

# Дисфункції іонних каналів: від молекулярних механізмів до новітніх стратегій корекції

## Реферат

Кальцієва сигналізація та кальцієвий гомеостаз відіграють центральну роль у регуляції фізіологічних функцій гладеньком'язових клітин (ГМК) різних систем організму. Вони забезпечуються та підтримуються такими транспортними мембранними структурами як іонні помпи, обмінники та іонні канали, головними з яких є класи потенціал-залежних кальцієвих каналів та сенсорних і рецептор-керованих катіонних каналів. Останні в основному представлені родиною  $Ca^{2+}$ -проникних катіонних каналів, що належать до надродини TRP (канали транз'єнтного рецепторного потенціалу). Дисфункція іонних каналів є першопричиною чисельних розладів і захворювань, які об'єднуються в гетерогенну групу так званих каналопатій. Серед них найбільш відомими і загрозливими є серцеві аритмії, гіпертонічна хвороба, епілепсія, муковісцидоз, неонатальний цукровий діабет. Роль іонних каналів у цих захворюваннях детально досліджена, і на сьогодні є вже цілий арсенал лікарських засобів, мішенями яких є саме іонні канали. Для інших поширених патологічних станів є також підстави розглядати порушення функції іонних каналів як першопричину, або ж як мінімум в якості фактору ризику для їх виникнення. Дійсно, аналіз молекулярних мішеней для дії близько 1600 відомих лікарських препаратів показав, що іонні канали – це найбільша група білків в організмі людини, які тим чи іншим чином задіяні у розвитку різних патологій (Santos et al., 2017). Вони складають 19%, для порівняння для спряжених з G-білками рецепторів ця пропорція складає 12%, кіназ - 10%. Зважаючи на таку важливість іонних каналів, як для розуміння молекулярних механізмів патологічних станів, так і для розробки новітніх лікарських засобів, центральною метою, що об'єднує представлені нами дослідження, було визначення ролі декількох типів іонних каналів, зокрема  $Ca^{2+}$ -проникних TRP каналів, у дисфункції вісцеральних і судинних гладеньких м'язів.

TRP-канали останнім часом привернули значний інтерес дослідників, оскільки представники цієї родини беруть участь в безлічі клітинних функцій, а порушення їх експресії або функції були ідентифіковані як одна з вагомих причин виникнення багатьох спадкових і набутих захворювань, які відомі як каналопатії (Nilius B., 2007). Одні з них, TRPV4-канали відіграють важливу ролі у регуляції скорочення гладеньких м'язів судин. TRPV4-канал

