

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U002786

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 29-07-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Єльяшов Семен Ігорович

2. Semen I. Yeliashov

Кваліфікація: 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-1633-4828

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Біологія

Дата захисту: 12-09-2024

Спеціальність за освітою: прикладна фізика і наноматеріали

Місце роботи здобувача: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

Місцезнаходження: вул. Богомольця, буд. 4, Київ, 01024, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** 6322

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417093

**Місцезнаходження:** вул. Богомольця, буд. 4, Київ, 01024, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

### **IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417093

**Місцезнаходження:** вул. Богомольця, буд. 4, Київ, 01024, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 34.17, 34.17.17, 34.17.23, 34.17.29

**Тема дисертації:**

1. Характеристика механочутливих іонних каналів в гладеньком'язових клітинах детрузора сечового міхура щура.

2. Properties of mechanosensitive ion channels in the smooth muscle cells of the rat urinary bladder detrusor

**Реферат:**

1. У дисертаційній роботі наведені нові результати щодо механочутливості гладеньком'язового шару (детрузора) сечового міхура (СМ) та внеску іонних каналів TREK-1, Piezo1 та TRPV4 у загальну механочутливість у гладеньком'язовій клітині (ГМК). Ці канали походять із різних родин, проте, мають спільну чутливість до механічної стимуляції, як то тиск, потік рідини або розтягнення, що є типовими подразненнями для СМ. Головними механорецепторами СМ є аферентні нейрони та вистилаючий внутрішню порожнину уротеліальний шар. Однак і сам детрузор, та, власне, ГМК також мають самостійну механочутливість, хоча робіт щодо цього не багато. Для дослідження механочутливості ізольованих міоцитів нами була сконструйована установка для створення гідродинамічної стимуляції клітинної мембрани вузьким потоком розчину. У цій роботі було вперше встановлено існування трьох популяцій ГМК за чутливістю до

механічної стимуляції: перша (55%) електрофізіологічно нечутлива до механічного стимулу, друга (26%) генерує вхідний струм із  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ -провідностями, третя (19%) має лише вихідний механоактивований струм із  $\text{K}^{+}$ -провідністю. Методами ПЛР та імуноцитохімія встановили, що в детрузорі експресуються 3 механочутливі канали, а саме TREK-1, TRPV4 та Piezo1. Ми провели експерименти з прикладанням L-метіоніну (інгібітором TREK-1), чим заблокували 90% механоактивованого вихідного струму. Це доводить, що активність з 3-ї групи ГМК була спричинена саме активністю TREK-1, який є єдиним функціонально показаним у літературі механорецептором у ГМК детрузора. Крім цього, досліджуючи 3 природу неселективного механочутливого каналу з 2-ї групи ГМК нами було виявлено, що механічна стимуляція ГМК детрузора генерує збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ). Подальші дослідження ГМК детрузора показали, що збільшення  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  не може бути пов'язаним з активністю TRPV4. Такий висновок був сформований на основі нечутливості ГМК до селективного активатора TRPV4 – GSK1016790A, показаної методами візуалізації кальцієвих сигналів  $\text{Ca}^{2+}$ -чутливим барвником Fluo-4 та patch clamp. Крім цього, нами було вперше наведено докази функціональної присутності Piezo1 в ГМК детрузора. Yoda1 (селективний агоніст Piezo1) в ГМК детрузора та в нейронах ДКГ викликала канонічний Piezo1-опосередкований  $\text{Ca}^{2+}$ -сигнал. Однак, під час електрофізіологічних експериментів Yoda1 інгібувало вихідні струми, замість активації високопровідних вхідних струмів, характерних для Piezo1. Наступні дослідження показали, що ефект від Yoda1 перекривався глібенкламід-індукованим блокуванням АТФ-чутливого калієвого каналу (KATP). Це вказує на те, що Piezo1 може бути пов'язаний із регуляцією відкритого стану KATP, інгібуючи його активність через мобілізацію  $\text{Ca}^{2+}$  та пов'язане з ним подальше непряме сигналювання.

