роботі Біофізичного товариства.

Дисертант ніколи не відмовляв у професійній допомозі по проектам, виконуваним його колегами, допомагав налагоджувати експериментальні методики та знаходити шляхи розв'язання проблем, що виникали у роботі інших дослідників відділу. За час навчання в аспірантурі він зробив значний внесок у навчання та підготовці студентів та практикантів.

**Актуальність теми.** Нормальне функціонування сечового міхура є важливим елементом повноцінного, здорового життя. Багато поширених хвороб, таких, зокрема, як рак та діабет, або ж побічні дії їх лікування негативно впливають на роботу сечового міхура, сприяючи таким патологічним проявам як нетримання сечі, гіпо- та гіперактивність сечового міхура. Поряд із нейрогенними причинами ці прояви можуть бути наслідком порушення механізмів механочутливості органу. Відомо, що реакція сечового міхура на розтягнення регулюється нервовою

тканиною та вистилаючим шаром уротеліальних клітин. Однак, даних щодо механізмів участі у цих реакціях безпосередньо гладком'язового шару стінки сечового міхура, який називають детрузором, вичерпних робіт в літературі бракує. Дослідження останніх років показали, що чутливість різних клітин і тканин організму до механічних подразників (дотик, тиск, розтягнення) зумовлюється наявністю у мембрані клітин спеціалізованих іонних каналів, які активуються змінами у механічному напруженні мембрани, що виникають в результаті її деформації під дією механічного стимула. Зазначимо, що відкриття таких каналів було відзначено присудженням Нобелівської премії з фізіології або медицини 2021 року. З'ясування участі окремих типів механоактивованих каналів у механізмах механочутливості гладкого м'язу детрузора (ГМД) дозволить ґрунтовніше обирати фармакологічні мішені для терапії розладів сечового міхура.

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

Дисертаційна робота виконана в рамках планових проектів відділу нервово-м'язової фізіології Інституту фізіології 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, робота виконувалась 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, в якому здобувач брав участь у статусі «виконавця».

**Мета дослідження.** Метою роботи було дослідити механочутливість ГМД сечового міхура щурів на рівні ізольованих клітин ГМД, визначити типи механоактивованих відповідей, які вони генерують, встановити функціональну наявність іонних каналів TREK-1, Piezo1 та TRPV4 у клітинах ГМД та їхню залученість у реакції клітин на механічне подразнення.

**Наукова новизна.** В проведеному дослідженні вперше продемонстрували механоактивовані  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ -струми у клітинах ГМД. З використанням електрофізіологічної методики петч-клемп виявлено існування 3-х груп клітин ГМД, які по-різному реагували на механічне подразнення у вигляді гідродинамічного

удару потоком рідини: 1 – нечутливих до такого подразнення, 2 – тих, які у відповідь генерували вхідний  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -струм, та 3 – тих, які у відповідь генерували вихідний  $\text{K}^+$  струм. Спростовано функціональну присутність у клітинах ГМД каналу  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -провідного TRPV4-каналу, та наведено експериментальні докази щодо функціональної присутності в них механочутливого  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -провідного каналу Piezo1. Також показано, що активація Piezo1-каналу крім підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію приводить до непрямой негативної регуляції АТФ-залежного  $\text{K}^+$ -провідного каналу у клітинах ГМД щура. Підтверджено також участь  $\text{K}^+$ -провідного каналу TREK-1 у реакції клітин ГМД на механічне подразнення.

**Теоретичне і практичне значення.** Теоретичне значення роботи полягає у відкритті раніше не описаних механізмів механочутливості гладком'язової тканини сечового міхура та у визначенні залученості в цьому процесі кількох мішеней (TRPV4, Piezo1).

Результати роботи спростовують участь TRPV4-каналу у механочутливості клітин ГМД сечового міхура, та демонструють незвичні ефекти від активації в них Piezo1-каналу. Отримані результати можуть мати практичне значення для пошуку мішеней у лікуванні розладів, пов'язаних з сечовим міхуром, а також потенційно нового системного (загального) регулятора активності м'язових клітин через взаємодію Piezo1 з АТФ-залежними  $\text{K}^+$ -каналами.

**Ступінь обґрунтування висновків.** Наукові висновки дисертації підкріплені сучасними дослідницькими методами, що дозволили отримати достовірні та значимі результати. Авторські положення ґрунтуються на всебічному аналізі класичної та сучасної літератури за своєю тематикою, на системному аналізі отриманих результатів та відповідними статистичними методами.

Винесені на захист положення ґрунтуються на аналізі матеріалів власних досліджень автора, характеризуються науковою новизною і пріоритетністю та виконані із належним визнанням внеску інших дослідників.

**Структура, обсяг і повнота викладення матеріалів дисертації.** Робота викладена на 140 сторінках, та містить такі розділи як вступ, огляд літератури, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки та список літератури. Всі розділи викладені в логічному та правильному порядку та відповідають вимогам оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України №40 від

12.01.2017. В дисертації було розглянуто 199 актуальних до теми роботи літературних джерел з посиланням на фундаментальні та актуальні роботи.

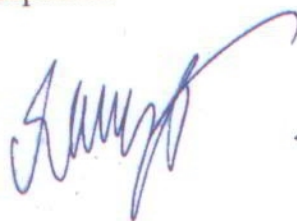
Результати, що представлені в дисертації, висвітлені у 4-х публікаціях в наукових виданнях (одна публікація в іноземному журналі, індексованому у всіх міжнародних базах даних, дві в Українському фаховому журналі, індексованому у базі Scopus, та одна у фаховому журналі України). Апробація результатів була проведена на 6-ти фахових конференціях з публікацією тез, усним виступом з доповіддю та з постерними сесіями. Крім того, роботу презентовано на загальноінститутських семінарах в Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Тож дисертаційна робота у повній мірі може бути представлена до офіційного захисту.

Згідно з висновком про перевірку тексту на плагіат та звітом щодо біоетики, засвідчено відсутність порушень академічної доброчесності та стандартів проведення робіт з експериментальними тваринами. Дисертація повністю відповідає вимогам про порядок присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44.

**Висновок.** Згідно з зазначеним вище, вважаю, що дисертація **Єльяшова Семена Ігоровича** на тему **«Характеристика механочутливих іонних каналів в гладеньком'язових клітинах детрузора сечового міхура щура»**, виконану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 09 Біологія, за спеціальністю 091 «Біологія» є завершеною та може бути представлена для остаточного проведення фахової експертизи.

**Науковий керівник**

доктор біологічних наук,  
професор, академік НАН України,  
завідувач відділу нервово-м'язової  
фізіології Інституту фізіології  
ім. О.О. Богомольця НАН України  
[yshuba@biph.kiev.ua](mailto:yshuba@biph.kiev.ua)



**Ярослав ШУБА**

Підпис Шуби Я.М. засвідчую,  
заступник директора з наукової роботи

4



Олена ЛУК'ЯНЕЦЬ