

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0418U001700

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 21-05-2018

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**



## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Вірич Павло Анатолійович

2. Virych Pavlo Anatolijovich

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** кандидат наук

**Аспірантура/Докторантура:** так

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Не застосовується

**Дата захисту:** 25-04-2018

**Спеціальність за освітою:** біофізика

**Місце роботи здобувача:** Державна установа "Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України"

**Код за ЄДРПОУ:** 02011870

**Місцезнаходження:** Вул. Зоологічна, 3, Київ, Київська обл., 03680, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

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

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** Д 26.001.38

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02070944

**Місцезнаходження:** вул. Володимирська, 60, Київ, Київська обл., 01033, Україна

**Форма власності:**

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

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

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

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02070944

**Місцезнаходження:** вул. Володимирська, 60, Київ, Київська обл., 01033, Україна

**Форма власності:**

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

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:**

**Тема дисертації:**

1. Вплив нових похідних 3-заміщених 1,4-бензодіазепін-2-онів на брадикінін-індуковане скорочення гладеньких м'язів шлунку щурів.
2. Influence new derivatives 3-substituted 1,4-benzodiazepin-2-ones on bradykinin-induced smooth muscle contraction of rats.

**Реферат:**

1. Дисертація присвячена впливу спектру похідних 3-заміщених 1,4-бензодіазепін-2-онів на брадикінін-індуковане скорочення гладеньких м'язів шлунку щурів. Результати вказують, що сполуки володіють низькою токсичністю відносно міоцитів, практично не впливають на рівень базової концентрації іонів кальцію в цитоплазмі та не змінюють механо-кінетичні показники потенціал- і карбахолін-індукованих скорочень. Володіють селективністю впливу на брадикінін-індуковане скорочення. Виявлено три сполуки, які здатні сильно змінювати механо-кінетичні параметри брадикінін-індукованого скорочення та сповільнювати динаміку кальцієвої відповіді. Речовини належать до груп 3-ариламіно-, 3-алокси- та 3-ариліден-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-онів, які мають в складі молекули полярні структури. Використавши

інгібітори кальцієвих каналів різних типів ідентифіковано потенційні мішені цих сполук. Результати дозволяють припустити важливу роль полярних радикальних груп бензодіазепінового ядра, що можуть забезпечувати імітацію формування активної конформації брадикініну та/або сприяти взаємодії з білковими складовими мембран за алостеричним або конкурентним механізмом. Враховуючи отримані результати, для подальших досліджень потенційних конкурентних взаємодій можна рекомендувати сполуку групи 3-ариламіно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-онів MX-1828.

2. One of the priority directions of modern biology and medicine is the search for effective and safe for health drugs. Compounds should have a complex and minimal side effects, which can reduce the body burden and provide the necessary therapeutic effect. These substances include derivatives of 3-substituted 1,4-benzodiazepines. Their 3D-structure allow simulating the conformation of biologically active peptides. Kinin-kallikrein system can be the potential target of action for these substances. Their components are widely represented in different tissues, which allow using them as research models. Therefore, the purpose of the work was to investigate the effect of new derivatives of 3-substituted 1,4-benzodiazepin-2-ones on bradykinin-induced smooth muscle contraction of rat's stomach. We analyzed the influence of new derivatives of 3-substituted 1,4-benzodiazepine-2-ones on the viability of myocytes suspension of rat's stomach and changes in the basal level and dynamics of  $Ca^{2+}$  concentration in the myocytes cytoplasm. We investigated the influence of 3-substituted 1,4-benzodiazepine-2-ones derivatives on the maximal normalized rate ( $V_n$ ) of smooth muscle strips contraction depend on the non-cumulative increase bradykinin concentration and the presence of different blockers:  $Gd^{3+}$ , verapamil, 2-aminoethoxydiphenyl borate. The first time it was showed the influence of new derivatives of 3-substituted 1,4-benzodiazepin-2-ones on bradykinin-induced smooth muscle contraction of the rat's stomach. The presence of investigated compounds ( $10^{-6}$  M) in the incubation solution has no dramatic increase of basic  $[Ca^{2+}]_{cyt}$ , thus at such concentration they do not cause the death of myocytes cell suspension. Compounds MX-1775, MX-2011, MX-1664 and MX-1925 contribute to the increase of the basic  $[Ca^{2+}]_{cyt}$  by 8, 11, 6 and 9%, respectively ( $p < 0,05$ ). Substances MX-2004, MX-1906, MX-1828, MX-1626, MX-1785 do not change the selected parameter. Compounds MX-1775, MX-1828, MX-1925 act like the competitive peptide inhibitor of B<sub>2</sub>-receptors – des-Arg<sup>9</sup>-bradykinin acetate upon condition the non-cumulative increase the concentration of bradykinin in the range  $10^{-10}$ - $10^{-6}$  M. MX-1626, MX-1664 (at  $10^{-6}$  M) can considerably decrease the maximum normalized rate of bradykinin-induced contraction, up to 30-35% ( $p < 0,05$ ). When  $Gd^{3+}$  ( $3 \times 10^{-4}$  M) was added to the incubation solution, the additional decrease  $V_n$  of smooth muscle contraction was observed for MX-1925, MX-1828, MX-1775 (31%, 19%, 21%, respectively,  $p < 0,05$ ), and increase of  $V_n$  relaxation for MX-1828, MX-1775, MX-2011, MX-1664, MX-1925, MX-1626 (6.6, 6.8, 34.9, 35.8, 11,2 and 7.8% respectively,  $p < 0,05$ ). At presence of verapamil in incubation solution ( $1 \times 10^{-6}$  M), MX-1828 contributes to an additional decrease of  $V_n$  bradykinin-induced contraction on 31%. Compounds MX-1775 and MX-1626 provide decrease of  $V_n$  bradykinin-induced contraction on 7.5 and 10.3% respectively ( $p < 0,05$ ) in the presence of 2-aminoethoxydiphenyl borate ( $10^{-6}$  M). Compounds MX-1664, MX-1626 decrease the amplitude of the calcium response of the bradykinin-induced contraction by 35-40%, while MX-1775 and MX-1925 can significantly slow down the dynamics of  $[Ca^{2+}]_{cyt}$  with a decrease in its maximum concentration by 70%. The MX-1828 substance exhibits changes like to des-Arg<sup>9</sup>-bradykinin acetate, which is a possible indication of its competitive interaction with kinin B<sub>2</sub>-receptors. The derivatives of 3-substituted 1,4-benzodiazepine-2-ones have no influence on the potential and carbachol-induced smooth muscle contractions of rat's stomach.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:**

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:**

**Підсумки дослідження:**

**Публікації:**

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

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

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

**Офіційні опоненти**

**Рецензенти**

## **VIII. Заключні відомості**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Мартинюк Віктор Семенович

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

Держинський Микола Едуардович

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

**Реєстратор**

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



Юрченко Т.А.