

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0524U000145

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 08-05-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шкриль В'ячеслав Михайлович

2. Vyacheslav M. Shkryl

Кваліфікація: к.б.н., с.д., 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор 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: 18-06-2024

Спеціальність за освітою: Радіофізика і електроніка

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):** Д 26.198.01

**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:** 34.17.17, 34.17.23, 76.29.30.13

**Тема дисертації:**

1. Ріанодин рецептор опосередкована кальцієва сигналізація в м'язових і нервових клітинах
2. Ryanodine receptor-mediated calcium signaling in muscle and nerve cells

**Реферат:**

1. У дисертаційній роботі представлені результати комплексного дослідження клітинних та молекулярних механізмів, які беруть участь у регуляції внутрішньоклітинної кальцієвої сигналізації у м'язових і нервових клітинах шляхом вивчення ролі ріанодинових рецепторів. Ці рецептори відповідають за вивільнення кальцію з сарко/ендоплазматичного ретикулуму в цитозоль. Було детально розглянуті біофізичні властивості кальцієвих сигналів м'язової і нервової клітин, як на рівні окремих органел: сарко/ендоплазматичного ретикулуму та мітохондрії, так і мікроклітинних доменів та центрів вивільнення кальцію, шляхом регуляції окислювально-відновлювального стану клітини, мітохондріального NADH сигналу або за участі трансмембранних Ca<sup>2+</sup> каналів L-типу та активності ріанодинових рецепторів за рахунок кальцій-індукованого вивільнення кальцію. Вперше було досліджено спалахи Ca<sup>2+</sup> в місцях їх вивільнення при відкритті 20-30 ріанодинових рецепторів та показало одно модальний розподіл амплітуд таких подій.

Отримані результати в міоцитах передсердь міокарда свідчать про те, що кальцієві альтернації при постійній частоті стимуляції залежать від рефрактерної кінетики механізму вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з депо і є ключовим механізмом, що лежить в основі серцевих альтернацій. Показано, що осмотичний стрес і дистрофія скелетного м'язу викликають аномальні кальцієві сигнали, які можуть бути пригнічені інгібіторами NAD(P)H-оксидази та поглиначами активних форм кисню. Встановлено, що для активації ріанодинових рецепторів та вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з ендоплазматичного депо в пірамідальних нейронах гіпокампу необхідна тривала електрична стимуляція клітини. Отримані дані, щодо змін внутрішньоклітинної концентрації кальцію в м'язових і нервових клітинах, вказують на складний процес ріанодин рецептор опосередкованої регуляції кальцієвого сигналу і слугують важливим вкладом у розуміння кальцієвої сигналізації в цих клітинах.

2. The thesis focuses on conducting a comprehensive investigation into the cellular and molecular mechanisms involved in the regulation of intracellular calcium signaling in muscle and nerve cells by examining the role of ryanodine receptors. These receptors are responsible for the release of calcium from the sarco/endoplasmic reticulum into the cytosol. The biophysical properties of calcium signaling in muscle and nerve cells, at both the individual organelle level (i.e., sarco/endoplasmic reticulum and mitochondria) and the microcellular domains and calcium release units, were studied in detail. These mechanisms are regulated by the redox state of the cell, mitochondrial NADH signaling, and involve the participation of transmembrane L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels and ryanodine receptor activity through calcium-induced calcium release. For the first time,  $\text{Ca}^{2+}$  sparks were investigated at the release sites, coinciding with the opening of 20–30 ryanodine receptor and revealed a single modal distribution of the amplitudes of such events. The obtained results in myocardial atrial myocytes suggest that beat-to-beat alternation depends of the refractory kinetics of the  $\text{Ca}^{2+}$  store release mechanism, representing a key mechanism underlying cardiac alternans. It has been demonstrated that osmotic stress and skeletal muscle dystrophy induce abnormal calcium signaling, which can be suppressed by NAD(P)H oxidase inhibitors and reactive oxygen species scavengers. Prolonged electrical stimulation of hippocampal pyramidal neurons was found to be necessary for the activation of ryanodine receptors and subsequent release of  $\text{Ca}^{2+}$  from the endoplasmic reticulum. The data obtained regarding changes in intracellular calcium concentration in muscle and nerve cells indicate a complex process of ryanodine receptor-mediated regulation and represent a significant contribution to the understanding of calcium signaling in these cells.

**Державний реєстраційний номер ДіР:** 0114U000907

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

**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:**

- SHKRYL, V. M. 2022. The spatio-temporal properties of calcium transients in hippocampal pyramidal neurons in vitro. *Front Cell Neurosci*, 16, 1054950.
- SHKRYL, V. M. 2020. Error correction due to background subtraction in ratiometric calcium measurements with CCD camera. *Heliyon*, 6, e04180.
- FIGUEROA, L., SHKRYL, V. M., BLATTER, L. A. & RÍOS, E. 2013. Using two dyes with the same fluorophore to monitor cellular calcium concentration in an extended range. *PLoS One*, 8, e55778.
- SHKRYL, V. M. & BLATTER, L. A. 2013.  $\text{Ca}^{2+}$  release events in cardiac myocytes up close: insights from fast confocal imaging. *PLoS One*, 8, e61525.