2. Thesis presents new results about the mechanosensitivity of the smooth muscle layer (detrusor) of the urinary bladder and the contribution of TREK-1, Piezo1, and TRPV4 ion channels to the overall mechanosensitivity in the smooth muscle cell (SMC). Thesis presents new results about the mechanosensitivity of the smooth muscle layer (detrusor) of the urinary bladder and the contribution of TREK-1, Piezo1, and TRPV4 ion channels to the overall mechanosensitivity in the smooth muscle cell (SMC). These channels come from different families, but share a common sensitivity to mechanical stimulation, such as pressure, shear stress, or stretch, which are typical stimuli for the urinary bladder. The main mechanoreceptors of the urinary bladder are afferent neurons and the urothelial layer which covers the internal cavity. However, the detrusor, and the SMC itself, also have independent mechanosensitivity, although there are not many works about this. To study the mechanosensitivity of isolated myocytes, we designed device for creating hydrodynamic stimulation of the cell membrane with a narrow stream of solution. This work shows for the first time the existence of three populations of SMC in terms of sensitivity to mechanical stimulation: the first (55%) is electrophysiologically insensitive to mechanical stimulation, the second (26%) generates an input current with  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$  conductance, the third (19%) has an output mechanoactivated current with  $\text{K}^{+}$  conductivity. Using PCR and immunocytochemistry methods, we have shown that three mechanosensitive ion channels, TREK-1, TRPV4, and Piezo1 are expressed in the detrusor. We performed experiments with the application of L- methionine (a TREK-1 inhibitor), which blocked 90% of the mechanoactivated output current. This proves that the activity from the 3rd group of SMC was caused precisely by the activity of TREK-1, the only mechanoreceptor in detrusor SMC, which was shown by functional methods in the literature. In addition, while investigating the nature of the non-selective mechanosensitive channel from the 2nd group of SMC, we found that mechanical stimulation of the detrusor SMC generates an increase in the intracellular concentration of  $\text{Ca}^{2+}$  ions ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ). Further studies of the detrusor SMC showed that the increase in  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  could not be related to TRPV4 activity. This conclusion was formed from the insensitivity of SMC to the selective 5 activator of TRPV4 – GSK1016790A, shown by visualization of calcium signals with the  $\text{Ca}^{2+}$ -sensitive dye Fluo-4 and patch clamp. In addition, we provided evidence for the functional presence of Piezo1 in the SMC of detrusor for the first time. Yoda1 (selective Piezo1 agonist) in detrusor SMC and DRG neurons induced a canonical Piezo1-mediated  $\text{Ca}^{2+}$  signal. However, in electrophysiological experiments, Yoda1 inhibited the outward currents, instead of activating the high-conductance inward currents typical for Piezo1. Further studies showed that the Yoda1-derived effect is overlaps with glibenclamide-induced inhibition of the ATP-sensitive potassium channels (KATP). This indicates that Piezo1 may be involved in regulation of the open state of KATP, inhibiting its activity through

Ca<sup>2+</sup> mobilization and associated downstream signaling.

**Державний реєстраційний номер ДіР:** 0118U007351

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

**Підсумки дослідження:** Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

**Публікації:**

- 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. <https://doi.org/10.17721/1728.2748.2023.95.20-23>
- Єльяшов СІ, Шаропов БР, Шуба ЯМ. Роль К-провідного каналу TREK-1 у механочутливості гладеньком'язових клітин детрузора сечового міхура щура. Фізіол. журн., 2024, Т. 70, № 2. С. 35-42. <https://fz.kiev.ua/index.php?abs=2042>
- S.I. Yeliashov, B.R. Sharopov, Y.M. Shuba. Yoda1-associated inhibition of rest K + currents may depend on Piezo1- derived Ca<sup>2+</sup> -release in rat detrusor smooth muscle cells. Fiziol. Zh. 2024; 70(3):3-9. <https://doi.org/10.15407/fz70.03.003>
- Philippov IB, Sotkis GV, Danshyna AO, Yelyashov SI, Sharopov BR, Shuba YM. Impairment of urinary bladder mechanical properties in rat model of type 2 diabetes. Neurourology and urodynamics. 2022 Aug 18;41(8):1670-8. <https://doi.org/10.1002/nau.25024>

**Наукова (науково-технічна) продукція:** методи, теорії, гіпотези; фундаментальне знання

**Соціально-економічна спрямованість:** поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впровадження не планується

**Зв'язок з науковими темами:** 0118U007351 0124U001683 0116U004470 0120U104960

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Шуба Ярослав Михайлович
2. Yaroslav M. Shuba

**Кваліфікація:** д. б. н., академік НАНУ, 03.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-1451-7188

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417093

**Місцезнаходження:** вул. Богомольця, буд. 4, Київ, 01024, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

### **Офіційні опоненти**

#### **Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Жолос Олександр Вікторович
2. Oleksandr V. Zholos

**Кваліфікація:** д. б. н., проф., 03.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

#### **Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Київський національний університет імені Тараса Шевченка

**Код за ЄДРПОУ:** 02070944

**Місцезнаходження:** вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

#### **Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Соловйов Анатолій Іванович
2. Anatoly I. Soloviev

**Кваліфікація:** д. мед. н., проф., 14.01.00

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-0976-2792

#### **Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Інститут фармакології та токсикології" Національної академії медичних наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 02011901

**Місцезнаходження:** вул. Антона Цедіка, буд. 14, Київ, 03057, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

### **Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Струтинський Руслан Борисович
2. Ruslan B. Strutinskii

**Кваліфікація:** д. б. н., пров.н.с., 03.00.13**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-2189-7932**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України**Код за ЄДРПОУ:** 05417093**Місцезнаходження:** вул. Богомольця, буд. 4, Київ, 01024, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:** Національна академія наук України**Ідентифікатор ROR:****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Чернінський Андрій Олександрович
2. Andrii O. Cherninskyi

**Кваліфікація:** к. б. н., с.д., 03.00.13**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-4058-1834**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України**Код за ЄДРПОУ:** 05417093**Місцезнаходження:** вул. Богомольця, буд. 4, Київ, 01024, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:** Національна академія наук України**Ідентифікатор ROR:****VIII. Заключні відомості****Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Лук'янець Олена Олександрівна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
головуючого на засіданні**

Лук'янець Олена Олександрівна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Єльяшов Семен Ігорович

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна