Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0415U002643

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 22-06-2015

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кононенко Ольга Миколаївна
2. Kononenko Olga

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: 09-06-2015

Спеціальність за освітою: 8.070408

Місце роботи здобувача: Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

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 ім. О. О. Богомольця НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 34.39.23

Тема дисертації:

1. Молекулярна адаптація нейротрансмітерних систем мозку при алкоголізмі

2. Molecular adaptation of neurotransmitter system in human alcoholics brain.

Реферат/анотація:

1. Роботу присвячено дослідженню особливостей експресії генів ендогенної опіоідної системи, генів субодиниць рецепторів GABAA- та iGlu-систем у мозку хворих на алкоголізм та здорових людей. Багато людей споживають алкоголь, але алкогольна залежність розвивається не у всіх. Причина такої вибірковості досі залишається загадкою. Алкоголізм є хронічним і часто прогресуючим захворюванням, яке характеризується втратою контролю над вживанням алкоголю (Koob et al., 2013). Функціональні зміни, викликані алкогольною залежністю, включають розвиток толерантності, яка може відігравати важливу роль у переході від контрольованого до неконтрольованого споживання алкоголю, тобто алкоголізму. Цей перехід може бути наслідком молекулярних змін нейротрансмітерних систем (McFarland et al., 2004). Дія етанолу направлена на декілька нейротрансмітерних систем, які включають ЕОС, GABA- і iGlu-системи (Clapp et al., 2008). Лікування алкоголізму є актуальною проблемою для багатьох країн і для України зокрема. Фармакологічний підхід до вирішення цієї проблеми полягає у створенні препаратів, здатних зменшити

алкогольну залежність. Наша робота присвячена дослідженню молекулярної фізіології нейротрансмітерних систем (ЕОС, GABA- і Glu-рецепторних систем) в хворих на алкоголізм в структурах мозку, що регулюють когнітивну поведінку, та беруть участь у розвитку алкогольної залежності (PFC, OFC, HP-DG і CeA). Моделювання алкогольної залежності і когнітивних ефектів в експериментах на тваринах не відображають складності молекулярних процесів у мозку хворих на алкоголізм (McBride et al., 1998). Тому ми провели свої дослідження на мозку людини. Лікування алкоголізму лікарськими препаратами має низьку ефективність, яку можна підвищити, якщо враховувати індивідуальні особливості (поліморфізми) пацієнтів. Тому важливим завданням є ідентифікація генетичних маркерів алкогольної залежності та ефективності антиалкогольних фармакологічних препаратів. Основним результом наших досліджень є, по-перше, виявлення дисрегуляції експресії КОР і зміни в рівнях ендогенних опіоїдних пептидів у структурах мозку, що належать до кортико-лімбічної системи в мозку хворих на алкоголізм. Дисрегуляція виражається в підвищенні рівня OPRK1 мРНК в OFC, підвищення рівнів PDYN мРНК в dl-PFC і підвищенні рівня динорфінів у dl-PFC і HP-DG в мозку хворих на алкоголізм. Вчевидно що дисрегуляція ЕОС в умовах алкогольної залежності пов'язана з дисрегуляцією інших нейротрансмітерних систем, наприклад, глутаматергічної системи (Kuzmin et al., 2013). По-друге, було виявлено підвищення рівня експресії десяти субодиниць iGlu-рецепторів (GluA2, GluA3, GluK2, GluK3, GluK5, GluN1, GluN2A, GluN2C, GluN2D і GluN3A) в гіпокампі хворих на алкоголізм, а також зменшення рівня мРНК п'яти субодиниць (GluA1, GluA4, GluK2, GluN2D, GluD2) в мигдалеподібному тілі. Рівень експресії тільки однієї субодиниці (GluN2A) був збільшений в OFC. Не вдалося виявити змін в експресії мРНК для всіх трьох класів iGlu-рецепторів в PFC. Порівняння змін до експресії субодиниць iGlu-рецепторів між чотирма структурами мозку хворих на алкоголізм показав, що в кортикальних структурах мозку (dl-PFC і OFC) ці зміни мінімальні. Водночас в HP-DG і CeA, що належать до лімбічної системи, зміни у всіх трьох класах iGlu-рецепторів були значні. Адаптаційні зміни, викликані етанолом, різняться між кортикальними і лімбічними системами, і також між структурами мозку у лімбічній системі. По-третє, аналіз експресії 16 субодиниць GABAA-рецептора в чотирьох структурах мозку хворих на алкоголізм показав, що зміни в GABA-ергічній системі відрізняються між структурами мозку у хворих на алкоголізм. Так, в гіпокампі, рівень експресії альфа1-, альфа4-, альфа5-, бета1- і гама1-субодиниць був підвищений, а в OFC рівень експресії субодиниць гама2 і дельта був знижений. У CeA був знижений рівень експресії альфа2-субодиниці. У PFC ми не знайшли змін експресії субодиниць GABAA-рецепторів. Зміни, що спостерігаються в мозку хворих на алкоголізм, можуть відбуватися внаслідок (1) генетичної схильності до алкоголізму; (2) дисрегуляції нейротрансмітерних систем при чергуванні хронічного вживання алкоголю з періодами абстиненції; (3) токсичного ефекту алкоголю; (4) адаптаційних змін, при яких компенсаторні процеси не в змозі підтримувати систему в первісній рівновазі, тобто при переході від гомеостатичної до алостатичної регуляції. По-четверте, пошук генетичних маркерів лікування алкоголізму виявив зв'язок тривалості періоду абстиненції з поліморфізмом (SNP rs2058878) в GRIN2B-гені. Таким чином, SNP rs2058878 може бути використаний як біомаркер ефективності лікування алкоголізму. Ключові слова: PDYN, OPRK1, GRIN2B, iGlu- і GABA-рецептори, алкоголізм.