активується теплом ( $\sim 25^{\circ}\text{C}$ ), механічними стимулами, ендогенними речовинами, а також синтетичними сполуками. TRPV4-канали підсилюють чутливість судин до хронічної гіпоксії, що може спричиняти легеневу гіпертензію, а також надмірно експресуються за цих умов, що робить їх перспективними мішенями для лікування цих захворювань (Xia H. et al., 2013). Однак нині недостатньо відомо про властивості цього каналу в легневих артеріях. Таким чином, за мету було поставлено дослідити роль ванілоїдних TRPV4-каналів у регуляції скоротливої активності основних легневих артерій (ОЛА) щурів під час активації  $\alpha$ -адреноцепторів судинних ГМК, а також вивчити їх як потенційну мішень для фармакологічної корекції при легеневій гіпертензії. Було показано, що при додаванні селективного агоніста TRPV4-каналів GSK1016790A (GSK) на фоні дії агоністу  $\alpha$ -адреноцепторів фенілефрину (ФЕ) у гладеньких м'язах виникала двофазна відповідь, яка характеризувалася початковим розслабленням та наступним скороченням. В деендотелізованих судинах двофазний ефект зберігався і селективний блокатор HC-067047 повністю пригнічував ефект агоніста, що підтверджує залучення TRPV4 каналів до регуляції скорочення гладеньких м'язів судин. Селективний блокатор  $\text{BK}_{\text{Ca}}$ -каналів, паксилін пригнічував фазу розслаблення, тоді як блокування  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів L-типу їх селективним антагоністом ніфедипіном прибирало фазу скорочення. Такі результати можуть свідчити про залучення цих каналів до розвитку складної скоротливої реакції легневих судин на активацію TRPV4-каналів, що може стати корисним базисом для кращого розуміння причин легеневої гіпертензії та пошуку засобів таргетної фармакологічної корекції, якої наразі взагалі не існує. Не менш важливим питанням є роль TRPV4-каналів у регуляції моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Механізм регуляції моторики кишечника макрофагами залишається недостатньо дослідженим. Нами було показано, що кишкові макрофаги, що експресують TRPV4-канали, сприяють рухливості ШКТ, безпосередньо впливаючи на функцію ГМК кишечника, незалежно від регуляції ентєральною нервовою системою. Було встановлено, що у мишей з пригніченою експресією TRPV4-каналів, специфічних для кишкових макрофагів, спостерігалось пригнічення моторики ШКТ. Показано, що взаємодія між макрофагами та ГМК викликала скорочення товстої кишки. При цьому важливо зазначити, що ентєральна нервова система не бере участі в опосередкованому макрофагами скороченні кишечника, натомість центральну роль відіграє синтез і вивільнення макрофагами простагландинів E2, які в свою чергу стимулюють простагландинові рецептори ГМК. Було

показано, що пригнічення TRPV4-каналів у макрофагах призводило до інгібування гіперактивності ШКТ, викликане при лікуванні хіміотерапією. Макрофаги кишечника відіграють важливу роль для нормального функціонування ШКТ, але наше розуміння їх ролі в регуляції моторики кишечника є недостатнім на сьогоднішній день.

Інший представник TRP – TRPC4-канал, є не менш важливим в регуляції моторики ШКТ, оскільки він широко експресований в ГМК кишечника, де відіграє важливу роль у процесах холінергічного збудження та внутрішньоклітинній сигналізації при активації мускаринових рецепторів, а саме  $M_3/G_{q11}/PLC$  та  $M_2/G_{i/o}$  систем (Bolton T. et al., 1999; Tsvilovsky V. et al., 2009; Zholos A., 2011). Наразі є актуальним звернути увагу на структурно-функціональні відносини в цих каналах, що базуються на видових відмінностях. Зокрема біофізичні властивості TRPC4 миші, на відміну від TRPC4 морської свинки, залишаються малодослідженими, тоді як зараз все більше досліджень проводиться саме на мишах із застосуванням нокаутних моделей захворювань. Такі дослідження, безсумнівно, сформуують не тільки нові ідеї щодо ролі деяких структурних відмінностей між різними видами, але і проінформують про найбільш підходящі моделі тварин для трансляційних досліджень та вивчення регуляції активності каналу. Так, проведений нами аналіз засобами біоінформатики показав структурну відмінність TRPC4 між цими двома видами, при цьому 93% усіх відмін спостерігалась у С-кінцевій частині білка. Показано, що дозвільна дія внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$  відсутня в TRPC4-каналі миші. Це, ймовірно, пов'язано зі структурними відмінностями в одному з кальмодулін (CaM)-зв'язуючих доменів. Найбільші відміни спостерігалась у кінетиці потенціалзалежних релаксацій струму та в зсуві  $V_{1/2}$  (потенціал напівмаксимальної активації каналу) в область від'ємних потенціалів по мірі активації G-білків. Відмінності, які ми проаналізували, в основному стосуються регуляції каналу за допомогою G-білків, ймовірно, через його С-кінцеві домени, що відкриває нові перспективи для подальшого, цілеспрямованого дослідження структурно-функціональних властивостей мускаринових катіонних рецептор-керованих каналів у вісцеральних гладеньких м'язах. Селективні блокатори TRPC4-каналів можуть розглядатися як перспективні модулятори скоротливої активності кишечника. Однак наразі відомий лише один блокатор цього типу – ML204 (Miller M. et al., 2011). Відомо, що біологічно активні немодифіковані фулерени  $C_{60}$ , що є алотропними нетоксичними високосиметричними

модифікаціями карбону, розглядають як новітній клас блокаторів іонних каналів, що можуть бути використані для створення лікарських препаратів для корекції порушень нормальної функції гладеньких м'язів кишечника (Gharbi N. et al., 2005; Park E. et al., 2003). Можливість регуляції ними рецептор-керованих іонних каналів (TRPC4) раніше не досліджували експериментально. Таким чином, важливим етапом наших досліджень  $mI_{\text{КАТ}}$  стало дослідження водорозчинних немодифікованих фулеренів  $C_{60}$  як потенційних новітніх модуляторів TRPC4. Наші дослідження показують, що водний розчин  $C_{60}$  фулеренів викликає значне зменшення струму - приблизно на 60% за низької концентрації  $C_{60}$  молекул/їх агрегатів. У наших експериментах струм активували шляхом внутрішньоклітинної інфузії ГТФ $\gamma$ S, що безпосередньо викликає активацію G-білків, тобто без участі мускаринових рецепторів, тому вони є мішенями для дії  $C_{60}$  фулеренів. Отже, нами вперше показано селективне інгібування мускаринових катіонних струмів ( $mI_{\text{КАТ}}$ ) через TRPC4 канали в ізольованих ГМК тонкого кишечника миші фулеренами  $C_{60}$ .

Також у сучасній медицині значною проблемою залишаються побічні ефекти загальних анестетиків (Ogilvy et al., 1995; Resnick et al., 1997). Дослідження цього явища є актуальним, оскільки отримані результати можуть вказати на можливі механізми розвитку післяопераційних порушень моторики кишечника та відкривають нові шляхи для корекції таких станів (Matta et al., 2008). Відомо, що анестетики взаємодіють з різними клітинними рецепторами, G-білками та іонними каналами, включаючи TRP канали. Загальний механізм дії анестетиків на клітинному рівні залишається в основному малодослідженим. В наших дослідах ми вивчали TRPC4-опосередкований  $mI_{\text{КАТ}}$  в міоцитах тонкого кишечника і вплив ізофлурану на ці канали. Для уточнення, на які саме мішені впливає ізофлуран в рамках цієї складної системи, ми порівняли його дію на амплітудно-кінетичні параметри  $mI_{\text{КАТ}}$ , що був активований як карбахолом (тобто починаючи з активації мускаринових рецепторів), так і ГТФ $\gamma$ S (шляхом прямої активації всіх тримерних G-білків клітини). Інгібування мускаринових рецепторів і зв'язаних з ними G-білків здається найбільш імовірним, якщо в основі механізму пригнічення активації  $mI_{\text{КАТ}}$  лежить порушення зв'язку G-білків з рецепторами. Результати узгоджуються з декількома попередніми дослідженнями (Minami et al., 1994; Do et al., 2001; Anthony et al., 1989; Magyar et al., 1996; Hollmann et al., 2005), а нами тепер було зроблено пряме експериментальне підтвердження. Дійсно,  $mI_{\text{КАТ}}$

не просто пригнічувався ізофлураном, як можна було б очікувати в разі типового блокування каналу, але замість того, спостерігалася зміна біофізичних властивостей. Таким чином, можна зробити висновок, що обидві мішені - мускаринові рецептори і G-білки (або їх поєднання) - зазнають впливу ізофлурану, і це пояснює інгібування скорочувальних реакцій гладеньких м'язів кишечника на дію агоністів мускаринових рецепторів.

