

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0426U000175

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 30-07-2026

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ткаченко Юрій Миколайович

2. Yurii M. Tkachenko

Кваліфікація: 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-8735-8835

Вид дисертації: кандидат 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: 22-09-2026

Спеціальність за освітою: Біохімія

Місце роботи здобувача: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.15.43, 34.17.15, 34.39.19, 34.45.05

Тема дисертації:

1. Особливості кодування температурної та рН-чутливості у первинних ноцицепторах мишей.
2. Features of temperature and pH sensitivity coding in primary mouse nociceptors.

Реферат/анотація:

1. У дисертаційній роботі наведено результати дослідження фармакологічних та біофізичних властивостей чутливих закінчень первинних ноцицепторів миші, зокрема особливостей кодування температурної та рН-чутливості. Шкідливі або потенційно шкідливі стимули активують специфічні рецептори на чутливих закінченнях ноцицепторів, спричиняючи деполяризацію мембрани та генерацію потенціалів дії (ПД), частота яких кодує інтенсивність сигналу. Зміни температури в межах нешкідливого діапазону і зниження позаклітинного рН можуть модулювати больову чутливість, проте молекулярні механізми цих процесів залишаються недостатньо з'ясованими. Метою дослідження було з'ясування впливу температури на активацію ноцицептивних аферентів сенсорних нейронів шкіри під дією алгогенних стимулів, визначення рецепторів, що беруть участь у сприйнятті температури в межах фізіологічно нешкідливого діапазону, а також з'ясування механізмів збудження цих закінчень за умов помірного зниження позаклітинного рН. Об'єкт

дослідження – електрична активність сенсорних нейронів. Предмет дослідження – вплив температури на хімічну активацію ноцицепторних закінчень шкіри, а також ефект блокаторів протон-чутливих іонних каналів і NHE на збудження ноцицепторів шкіри, спричинене ацидозом. Методи дослідження – реєстрація електричної активності ноцицептивних аферентів у препараті «шкіра-нерв» миші *ex vivo*, реєстрація трансмембранних струмів методом patch-clamp *in vitro*. У межах дисертаційної роботи розроблено оригінальний метод позаклітинної реєстрації електричної активності поодиноких нервових волокон підшкірного нерва (n. saphenus) з внутрішньої поверхні дерми препарату «шкіра-нерв» миші за допомогою скляного мікроелектрода. Запропонована методика забезпечує стабільну реєстрацію активності аферентів протягом 8 годин, оптимізує процес швидкої заміни розчину на препараті, спрощує систему перфузії та потребує значно меншого об'єму експериментальних середовищ, що скорочує підготовчий етап експерименту та підвищує його відтворюваність. Показано, що в межах температур 20–40 °C відповіді ноцицептивних аферентів на АТФ та H⁺ характеризуються високою температурною залежністю: Q₁₀ = 3,0 ± 0,2 (АТФ) та Q₁₀ = 3,1 ± 0,25 (pH 6,7). Водночас підвищення частоти ПД, зумовлене зміщенням мембранного потенціалу у бік деполяризації внаслідок збільшення позаклітинної концентрації K⁺, залишається слабко залежним від температури (Q₁₀ = 1,84 ± 0,1), подібно до спонтанної активності в контрольних умовах (Q₁₀ = 1,96 ± 0,1). Значення температурного коефіцієнта Q₁₀ у межах 20–30 та 30–40 °C залишалися сталими. Отримані результати свідчать про важливу роль АТФ- та H⁺-чутливих іонних каналів у кодуванні інтенсивності нешкідливих теплових стимулів ноцицептивними аферентами. Показано, що неселективний інгібітор ASIC-каналів і Na⁺/H⁺-обмінників NHE 5-(N-етил-N-ізопропіл)амілорид (EIPA, 10 μM), а також селективний інгібітор NHE1 зоніпорид (0,5 μM) посилюють генерацію ПД, індуковану тривалим зниженням позаклітинного pH із 7,4 до 6,1. Це вказує на те, що функціонування Na⁺/H⁺-обмінника NHE1 є одним із ключових механізмів активації ноцицептивних аферентів у відповідь на ацидоз. Антагоніст ASIC-каналів диміназен у концентраціях 10 та 25 μM не впливав на протон-індуковану генерацію ПД у відповідь на зниження pH із 7,4 до 6,1. Збільшення концентрації диміназена до 100 μM спричиняло статистично достовірне підсилення цієї відповіді, подібне до дії блокаторів NHE, що свідчить про можливий додатковий інгібувальний вплив на NHE. Диміназен може розглядатися як перспективний структурний мотив для розроблення нових селективних блокаторів NHE. Показано, що селективний антагоніст TRPV1 AMG-517 пригнічує капсаїцин-індуковане підвищення частоти ПД ноцицептивних аферентів, однак не впливає на зміни ПД у відповідь на зниження pH із 7,4 до 6,1 при 40 °C, а також на зростання ПД, спричинене підвищенням температури в рецептивному полі з 30 до 50 °C. Пригнічення капсаїцин-індукованого збільшення частоти ПД підтверджує ефективність AMG-517 як селективного антагоніста TRPV1-рецепторів, що дозволяє зробити висновок, що за зазначених умов TRPV1 не є основним сенсором помірного ацидозу (pH ≥ 6,1) і не виступає єдиним молекулярним сенсором теплових ноцицептивних стимулів. Відсутність пригнічення протон-індукованої відповіді після блокади ASIC підтверджує полімодальність сенсорних закінчень та існування додаткових механізмів протон-чутливості у периферичних аферентах. Таким чином, встановлено, що кодування температурної та кислотної чутливості первинними ноцицепторами має комплексний характер. Окрім класичних сенсорів температури (TRPV1) та pH (ASIC), у кодуванні температурних сигналів беруть участь також пуринорецептори, тоді як у формуванні відповіді на зниження pH важливу роль відіграє Na⁺/H⁺-обмінник NHE1. Отримані результати можуть бути використані під час розроблення нових підходів до фармакологічної корекції больових синдромів та в подальших дослідженнях механізмів периферичної ноцицепції.

2. The dissertation presents the results of a study on the pharmacological and biophysical properties of the sensory endings of primary mouse nociceptors, with particular emphasis on the mechanisms underlying the encoding of temperature and pH sensitivity. Noxious or potentially harmful stimuli activate specific receptors on nociceptive nerve endings, causing membrane depolarization and generation of action potentials (APs), whose firing frequency encodes stimulus intensity. Changes in temperature within the innocuous range and moderate extracellular acidification can modulate pain sensitivity, although the underlying molecular mechanisms remain incompletely understood. The aim of the study was to investigate the effect of temperature on the activation of

cutaneous nociceptive afferents by algogenic stimuli, identify the receptors involved in temperature sensing within the physiologically innocuous range, and elucidate the mechanisms responsible for nociceptor activation during moderate extracellular acidification. Object of the study – the electrical activity of sensory neurons. Subject of the study – the effect of temperature on chemically induced activation of cutaneous nociceptors and the effects of proton-sensitive ion channel and Na⁺/H⁺ exchanger (NHE) blockers on acid-induced excitation. Research methods – extracellular recordings from nociceptive afferents in the ex vivo mouse skin-nerve preparation and patch-clamp recordings of transmembrane currents in vitro. An original extracellular recording technique using a glass microelectrode was developed for recording from individual fibers of the mouse saphenous nerve in the skin-nerve preparation. The method provides stable recordings for up to 8 h, simplifies perfusion and solution exchange, reduces the volume of experimental solutions required, and improves experimental reproducibility. Responses of nociceptive afferents to ATP and H⁺ within the temperature range of 20–40 °C showed marked temperature dependence ($Q_{10} = 3.0 \pm 0.2$ and 3.1 ± 0.25 , respectively), whereas K⁺-induced and spontaneous AP firing displayed substantially lower Q_{10} values. These findings indicate an important contribution of ATP- and H⁺-sensitive ion channels to the encoding of innocuous thermal stimuli. The non-selective ASIC/NHE inhibitor EIPA (10 μM) and the selective NHE1 inhibitor zoniporide (0.5 μM) enhanced AP generation induced by extracellular acidification, indicating that NHE1 plays a key role in nociceptor activation during acidosis. Diminazene (10–25 μM) had no effect on proton-induced AP generation, whereas 100 μM significantly enhanced this response, suggesting an additional inhibitory effect on NHE. Its distinct chemical structure makes diminazene a promising scaffold for the development of novel selective NHE inhibitors. The selective TRPV1 antagonist AMG-517 inhibited capsaicin-induced AP firing but did not affect responses to moderate extracellular acidification or noxious heating, indicating that TRPV1 is neither the principal sensor of moderate acidosis nor the sole molecular sensor of noxious heat. The lack of inhibition of proton-induced responses after ASIC blockade supports the polymodal nature of peripheral nociceptors and the existence of additional proton-sensing mechanisms. In conclusion, temperature and acid sensitivity in primary nociceptors is encoded by multiple molecular mechanisms. Besides the classical temperature and proton sensors TRPV1 and ASIC channels, purinergic receptors contribute to thermal signal encoding, whereas the Na⁺/H⁺ exchanger NHE1 plays an important role in responses to extracellular acidification. These findings expand current understanding of peripheral nociceptive mechanisms and may facilitate the development of novel pharmacological approaches for pain management.