2. Heavy alcohol drinking results in pathological alterations in the brain. An important issue is what neurotrasmitter systems are affected, and whether the produced neurotransmitter changes underlie development of alcohol dependence along with psychological and cognitive disturbances associated with alcoholism. Molecular dysregulations in the endogenous opioid, glutamate and GABAergic systems may play a role in the development of alcohol dependence and associated cognitive impairment (Koob et al., 2013). Animal models of alcohol dependence, tolerance and toxicity do not reflect all complexity of this disorder (McBride et al., 1998). Therefore in this study we aimed to assess whether these neurotransmitter systems undergo adaptive changes associated with alcoholism in the human brain. The aim was addressed by analysis of postmortem brain specimens. In the opioid system, strong and significant differences were observed in expression of the prodynorphin gene, which gives rise to precursor of opioid peptides dynorphins, but not other opioid genes. Prodynorphin expression was upregulated and dynorphins were elevated in the prefrontal cortex (PFC) and hippocampus in alcoholics. Expression of ionotropic glutamate receptors (iGlu) subunits was found to be altered in the brain of human alcoholics. Alcoholism was associated with increased expression of 10 iGlu subunits in hippocampus (HP-DG), and reduced mRNA level of 5 iGlu subunits in

central amygdala (CeA) and 1 subunit mRNA in orbital frontal cortex (OFC). None of analyzed iGlu mRNAs was altered in the PFC. Furthermore, we demonstrated that alcohol consumption alters expression of several subunits of GABAa receptor and that these changes are brain region specific. mRNA levels of five GABAA receptor subunits were increased in the HP-DG, while of two and one other subunits decreased in OFC and CeA, respectively. mRNA level of 16 GABAA receptor subunits was not altered in the PFC. In conclusion, the alterations in transcription of genes of the opioid, glutamate and GABA systems identified in brain regions involved in neurocognitive control of addictive behavior may represent molecular adaptations developed after many years of alcohol consumption and withdrawal. Alternatively, these findings may reflect inherited molecular differences between controls and alcoholics. In both cases, these changes may underlie transition to alcoholism contributing to craving and compulsive alcohol seeking behavior. Acamprosate supports abstinence in some alcohol-dependent subjects, yet predictors of response are unknown. To identify response biomarkers, associations of abstinence length with polymorphisms in candidate genes in glycine and glutamate neurotransmission pathways and genes previously implicated in acamprosate response were investigated. Genetic marker was identified, this is the minor GRIN2B rs2058878 A allele, which is associated with longer abstinence during the first 3 months of acamprosate treatment. This is an important step toward the development of personalized treatment recommendations for patients with alcohol use disorders, as genetic markers may be used for selection of patients who have the highest probability of responding to acamprosate. Key words: PDYN, OPRK1, GRIN2B, iGlu и GABA receptors, alcoholism.

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. Кришталь Олег Олександрович

2. Kryshtal Oleg Ol.

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. Бакалкін Георгій Якович
2. Bakalkin Georgiy

Кваліфікація: к.б.н., 03.00.03

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. Макарчук М.Ю.
2. Макарчук М.Ю.

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. Філоненко В.В.

2. Філоненко В.В.

Кваліфікація: д.б.н., 03.00.03

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.