Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0420U101635

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 28-09-2020

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Агашков Кирило Сергійович

2. Agashkov Kyrilo S.

Кваліфікація: 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 14.03.04

Назва наукової спеціальності: Патологічна фізіологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 22-09-2020

Спеціальність за освітою: педіатрія

Місце роботи здобувача: КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО "КИЇВСЬКА МІСЬКА ДИТЯЧА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ №1" ВИКОНАВЧОГО ОРГАНУ КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ

Код за ЄДРПОУ: 04350694

Місцезнаходження: ВУЛ.БОГАТИРСЬКА , буд. 30, м. Київ, Київ, 04209, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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 ім. Богомольця Національна академія наук України

Код за ЄДРПОУ: 00000000

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

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.03.53

Тема дисертації:

1. Клітинні й мережеві механізми обробки ноцицептивних сигналів у спинному мозку та їх генно-інженерне модулювання як засіб терапії хронічного больового синдрому

2. Cellular and network mechanisms of nociceptive signal processing in the spinal cord and genetically engineered modification as a novel tool for a treatment of neuropathic pain syndrome

Реферат/анотація:

1. Дисертація присвячена дослідженню функціювання мережі нейронів дорзального рогу (ДР) спинного мозку (СМ) та їх внеску в обробку та передачу ноцицептивного сигналу до супраспінальних структур. В роботі вперше була встановлена роль різних типів спіно-парабрахіальних нейронів (СПН) І-ої пластини ДР в передачі специфічної ноцицептивної інформації та виявлено молекулярні та клітинні механізми, що лежать в основі цієї специфічності. СПН І-ої пластини СМ відіграють ключову роль в обробці больових сигналів та є майже виключною групою клітин, що передають ці сигнали зі спинного до головного мозку. В даній роботі, для визначення молекулярних та клітинних механізмів, які беруть участь у спряженні вхідних та вихідних сигналів у СПН щурів, був використаний новий цілісний препарат СМ, який дозволяє проводити досліди з непошкодженими клітинами та забезпечує цілісність мережевих зав'язків у ДР. Нами було встановлено, що

більшість СПН отримують невелику кількість прямих ноцицептивних входів від С-волокон та генерують один потенціал дії (ПД) у відповідь на супрамаксимальний аферентний стимул, таким чином виконують роль простого передавача сигналів від первинних аферентів. Однак, 69% всіх потенціалів дії, індукованих аферентною стимуляцією СПН, генеруються порівняно невеликою фракцією (19%) нейронів. Ці нейрони отримують велику кількість прямих входів від Аα та С-волокон, генерують потужні групи ПД у відповідь на стимуляцію первинних аферентів, та ефективно інтегрують локальну мережеву активність за допомогою NMDA-залежних механізмів. Ми встановили, що вони підсилюють та інтегрують ноцицептивний вхідний сигнал, кодуючи його інтенсивність шляхом збільшення кількості згенерованих ПД. В цій роботі ми також використовували субпіальну доставку вірусних векторів, які несуть гени глутаматдекарбоксилази та везикулярного транспортеру ГАМК в ДР СМ мишей. При цьому локальні збуджуючі нейрони, що були заражені даними вірусами, починали синтезувати та виділяти гальмівний медіатор ГАМК. На клітинному рівні, у нейронах ДР було показано загальне збільшення гальмівної синаптичної активності та зменшення вірогідності виникнення потенціалів дії у відповідь на стимуляцію дорзальних корінців. Введення вірусних конструктів у СМ мишей з пошкодженим сідничним нервом, призводило до повного зникнення нейропатичного болю при відсутності побічних ефектів. Таким чином, в роботі були встановлені важливі клітинні механізми, що приймають участь у обробці ноцицептивних сигналів у ДР СМ та апробовано новітній терапевтичний підхід, що може бути використаний в терапії хронічного болю.

2. The dissertation is devoted to the study of the functioning of the neuronal networks of the dorsal horn of the spinal cord and their contribution to the processing and transmission of nociceptive signals to supraspinal structures. For the first time, the role of different types of spino-parabrachial neurons (SPN) of the lamina I in the transmission of specific nociceptive information was established and the molecular and cellular mechanisms underlying this specificity were identified. Lamina I SPN's play a key role in the processing of pain signals and is an almost exclusive group of cells that transmit nociceptive signals from the spinal cord to the brain. Here, to identify the molecular and cellular mechanisms involved in the coupling of input and output signals in rat lamina I SPN, a novel whole spinal cord preparation was used, which allows experiments with intact cells and ensures the integrity of network connections in the dorsal corner. We found that most SPNs receive a small number of direct nociceptive inputs from C-fibers and generate one action potential in response to a saturating afferent stimulus, thus acting as a simple signal transmitter from the primary afferents. However, 69% of all action potentials induced by afferent stimulation in the entire population of SPN originate from a small fraction (19%) of neurons. These neurons receive a large number of direct inputs from Aα and C fibers, generate powerful butst of AP's in response to stimulation of primary afferents, and effectively integrate local network activity through NMDA-dependent mechanisms. We have found that they amplify and integrate the nociceptive input signal, encoding its intensity by increasing the number of generated APs. In this work, we also used subpial delivery of viral vectors to the dorsal horn of the spinal cord of mice. These vectors are based on the use of capsides of adeno-associated viruses, which carry the genes glutamate decarboxylase and vesicular GABA transporter. Thus, local excitatory neurons that were infected with these viruses began to synthesize and secrete the inhibitory GABA transmitor. As a result of the introduction of high concentrations of viral constructs, there was a significant decrease in the pain mechanosensitivity of control mice. At the cellular level, dorsal horn neurons showed a general decrease in excitatory synaptic activity, an increase in inhibitory synaptic activity. The administration of viral constructs in the spinal cord of mice with damaged sciatic nerve, led to complete disappearance of neuropathic pain symptoms in the absence of side effects. Thus, we identified important mechanisms involved in the processing of nociceptive signals in the dorsal spinal cord and tested a novel therapeutic approach that can be used in the treatment of chronic neuropathic pain.

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. Войтенко Нана Володимирівна
2. Voitenko Nana V.

Кваліфікація: д.б.н., 03.00.02, 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

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Соловйов Анатолій Іванович
2. Solovyov Anatoliy I.

Кваліфікація: д. мед. н., 14.03.03, 14.03.05

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. Білошицький Вадим Васильович

2. Biloshytskyi Vadym V

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.05

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 Кришталь Олег Олександрович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Кришталь Олег Олександрович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності Юрченко Т.А.