Державний реєстраційний номер ДіР: 0107U010843, 0110U004750, 0113U003964, 0113U007273, 0116U004470, 0124U001713.

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

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:

1. Tkachenko Y, Khmyz V, Isaev D, Maximyuk O, Krishtal O. Temperature increase significantly enhances nociceptive responses of C-fibers to ATP, high K(+), and acidic pH in mice. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1131643. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1131643>
2. Tkachenko Y, Khmyz V, Buta A, Isaev D, Maximyuk O, Krishtal O. Acid-sensing ion channel blocker diminazene facilitates proton-induced excitation of afferent nerves in a similar manner that Na(+)/H(+) exchanger blockers do. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1131661. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1131661>
3. Tkachenko, Y. M., Maximyuk, O. P., Cherninskyi, A. O., & Krishtal, O. O. Differential effects of TRPV1 antagonist AMG-517 on activation of nociceptive skin endings. *Fiziol. Zh.* 2025; 71(2), 34–39. <https://doi.org/10.15407/fz71.02.034>

- 4. Tkachenko Y, Maximyuk O, Cherninskyi A, Krishtal O. Electrophysiological methods in nociception research. Visnyk of Taras Shevchenko National University of Kyiv Series: Biology. 2025;100:66–71. <https://doi.org/10.17721/1728.2748.2025.100.66-71>
- 5. Tkachenko Y, Cherninskyi A, Maximyuk O. Improved skin-nerve preparation technique for recording from cutaneous afferents. Neurophysiology. 2025. <https://doi.org/10.1007/s11062-025-09951-3>
- 6. Ткаченко Ю.М., Максимюк О.П., Хмиз В.В., Кришталь О.О. Вплив температури на збудження первинних аферентів ноцицепторів АТФ та рН // VI Конгрес Українського товариства нейронаук, Київ, Україна, 4-8 червня, 2014.
- 7. Y. M. Tkachenko, A.Z. Buta, V.V. Khmyz, O.O. Krishtal, O. P. Maximyuk Diminazene increases the nociceptive response of primary sensory afferent nerve fibers to acidification in a dose-dependent manner // Abstracts of the Ukrainian conference on Neuroscience dedicated to the 90th birthday of academician Volodymyr Skok, 25-27 July 2022, Kyiv // Fiziol. Zh. 2022; 68(3S): p. 12.
- 8. Tkachenko Y., Khmyz V., Maximyuk O. The nociceptive responses of mice's polymodal nociceptors of C-fibers to ATP and an acidic pH are highly temperature-dependent. IXth Meeting of Ukraine Biophysics Society, Kyiv, Ukraine, 30 October – 2 November, 2023.
- 9. Ю.М. Ткаченко, В.В. Хмиз, О.В. Єгорова, О.П. Максимюк, Д.С. Ісаєв, О.О. Кришталь. Антагоніст TRPV1 рецептора AMG-517 інгібує виключно капсаїцин-індуковане збудження чутливих закінчень ноцицептивних аферентів шкіри миші. // Фізіол. журн., 2024, Т. 70, № 5, додаток, С. 107-108.
- 10. Ю.М. Ткаченко, О.П. Максимюк, Єгорова О.В., Д.С. Ісаєв, О.О. Кришталь. Методика запису активності аферентних нервових волокон шкіри миші ex vivo для дослідження сенсорної чутливості.// Фізіол. журн., 2024, Т. 70, № 5, додаток, С. 129-130.

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 ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0107U010843, 0110U004750, 0113U003964, 0113U007273, 0116U004470, 0124U001713.

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кришталь Олег Олександрович

2. Oleh O. Kryshstal

Кваліфікація: д. б. н., академік НАН України, 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, 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., академік НАН України, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-2961-555

Додаткова інформація: SCOPUS: 7006559632; GS: NTsYtpsAAAAJ

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

Код за ЄДРПОУ: 05417288

Місцезнаходження: вул. Леонтовича, Київ, 01054, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Жолос Олександр Вікторович

2. Oleksandr V. Zholos

Кваліфікація: д.б.н., професор, 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4320-149X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, 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**

Ткаченко Юрій Миколайович

Реєстратор

Юрченко Тетяна Анатоліївна

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна