Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0520U100330

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 14-07-2020

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Копач Ольга Володимирівна
2. Kopach Olga V.

Кваліфікація: к. б. н., 03.00.13

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

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: 09-07-2020

Спеціальність за освітою: біологія

Місце роботи здобувача: 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

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: 34.39

Тема дисертації:

1. Клітинні та молекулярні спільнальні механізми ноцицепції як мішені для корегування хронічних больових синдромів

2. Targeting cellular and molecular spinal mechanisms of nociception for the treatment of chronic pain

Реферат/анотація:

1. У роботі представлено комплексне дослідження клітинних та молекулярних механізмів, що залучені у підтримання хронічного болю різного генезу у нейронних мережах дорзального рогу (ДР) спинного мозку. Продемонстровано, що порушення динамічного обігу (трафікінгу) AMPA- рецепторів, які містять GluR1 та GluR2 субодиниці, у синапсах та позасинаптичних ділянках мембрани нейронів ДР лежать в основі розвитку та підтримання хронічного болю. Встановлений молекулярний механізм таких порушень при периферичному запаленні та охарактеризовано каскад внутрішньоклітинних білків (старгазин, ABP/GRIP, PICK1), які залучені у регуляцію обігу AMPA-рецепторів між синаптичною та позасинаптичними мембранами за участю ключового ферменту протеїнкінази С підтипу α (PKCα). Експериментально продемонстровано, що порушення трафікінгу AMPA- рецепторів призводить до змін у балансі між синаптичним збудженням та гальмуванням у мережах ДР, що спричиняє довготривалу збудливість ДР спинного мозку – феномен

центральної сенситизації. Останній, як вважається, опосередковує розвиток і підтримання хронічного болю різного генезу. Вперше продемонстровано клітинноспецифічність порушень трафікінгу AMPA- рецепторів у сенсорних нейронах та зміщення балансу між синаптичним збудженням та гальмуванням у мережах ДР спинного мозку. Виявлені зміни вперше в світі демонструють причинно-наслідкові зв'язки між порушеннями регуляції динамічного обігу AMPA-рецепторів на клітинному рівні та розвитком і підтриманням хронічного болю. Розроблено та експериментально обґрунтувано новий підхід для потенційно нової терапії хронічних больових синдромів із врахуванням ключової ролі спінальних механізмів у підтриманні хронічного болю різного походження. В основі такого підходу лежить корегування порушень у ланці молекулярного каскаду, що опосередковує регулювання трафікінгу AMPA-рецепторів у сенсорних нейронах ДР спинного мозку. Уперше продемонстровано терапевтичні ефекти фармакологічного 35 блокування Ca2+-проникних AMPA-рецепторів високоселективними сполуками- інгібіторами нового покоління (активаційнозалежними блокаторами IEM-1460 та IEM-1925) на полегшення больового синдрому із мінімальними побічними ефектами. Вперше застосовано генну терапію хронічного болю в експериментальній моделі CFA-індукованого периферичного запалення і доведено терапевтичну доцільність корегування порушень молекулярного механізму регуляції трафікінгу AMPA-рецепторів у нейронах ДР спинного мозку при тривалому периферичному запаленні. Науково обґрунтовано терапевтичні ефекти на клітинному рівні.

2. This is a complex study of the intricate cellular and molecular mechanisms for the maintenance of chronic pain of different aetiology in the dorsal horn (DH) of the spinal cord. By employing different techniques and varied approaches, this study demonstrates the impaired trafficking of AMPA receptors in sensory neurons of the DH in persistent pain conditions. This includes internalization of GluR2-containing AMPA receptors from the synapses between primary afferents and DH neurons, whereas insertion of GluR1-containing, Ca2+-permeable AMPA receptors into the extrasynaptic plasma membranes of sensory neurons. The molecular mechanism of altered AMPA receptor trafficking in the DH neurons has been deciphered, showing the involvement of numerous intracellular proteins (stargazin, ABP/GRIP, PICK1), with the key role of PKC subtype □, a ubiquitous intracellular enzyme, in regulation of GluR1 and GluR2 membrane translocations. The obtained data provide evidence 37 for the causally linked changes between AMPA receptor trafficking and the balanced synaptic excitation and inhibition within the DH neuronal networks, leading to the hyperexcitability of the DH – the phenomenon of central sensitization. The latter is thought to represent the mechanistic basis behind chronic pain of different origins. In this study, it has been demonstrated, for the first time, that altered AMPA receptor trafficking occurs in a cell-type-specific manner, shifting the balance between synaptic excitation and inhibition differently for subpopulations of DH neurons. The revealed causality between the altered AMPA receptors at the cellular level and the chronic pain maintenance in vivo provides evidence for the key role of spinal mechanisms in chronification of the emerged pain. Hence it ensures that developing strategies for targeting the central mechanisms (rather than peripheral ones) would succeed in the cure of chronic pain. With this, the next studies were, therefore, focusing on elaborating new approaches to the treatment of chronic pain via targeting the established molecular mechanism of AMPA receptor trafficking in the DH neurons. First, an experimental methodology was evolved to deliver compounds of interests site-specifically, using surgically implanted catheters for the local, intrathecal drug delivery to the lumbar spinal cord segments, prone to minimize potential adverse effects. The therapeutic efficacy of targeting the impaired spinal AMPA receptors was next tested by using a pharmacological approach, i.e. selective inhibition of Ca2+-permeable AMPA receptors. For this, it has been implemented a class of novel high potent blockers of Ca2+-permeable AMPA receptors, the openchannel antagonists acting in an activity-dependent manner (dicationic compounds IEM-1460 and IEM-1925). The obtained data confirmed the antinociceptive effects of the two compounds tested, with no side effects detectable upon activity-dependent inhibition of spinal Ca2+-permeable AMPA receptors. The next strategy consisted of targeting spinal PKC□ – as a prerequisite for the impaired AMPA receptor trafficking – via either pharmacological or genetic inhibition. A novel selective antagonist of PKC□, C2-4 peptide, was probed, which first revealed the antinociceptive effect here. For gene-therapy, the gene-silencing approach has been utilized to knock-down spinal PKC□ with antisense oligonucleotides delivered to the lumbar spinal cord in an experimental model of persistent inflammatory pain. The therapeutic outcomes of

gene-therapy included substantial relief in inflammatory pain (alleviated nociceptive hypersensitivity of different modalities) and shortening of the pain maintenance, in either pre- or post-treatment. This pain relief was paralleled by a decline in the impaired AMPA receptor trafficking at the cellular level, as confirmed by electrophysiological recordings made from the DH neurons from animals with persistent peripheral inflammation. Together, these data provide fundamental knowledge for the dynamic AMPA receptor trafficking in sensory neurons and open a new line of studies to focus on the mechanism-based treatment of chronic pain through interference with molecular mechanisms for nociceptive signalling in central pain pathways.

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., 03.00.13

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. Войтенко Нана Володимирівна
2. Voitenko Nana V.

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

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Костерін Сергій Олексійович
2. Kosterin Serhii O.

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Жолос Олександр Вікторович
2. Zholos Oleksandr V.

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. Натрус Лариса Валентинівна

2. Natrus Larysa V.

Кваліфікація: д. мед. н., 14.03.03

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.