Ще одним поширеним патологічним станом, у виникненні якого можна було передбачити залучення сенсорних TRP-каналів, є запалення шкіри і контактний дерматит. Гіперчутливість при алергічному контактному дерматиті (ACD) - це шкірна імунна відповідь, викликана сенсibiliзацією гаптенем, що в першу чергу опосередковується дендритними клітинами шкіри (тип клітин імунної системи, що належать до макрофагічної системи) (DC) та клітинами CD4 + та CD8 + T 1-3. SADBE - це невелика молекула гаптену, зазвичай використовується для лікування ділянок алопеції та бородавок, але часто також викликає свербіння. Відповідно до клінічних спостережень, SADBE також може потужно індукувати гіперчутливість в мишачій моделі ACD, в якій SADBE викликає виражену епідермальну гіперплазію та спонтанне свербіння, імітуючи симптоми ACD у людини. Однак молекулярні та клітинні механізми, що беруть участь у генеруванні індукованої SADBE гіперчутливості, особливо хронічного свербіння, залишаються невідомими. Хронічний свербіж і запалення зазвичай асоціюються з алергічним контактним дерматитом, наразі невідомо, чи вони опосередковані загальними або різними сигнальними шляхами. Нами було показано, що і TRPA1-, і TRPV1-канали необхідні для генерації спонтанного свербіння в мишачій моделі ACD, індукованого SADBE, безпосередньо сприяючи збудливості пріорецепторів. TRPV1-, але не TRPA1-канали захищають шкіру від запалення, оскільки фармакологічне інгібування або пригнічення на генетичному рівні TRPV1-каналів у сенсорних нервових закінченнях викликає шкірне запалення в SADBE-викликаному алергічному контактному дерматиті. Наші результати показують, що стійкий свербіж та запалення опосередковуються різними клітинними та молекулярними механізмами в мишачій моделі ACD. Визначення чіткої ролі TRPA1 та TRPV1 у регулюванні свербіння та запалення може створити нові уявлення про патофізіологію та лікування хронічного свербіння та запалення у пацієнтів з ACD.

Ca<sup>2+</sup>-проникні катіонні TRP канали через зміни мембранного потенціалу та внутрішньоклітинної концентрації Ca<sup>2+</sup> відіграють важливу

роль в регуляції активності інших типів іонних каналів. Зокрема у вісцеральних та судинних ГМК широко експресовані кальцій-чутливі калієві канали великої провідності ( $ВК_{Ca}$  канали), які за принципом негативного зворотного зв'язку відіграють важливу роль у регуляції скорочення гладеньких м'язів судинної системи, детрузора, ШКТ та інших порожнистих органів. Активуючись як підвищенням внутрішньоклітинного  $[Ca^{2+}]_i$ , так і деполяризацією, ці канали викликають вихід іонів  $K^+$ , що призводить до мембранної гіперполяризації, деактивації потенціал-залежних кальцієвих каналів L-типу та розслаблення м'язу. Розробка перспективних таргетних засобів, які би тонко і прицільно регулювали калієві канали, є актуальною у сучасній фармакології.

Відомо, що цукровий діабет (ЦД) здатний підвищувати ризик виникнення судинних порушень, що призводять до інфаркту міокарду, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, інсульту, гангрені нижніх кінцівок, атеротромбозу та ін. І якщо згубний вплив гіперглікемії на судини є добре дослідженим, то вплив діабету на легеневу судинну систему, зокрема, являється практично не вивченим. Цікавою особливістю малого кола кровообігу є реакція гіпоксичної вазоконстрикції, яка кардинально відрізняється від реакції на гіпоксію судин великого кола кровообігу і являє собою механізм, що відповідає за локальну перфузію легенів та їх вентиляцію, а також має адаптаційний характер. Метою іншої частини роботи було встановити можливі зміни активності калієвих каналів ГМК судин великого та малого кіл кровообігу за умов розвитку експериментального ЦД у щурів, а також можливі їх функційні зміни при накладенні умов гіпоксії. Результати досліджень показали, що ЦД викликає значне пригнічення амплітуди калієвих струмів через плазматичну мембрану ГМК аорти щурів, що може призводити до зменшення вазодилататорного потенціалу та розвитку гіпертонусу стінки аорти. В той же час, в ГМК легневих артерій за умов ЦД калієва провідність, навпаки, збільшувалась. Експериментальні дані іншої нашої роботи також продемонстрували збільшення вдвічі амплітуди вихідного калієвого струму в ГМК внутрішньолегневих артерій за умов ЦД. Цікавим відкриттям стало виявлення того, що гіпоксія призводила до значного зменшення амплітуди калієвого струму у ГМК здорових щурів, тоді як на клітині при ЦД впливу не було. Отримані дані вказують на значні порушення регулювання судинного тонуусу малого кола кровообігу при цукровому діабеті. Цей ефект може бути клінічно важливим для пацієнтів із діабетом, які мають гострі або

хронічні захворювання легенів, пов'язані з недостатністю оксигенації крові. Крім того, такі дані вказують на важливу роль калієвих каналів у регуляції тону легеневої судин, що може бути перспективним для розробки фармакологічних засобів корекції.

Дослідження іонних каналів, а також використання альтернативних підходів до розробки лікарської терапії іонних каналів ставить виняткові завдання для науковців та, у зв'язку з розвитком нових технологій, створює новий кордон у медико-біологічних дослідженнях. Альтернативні методи та нові рішення для терапевтичного впливу, які не видаються можливими в традиційній медичній хімії, можуть утворитися з нових технологічних можливостей, що пропонуються, зокрема, нано- та біотехнологіями. В зв'язку з цим, серія з декількох наших робіт була присвячена дослідженню дії новітніх фармакологічних модуляторів різної природи на калієві канали ГМК. Так, було показано, що нанорозмірні частинки золота викликали збільшення амплітуди калієвих струмів та зменшення тону аорти щурів. Також було проведено дослідження з визначення ролі поверхневого плазмонного резонансу у механізмі дії наночастинок золота. Реакція зразків опромінених зеленим лазером (5 мВт/532 нм) помітно збільшувалась, так амплітуда струму зростала в 2,5 рази порівняно з контролем. Без додавання наночастинок лазер не викликав достовірних змін. Взаємодія наночастинок з  $K^+$ - каналами може бути пов'язана з явищем плазмонного резонансу, тобто збудження поверхневих плазмонів на поверхні молекул золота, які можуть бути збільшені впливом лазерного опромінення. В іншій роботі вивчався ефект біологічно-активного флавоноїда кверцетин, що є відомим антиоксидантом та регулятором активності ліпоксигенази і протеїнкінази C, що був інкапсульований у фосфатидилхолінові ліпосоми з метою отримання перспективного фармакологічного модулятора  $ВK_{Ca}$  каналів. Так, було показано, що ліпосомальний кверцетин збільшував активність поодиноких  $ВK_{Ca}$  каналів втричі. В той же час «пусті» ліпосоми, так само як і чистий кверцетин, також викликали деяку активність, але вона була не така велика, як при додаванні ліпосомальної форми флавоноїду. Усі три форми речовини збільшували вірогідність відкритого стану каналу, але не впливали на його провідність. Також проводилися дослідження відновлювальної властивості ліпосомального кверцетину після оксидативного стресу клітин, викликаного перекисом водню. Так, калієвий струм після дії перекису водню пригнічувався вдвічі, а ліпосомальний кверцетин приблизно на 30% відновлював цей пригнічений струм. Отже, кверцетин інкапсульований у

фосфатидилхолінові ліпосоми виявляє властивості потужного активатора  $VK_{Ca}$  каналів високої провідності, а також здатний відновлювати струм через ці канали, пригнічений певною патологією, зокрема оксидативним стресом. В наступній роботі вивчали вплив вуглецевих наноматеріалів, фулеренів  $C_{60}$  на калієві канали легеневих судин та їх тонус. В результаті проведення досліджень було показано, що ці наноструктури збільшують тонус судин та пригнічують калієвий струм в клітинах. Була виявлена селективна інгібуюча дія фулеренів  $C_{60}$  на  $VK_{Ca}$  канали, тоді як на потенціал-залежні  $K_v$  канали ефекту не було. Отже, ці модулятори також можуть розглядатися як перспективні селективні засоби фармакологічної корекції порушення нормального тонусу судин.