- SHKRYL, V. M., BLATTER, L. A. & RÍOS, E. 2012. Properties of Ca<sup>2+</sup> sparks revealed by four-dimensional confocal imaging of cardiac muscle. *J Gen Physiol*, 139, 189-207.
- SHKRYL, V. M., MAXWELL, J. T., DOMEIER, T. L. & BLATTER, L. A. 2012. Refractoriness of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release determines Ca<sup>2+</sup> alternans in atrial myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 302, H2310-20.
- SHKRYL, V. M., MAXWELL, J. T. & BLATTER, L. A. 2012. A novel method for spatially complex diffraction-limited photoactivation and photobleaching in living cells. *J Physiol*, 590, 1093-100.
- FIGUEROA, L., SHKRYL, V. M., ZHOU, J., MANNO, C., MOMOTAKE, A., BRUM, G., BLATTER, L. A., ELLIS-DAVIES, G. C. & RÍOS, E. 2012. Synthetic localized calcium transients directly probe signalling mechanisms in skeletal muscle. *J Physiol*, 590, 1389-411.
- SHKRYL, V. M., MARTINS, A. S., ULLRICH, N. D., NOWYCKY, M. C., NIGGLI, E. & SHIROKOVA, N. 2009. Reciprocal amplification of ROS and Ca<sup>2+</sup> signals in stressed mdx dystrophic skeletal muscle fibers. *Pflugers Arch*, 458, 915-28.
- MARTINS, A. S. \*, SHKRYL, V. M. \*, NOWYCKY, M. C. & SHIROKOVA, N. 2008. Reactive oxygen species contribute to Ca<sup>2+</sup> signals produced by osmotic stress in mouse skeletal muscle fibres. *J Physiol*, 586, 197-210. (\*перший автор)
- SHKRYL, V. M. & SHIROKOVA, N. 2006. Transfer and tunneling of Ca<sup>2+</sup> from sarcoplasmic reticulum to mitochondria in skeletal muscle. *J Biol Chem*, 281, 1547-54.
- ISAEVA, E. V.\*, SHKRYL, V. M.\* & SHIROKOVA, N. 2005. Mitochondrial redox state and Ca<sup>2+</sup> sparks in permeabilized mammalian skeletal muscle. *J Physiol*, 565, 855-72. (\* перший автор)
- SHKRYL, V. M. 2017. Intracellular Calcium Fluxes in Excitable Cells. *Neurophysiology*, 49, 384-392.
- SHKRYL, V.M. 2017. Основні принципи конфокальної мікроскопії кальцієвих сигналів. *Біофізичний вісник*, 2(38), 20-34. doi: 10.26565/2075-3810-2017-38-03.
- SHKRYL V.M., BLATTER L.A. 2020. Ca signaling during excitation-contraction coupling in cardiac myocytes. In: «Neurophysiological Essays of Platon Kostyuk and his Students» (Eds. Krishtal O.A., Lukyanetz E.A.). *Akadempriodyka*, Kyiv, p. 237-243.
- ROZUMNA, N. M., SHKRYL, V. M., GANZHA, V. V. & LUKYANETZ, E. A. 2021. Effects of Modeling of Hypercalcemia and  $\beta$ -Amyloid on Cultured Hippocampal Neurons of Rats. *Neurophysiology (Ukraine)*, 52, 348-357.
- SHKRYL, V. M., GANZHA, V. V. & LUKYANETZ, E. A. 2021. Effect of memantine on calcium signaling in hippocampal neurons cultured with  $\beta$ -amyloid. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 67, 1-8.
- SHKRYL, V. M., TURYTSKA, T. G., YAVORSKY, V. A., LYASHENKO, V. P., LUKASHOV, S. M. & LUKYANETZ, E. A. 2021. Effect of caffeine and coffee diets on calcium signalling in rat hippocampal neurons. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 67, 37-43.

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

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

**Охоронні документи на ОПВ:**

Винаходи, корисні моделі, промислові зразки

ШКРИЛЬ, В.М. 2017. Спосіб визначення вмісту вільного кальцію в клітині при двохвильовому методі збудження флуоресцентного барвника. пат. 117834 Україна. № U 2017 00787. заявл. 30.01.2017 ; опубл. 10.07.2017, Бюл. № 13.

**Впровадження результатів дисертації:** Планується до впровадження

**Зв'язок з науковими темами:** 0118U007344 0114U000907 0110U004745

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

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

1. Лук'янець Олена Олександрівна
2. Elena A. Lukyanetz

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

### **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. Костерін Сергій Олексійович
2. Sergiy O. Kosterin

**Кваліфікація:** д.б.н., акад., проф., 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

### **Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417288

**Місцезнаходження:** вул. Леонтовича, буд. 9, Київ, 01054, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

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

1. Фафула Роман Володимирович
2. Roman V. Fafula

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**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:**

**Рецензенти**

## **VIII. Заключні відомості**

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

Веселовський Микола Сергійович

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

Веселовський Микола Сергійович

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Шкриль В'ячеслав Михайлович

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна