

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0405U003654

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 13-10-2005

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Желай Тетяна Ігорівна
2. Zhelay Tetyana Igorivna

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 03.00.02

Назва наукової спеціальності: Біофізика

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 27-09-2005

Спеціальність за освітою: 2033

Місце роботи здобувача: Міжнародний Центр молекулярної фізіології Національної Академії Наук України

Код за ЄДРПОУ: 16460838

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

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д26.198,01

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 05417093

Місцезнаходження: 01024, Київ, вул. Богомольця, 4

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 34.17.23

Тема дисертації:

1. Дигідропіридинова чутливість ендogenous та клонованих кальцієвих каналів T-типу
2. Dihydropyridine sensitivity for endogenous and recombinant T-type Ca²⁺ channels

Реферат:

1. Дисертацію присвячено порівняльному аналізу чутливості до дигідропіридинів підтипів ендogenous низькопорогових кальцієвих каналів в нейронах латеродорсальних ядер таламуса щурів та відомих клонованих пороформуючих субодиноць T-каналів, функціонально експресованих в ооцитах *Xenopus laevis*, а також дослідженню субодиночного складу ендogenous низькопорогових кальцієвих каналів нейронів таламуса. Показано, що за ефективністю блокування ендogenous низькопорогових кальцієвих каналів досліджувані дигідропіридини розташовувались таким чином: нітрендипін >німодипін >ніфедипін. Незначно відрізнялись величини IC₅₀ для кожного підтипу низькопорогового кальцієвого каналу. Встановлено, що з трьох пороформуючих ?1-субодиноць експресованих в ооцитах *Xenopus*, найбільшу чутливість до дигідропіридину виявляла ?1H-субодиноць? ніфедипін найбільш ефективно блокував канали, сформовані саме ?1H-субодиноцею (IC₅₀=5мкМ), потім канали, сформовані ?1G- субодиноцею (IC₅₀=109мкМ), та нарешті канали, утворені ?1I-субодиноцею (IC₅₀=243мкМ). Результати проведених досліджень показали, що "швидкий" компонент низькопорогового кальцієвого струму в таламічних нейронах більшою мірою

опосередкований α_1G -субодиницею і меншою - α_1H -субодиницею, в той час коли "повільний" компонент струму опосередкований головним чином α_1I -субодиницею. Виявлено, що механізм блокуючої дії досліджуваних агентів на ендогенні та клоновані канали обумовлює переважну взаємодію з каналами в інактивованому стані. Отримані дані дозволяють зробити припущення про істотну роль досі ще невизначених ендогенних факторів, наявних у нативних клітинах, у механізмах взаємодії з дигідропіридинами. Ключові слова: ендогенні та клоновані кальцієві канали T-типу, ніфедипін, нітрендипін, німодипін, таламічні нейрони, ооцити *Xenopus*.

2. The dissertation is devoted to comparative analysis of pharmacological effects of dihydropyridines: nifedipine, nimodipine and nitrendipine on two subtypes LVA Ca^{2+} channels ("fast" and "slow") in rat thalamic neurons and three types of recombinant T-type Ca^{2+} channels (α_1G , Cav3.1, α_1H , Cav3.2 and α_1I , Cav3.3), functionally expressed in *Xenopus* oocytes. The isolated thalamic neurons were investigated using the "whole-cell" patch-clamp technique, at a holding potential of -100mV. The investigation of currents induced by poreforming α_1 subunits expression in *Xenopus* oocytes were done with using the double-electrode technique. In the present study, were investigated dihydropyridine-sensitivity for endogenous LVA Ca^{2+} channels in rat thalamic neurons, most effective agent was nitrendipine, then nimodipine and nifedipine. Corresponding constants of concentration half-maximal blockade for "fast" channels (IC_{50}) were: nifedipine-22, nitrendipine-0,14, nimodipine-0,81 μM , correspondingly. For "slow" channels same parameters were: nifedipine -28, nitrendipine -0,38, nimodipine -2,2 μM . We used pharmacological criteria, namely used dihydropyridine-sensitivity, in attempt to distinguish LVA Ca^{2+} currents in thalamic neurons and shed some light on α_1 subunits composition of underlying channels. To do so, we broke down the overall LVA Ca^{2+} current in isolated neurons from LD thalamic nucleus of 14-17 day-old rats onto two components based on the difference in the rate of inactivation and examined the effects of dihydropyridines on each of them. These were then compared to the effects of nifedipine on three subtypes of recombinant of LVA Ca^{2+} channel α_1 subunits functionally expressed in *Xenopus* oocytes. At voltages of the maximums of respective currents the drug most potently blocked α_1H ($IC_{50} = 5 \mu M$, max block 41%) followed by α_1G ($IC_{50} = 109 \mu M$, 23%) and α_1I ($IC_{50} = 243 \mu M$, 47%). The mechanism of blockade included interaction with Cav3.1, Cav3.2 and Cav3.3 open and inactivated states. Nifedipine blocked thalamic ILVA,f and ILVA,s with nearly equal potency ($IC_{50} = 22 \mu M$ and $28 \mu M$, respectively), but with different maximal inhibition (81% and 51%, respectively). We conclude that Cav3.2 is the most sensitive to nifedipine, and that quantitative characteristics of drug action on T-type Ca^{2+} channels depend on cellular system they are expressed in. Our present pharmacological data on nifedipine actions, which permitted us to correlate α_1G and α_1I to the "fast" and "slow" thalamic LVA channels, respectively, provided a molecular substrate to the abstract concepts of "fast" and "slow" thalamic channels, and allowed one to be more specific in assigning a developmental role to the endogenous α_1I and maybe α_1H and signaling role to α_1G T-channel α_1 subunits. Despite the lack of highly selective T-type channel antagonists, the use of pharmacological agents has revealed that T-type currents contribute to a wide range of physiological processes in normal neural and nonneural tissues. Although there is not a single identifying pharmacological criterion for T-type currents, over 15 classes of drugs are suspected to affect T-type channels. T-type channels may be important therapeutic targets in the treatment of epilepsy, pain resting tremors, asthma, cardiac hypertrophy, cardiac ischemia, hypertension, cancer, and diabetes. It is anticipated that the discovery of more selective T-type channel blockers will further our basic understanding of the molecular composition and physiological functions of T-type channels, and aid in the treatment of a variety of neural and nonneural diseases. Key words: Dihydropyridines, endogenous and recombinant T-type Ca^{2+} channels, nifedipine, nimodipine, nitrendipine, thalamic neurons, *Xenopus* oocytes.

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)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шуба Ярослав Михайлович

2. Shuba Yaroslav Mikhajlovich

Кваліфікація: д.б.н., 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Веселовський Микола Сергійович

2. Веселовський Микола Сергійович

Кваліфікація: д.б.н., 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Пархоменко Микола Тимофійович
2. Пархоменко Микола Тимофійович

Кваліфікація: к.б.н., 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

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

Костюк Платон Григорович

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

Костюк Платон Григорович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Реєстратор

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



Юрченко Т.А.