На сучасному етапі біомедичних досліджень значна увага приділяється методам клітинної біології та інженерії, які у перспективі здатні значно доповнити та підсилити арсенал класичних фармако-терапевтичних засобів. Репрограмування соматичних клітин людини в індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (лПСК) дало можливість генерувати різні типи органотипічних клітин *in vitro*, ініціюючи нову еру в моделюванні хвороб людини, інженерії тканин та розробці лікарських засобів. *In vitro* моделі, засновані на лПСК, стають дедалі добре відтворюваними в різних лабораторіях, усуваючи значну мінливість у моделях тварин та первинних тканинах людини, отриманих від донорів з різним генетичним походженням. Клітини ендотелію, гладенької мускулатури судин та перицити можуть бути диференційовані з лПСК для розвитку реалістичних *in vitro* моделей дослідження васкулярних типів клітин людини у фізіологічному і патофізіологічному стані. Центральною метою даної серії робіт була розробка кількісних *in vitro* методів функціонального аналізу ендотеліальних та гладеньком'язових клітин диференційованих з лПСК, як базис для подальшого їх використання у моделюванні відповідних хвороб людини. Ми дослідили функціональність ендотеліальних клітин, диференційованих з лПСК та провели їх порівняння з первинною культурою ендотеліальних клітин людини. Використовуючи метод імпеданс спектроскопії, ми показали, що лПСК-диференційовані ендотеліальні клітини здатні утворювати більш щільний бар'єр у порівнянні з первинними ендотеліальними клітинами людини. Ці клітини демонструють високу чутливість до фактору росту ендотелію судин (VEGF), а у кокультурі зі стромальними клітинами вони були здатні формувати судинне сплетіння, утворюючи пласку мережу протосудин у двомірному просторі, та люменізовані судини *in vivo* при



одночасній трансплантації зі стромальними клітинами кісткового мозку людини. Стимуляція лПСК-диференційованих ендотеліальних клітин фактором некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) призводить до збільшення експресії запальних адгезивних рецепторів, таких як E-селектин та ICAM-1. Ми показали: 1) глобальне внутрішньоклітинне вивільнення кальцію у відповідь на додавання судинозвужувального препарату використовуючи мікрогідродинамічну помпу та 2) скорочення окремих клітин на рівні популяції у первинній культурі перичитів та клітин гладенької мускулатури виділених з судин мозку людини. Нами було виявлено відмінності у вивільненні кальцію та скорочувальній поведінці перичитів та клітин гладенької мускулатури судин, які можуть бути отримані за допомогою описаних методів, пропонують вирішення проблеми розрізнення цих двох типів периваскулярних клітин *in vitro* базовими біохімічними методами, що викликана браком відомих специфічних маркерів. Нами було проведено диференціацію та функціональний аналіз клітин гладенької мускулатури судин отриманих з лПСК через проміжну популяцію клітин нервового гребня (neural crest) таким чином моделюючи церебральні периваскулярні клітини. Кількісний аналіз розбіжності популяцій дозволив виявити протоколи диференціації лПСК, що призводять до отримання периваскулярних клітин, які функціонально близькі до первинних перичитів або до клітин гладенької мускулатури судин мозку людини. На сам кінець, характеристика реакцій клітин диференційованих зі здорових ліній лПСК, які було викликано різними судинозвужувальними препаратами, виявила високу репродуктивність результатів та узгодженість функціональних відповідей.

**Наукова новизна:** авторами було вперше показано складну двофазну скоротливу відповідь на активацію TRPV4-каналів їх селективним агоністом GSK у гладеньком'язових клітинах легеневих артерій, а також їх взаємодію з Ca<sup>2+</sup>-каналами L-типу та BK<sub>Ca</sub>-каналами, що дає можливість з'ясувати механізми їх участі у регуляції судинного тону легеневих артерій. Вперше досліджено ГТФуS-індуковані TRPC4 струми в ізольованих міоцитах тонкого кишечника миші і проведено порівняльний аналіз біофізичних властивостей  $I_{KAT}$  в контексті структурних відмін між TRPC4-білками морської свинки і миші. Вперше пропонується застосовувати водорозчинні немодифіковані фулерени C<sub>60</sub> як блокатори катіонних каналів-TRPC4, які опосередковують нейрогенне холінергічне збудження і скорочення ГМ шлунково-кишкового тракту; вперше ідентифікували сигнальні ланки в системі мускариновий рецептор – G білок – TRPC4 канал, які порушуються при дії інгаляційного

загального анестетику ізофлурану, що спричиняє пригнічення моторики ГМ тонкого кишечника після застосування загальної анестезії під час операційного втручання. Вперше досліджено відмінність у калієвій провідності ГМК легеневих артерій та аорти при цукровому діабеті у щурів, а також зміну гіпоксичної вазоконстрикторної реакції внутрішньолегеневих судин при цьому захворюванні. Вперше показано активуючий ефект наночастинок золота в накладанні з явищем плазмонного резонансу, та ліпосомальної форми кверцетину на поодинокі  $ВК_{Ca}$ -канали ГМК, а також селективну пригнічуючу дію фулеренів C60 на ці канали. Розроблено кількісні *in vitro* методи функціонального аналізу ендотеліальних та гладеньком'язових клітин диференційованих з лПСК, як базис для подальшого їх використання у моделюванні відповідних хвороб людини. Вперше ми показали, що лПСК-диференційовані ендотеліальні клітини здатні в кокультурі зі стромальними клітинами формувати судинне сплетіння. Нами було виявлено відмінності у вивільненні кальцію та скорочувальній поведінці перицитів та клітин гладенької мускулатури судин.

### **Теоретичне та практичне значення отриманих результатів**

Практичне та теоретичне значення роботи полягає в тому, що отримані результати значно розширюють і поглиблюють сучасні уявлення про функціональну експресію, біофізичні властивості та регуляцію ключових TRP-каналів і  $ВК_{Ca}$ -каналів, що широко представлені у гладеньком'язових та інших типах клітин, зокрема TRPC4-, TRPV4-, TRPV1- та TRPA1-каналах, що у подальшому допоможе визначити їх роль у розвитку патологій (дисфункцій) вісцеральних (тонкий та товстий кишечник) і судинних гладеньких м'язів, імунної системи, захворювання шкіри, а саме при синдромі подразненого кишечника, гіперактивності сечового міхура, гіпертонусі міометрія, що призводить до передчасних пологів або викидів, бронхіальній астмі та інших захворюваннях дихальних шляхів, хронічній гіпоксичній легеневої гіпертензії та інших патологічних станів, що пов'язані з гіперактивністю ГМ, алергічному контактному дерматиті тощо. Одержані результати передбачають, що зазначені TRP-канали можна розглядати як нові потенційні фармакологічні мішені при лікуванні цих захворювань. Результати можуть бути використані при викладанні загальних курсів та спецкурсів на біологічних та медичних факультетах.

Загальна кількість статей за циклом праць 22 з них у міжнародних журналах 17, 16 тез на міжнародних конференціях та 1 патент на винахід.

Загальна кількість посилань на публікації авторів згідно бази даних Google Scholar = 78, (SCOPUS – 51), сумарний h-індекс (за роботою) Google Scholar = 9, (SCOPUS – 7).

**ДРИНЬ Дарія Олегівна** – кандидат біологічних наук,

**МЕЛЬНИК Марія Ігорівна** - кандидат біологічних наук,

**ГАЛАЙДИЧ Олег Вікторович** - доктор філософії (Ph.D.).