

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0419U004717

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 04-11-2019

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Науменко Анна Миколаївна

2. Naumenko Anna M.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 03.00.13

Назва наукової спеціальності: Фізіологія людини і тварин

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 01-11-2019

Спеціальність за освітою: Високі технології

Місце роботи здобувача: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

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

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): К 73.053.06

Повне найменування юридичної особи: Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького

Код за ЄДРПОУ: 10212562

Місцезнаходження: бульвар Шевченка, 81, м. Черкаси, Черкаський р-н., Черкаська обл., 18031, 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, м. 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: 34.39

Тема дисертації:

1. Збудження-гальмування гладеньких м'язів та ГАМК-ергічна регуляція гемодинаміки щурів за дії наноструктурованого діоксиду титану
2. Smooth muscle excitation-inhibition and GABA-ergic regulation of rat hemodynamics under the action of nanostructured titanium dioxide

Реферат:

1. Дисертація присвячена дослідженню молекулярних та клітинних механізмів дії наноструктурованого діоксиду титану на збудження-гальмування гладеньких м'язів (ГМ) та ГАМК-ергічну регуляцію гемодинаміки щурів. Проведений методом атомно-емісійної спектроскопії елементний аналіз вісцеральних гладеньких м'язів, органів щурів, навантажених інтрагастрально суспензією діоксиду титану (21 ± 5) нм показав, що найбільша кумуляція Ti відбувається в ГМ шлунку, саесум. Це супроводжується змінами механокінетичних параметрів, індексів MU та AU спонтанних скорочень, напрямок та величина яких визначається особливостями механізмів їх пейсмеркерної активності та тривалістю навантаження наноматеріалом. В результаті експериментальних досліджень встановлено також, що за умов *in vivo* TiO₂ (21 ± 5) нм модулює

холінергічне та викликане K^+ -індукованою деполяризацією мембрани гладеньком'язових клітин (ГМК) збудження ГМ шлунку, саесум, значно підсилюючи нормовану максимальну швидкість енергозалежної складової гіперкалієвої та викликаного ацетилхоліном (АХ) контрактури. За цих же умов значним порушенням кінетики формування як тонічного, так і фазного компонентів скорочення ГМ міометрію, викликаного окситоцином, супроводжувалась дія TiO_2 (21 ± 5) нм. Блокатори АТФ - залежної провідності плазматичної мембрани та мембрани мітохондрій ГМК міометрію до іонів K^+ глібенкламід та 5-гідроксидеканоат (in vitro) не усували гальмуючий вплив суспензії наноматеріалу на механізми формування тонічної складової скорочення ГМ, викликаного цим гормоном. Встановлено, що за кумулятивної дії суспензій діоксиду титану (21 ± 5) нм, (4 - 8) нм та (1 - 3) нм in vitro змінюється структура, кінетика циклів спонтанних скорочень, гіперкалієвої, ацетилхолінової контрактур гладеньких м'язів шлунку, за величиною та напрямком залежних від розміру наноматеріалу. Проведений молекулярний докінг наночастинки TiO_2 з M2 мускариновим рецептором показав відсутність спільних з АХ сайтів зв'язування, проте існує можливість утворення зв'язків з певними амінокислотами сайту зв'язування його алостеричного модулятора LY2119620, що буде впливати на спорідненість цього рецептора до ортостеричних лігандів, блокуючи їх вхід у ортостеричний сайт. Щодо мускаринового холінергічного рецептора M3 типу, то тут можуть мати місце конкурентні відносини за місця зв'язування діоксиду титану та ацетилхоліну в межах сайту. Встановлено також, що діоксид титану (21 ± 5) нм усуває трансформоване нікотином M2 рецептор-залежне обмеження надходження Ca^{2+} до ГМК саесум під час холінергічного збудження та пригнічує викликане нікотином на фоні дії гістаміну скорочення гладеньких м'язів саесум та шлунку. Проведені дослідження показали, що мікроін'єкції агоніста ГАМКВ рецепторів баклофену у медулярні кардіоваскулярні ядра нормотензивних щурів супроводжувались розвитком гіпо- та гіпертензивних реакцій. В роботі сконструйовано структуру повнорозмірного рецептора ГАМКВ та показано, що стабілізація комплексу баклофен-рецептор відбувається за рахунок електростатичних та катіон-π-електрон взаємодій; утримання такого комплексу впродовж молекулярної динаміки становить не менше 100 нс. Встановлено також, що мікроін'єкції суспензій наноструктурованого TiO_2 в медулярні ядра довгастого мозку призводять до змін артеріального тиску у щурів, величина та напрямок яких залежали від концентрації та сайту його введення. Проведений молекулярний докінг показав чотири потенційно можливі сайти зв'язування TiO_2 з екстрацелюлярною частиною субодиниці ГАМКВ1а рецептора ГАМКВ, два з яких співпадають з сайтом зв'язування баклофену з цим рецептором за локалізацією та амінокислотним складом.

2. The thesis is devoted to the study of molecular and cellular mechanisms of action of nanostructured titanium dioxide on the excitation-inhibition of smooth muscles (SM) and the GABA-ergic regulation of rats' circulatory function. The atomic emission spectrometry analysis of the rats visceral smooth muscles and organs intragastrally burdened with a titanium dioxide suspension (21 ± 5) nm showed that the greatest cumulation of Ti occurs in the stomach, caecum SM. This is accompanied by changes in mechanokinetic parameters, MU and AU indices of spontaneous contractions, the direction and magnitude of which are determined by the peculiarities of the mechanisms of their pacemaker activity and the duration of the burdening with nanomaterials. It was also established that under in vivo conditions, TiO_2 (21 ± 5) nm modulates cholinergic excitation and excitation induced by K^+ -induced membrane depolarization of smooth muscle cell membrane (SMC) of SM of the stomach and caecum, greatly enhancing the normalized maximum velocity of the energy independent component of high potassium and acetylcholine (AC) induced contracture. Under the same conditions, the action of TiO_2 (21 ± 5) nm was accompanied by a significant violation of the kinetics of the formation of both the tonic and phase components of the myometrium SM contraction caused by oxytocin. Glibenclamide and 5-hydroxydecanoate - the blockers of ATP-dependent conductivity of plasma membrane and mitochondrial membrane of myometrium SMC to K^+ ions - (in vitro) did not eliminate the inhibitory effect caused by nanomaterial suspension on the mechanism of formation of the tonic component of SM, caused by this hormone. It was established that in vitro the cumulative effect of titanium dioxide suspensions (21 ± 5) nm, (4-8) nm and (1-3) nm changes the structure and kinetics of spontaneous contraction cycles of high potassium and acetylcholine contractures of the stomach smooth muscles, size and direction of which depends on the nanomaterial size. The molecular docking of TiO_2 nanoparticle with M2 muscarinic receptor showed the absence of common binding sites with acetylcholine, however, it is possible that

TiO₂ forms the bonds with some amino acids of the binding site of M2 receptor allosteric modulator LY2119620, and it will be effect on the affinity of this receptor to orthosteric ligands blocking their entry into the orthosteric site. Concerning muscarinic M3 type cholinergic receptor, there may be competitive relationships between titanium dioxide and acetylcholine for the binding within the site boundaries. It was also determined that titanium dioxide (21 ± 5) nm eliminates the nicotine-transformed M2 receptor-dependent restriction of Ca²⁺ entrance in the SMC caecum during cholinergic excitation and suppresses nicotine-induced contraction of the caecum smooth muscle and stomach against the action of histamine. Our studies have shown that microinjections of baclofen - the GABAB receptor agonist - into the medullary cardiovascular nuclei of normotensive rats were accompanied by the development of hypo- and hypertensive reactions. In this work, the structure of the full-length GABAB receptor was reconstructed and it was shown that the stabilization of the baclofen-receptor complex occurs due to electrostatic and cation-π-electron interactions; the holding of such a complex during molecular dynamics is not less 100 ns. It was also established that microinjections of nanostructured TiO₂ suspensions into the medullary nuclei of the medulla oblongata lead to changes in rats blood pressure, the magnitude and direction of which depended on the concentration and site of its introduction. Conducted molecular docking showed four potential binding sites of TiO₂ to the extracellular part of the GABA1A subunit of the GABAB receptor, two of which coincide with the binding site of baclofen with this receptor by localization and amino acid composition.

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 ОПВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Давидовська Тамара Леонідівна

2. Davidovska Tamara L.

Кваліфікація:

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. Векліч Тетяна Олександрівна
2. Veklich Tetiana O.

Кваліфікація: к.б.н., 03.00.04, 03.00.04

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. Ільїн Володимир Миколайович
2. Iliin Volodymyr M.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.13

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ілюха Лідія Михайлівна

2. Ilyuha Lidiya M.

Кваліфікація: к. б. н., 03.00.13

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. Мінаєв Борис Пилипович

2. Minaev Boris F.

Кваліфікація: д. х. н., 02.00.04

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. Боечко Федір Федорович

2. Boechko Fedor F.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. Заключні відомості

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

Коваленко Станіслав Олександрович

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

Коваленко Станіслав Олександрович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Реєстратор

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



Юрченко Т.А.