

ВИСНОВОК

наукового керівника к.б.н, старшого наукового співробітника відділу
біофізики сенсорної сигналізації Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця

Романенка Сергія Вячеславовича

на дисертаційну роботу

Короїда Костянтина Володимировича

«Властивості ноцицептивного аферентного входу в першу і десятю пластини
спинного мозку щурів»

виконану на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за
спеціальністю 091 Біологія та біохімія

Загальна характеристика здобувача.

Короїд К.В. у 2019 році закінчив Київський Національний університет імені Тараса Шевченка за спеціальністю «105 – Прикладна фізика та наноматеріали» та спеціалізаціями «Високі технології» (ОКР бакалавр) і «Біомедична фізика та інформатика» (ОКР магістр).

Того ж року вступив до аспірантури Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України у відділ сенсорної сигналізації. Задіяний у виконання тем НДР відділу Біофізики сенсорної сигналізації Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України: «Дослідження низхідної регуляції активності сенсорних нейронів різних типів поверхневих ламін дорсального рогу та ламіни X, в нормі та при розвитку хронічних больових синдромів» (2024–2028; № держ. Реєстрації – 0124U001557); «Функціональні характеристики нейронів спинного мозку та їх зміни при різноманітних патологіях та травмах» (2019-2023; № держ. Реєстрації – 0118U007346); «Роль TRP каналів у вісцеральній ноцицепції та порушенні скоротливої активності гладеньких м'язів, викликаній дією загальних анестетиків» (2022-2023; держ. Реєстрації – 0124U001557); «The Role of the Complement System in Spinal Mechanisms of Chronic Pain» (2019-2024 National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, USA).

З 2023 року керівником дисертації за згодою сторін став к.б.н., Романенко Сергій Вячеславович.

У 2024 році закінчив аспірантуру та працює на посаді м.н.с. відділу біофізики сенсорної сигналізації.

У 2025 році вступив як здобувач поза аспірантурою в Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України з прикріпленням до відділу біофізики сенсорної сигналізації. Науковий керівник дисертації – к.б.н. Романенко С.В.

Здобувач повністю пройшов курс навчання, самостійно та у співраці з колегами провів ряд досліджень, підготував дисертаційну роботу. Під час виконання дисертаційної роботи сформував мету та завдання експериментальних досліджень, проаналізував отримані результати, обґрунтував наукові висновки разом із науковим керівником. Аналіз наукової літератури за проблемою дисертації, проведення обстежень, статистичний аналіз даних, опис та узагальнення результатів, статистична обробка фактичного матеріалу здійснені здобувачем самостійно.

Проявив себе відповідальним та дисциплінованим дослідником.

Виконання освітньо-наукової програми.

Освітня-наукова програма виконана в повному обсязі.

Описати рівень знань, умінь і навичок відповідно до восьмого рівня Національної рамки кваліфікацій

Здобувач демонструє професійну та наукову компетентність, що повністю відповідає вимогам 8 кваліфікаційного рівня. Його глибокі концептуальні та методологічні знання створюють міцний фундамент для успішної професійної діяльності.

Під час навчання в аспірантурі він майстерно опанував спеціалізовану методологію дослідження, що дозволяє ефективно вирішувати складні завдання у професійній та науковій сферах. Особливо варто відзначити його здатність самостійно планувати та реалізовувати ґрунтовні наукові дослідження, неухильно дотримуючись принципів академічної

доброчесності. Здобувач відзначається високим рівнем аналітичного мислення та здатністю до синтезу інноваційних ідей.

Його комунікативні навички заслуговують окремої уваги. Здобувач вільно веде науковий діалог як з колегами, так і з широкою академічною спільнотою. Досконало володіє академічною українською мовою, що підтверджується якісними науковими публікаціями та виступами на конференціях.

Здобувач вирізняється високим рівнем самостійності, інноваційним мисленням та беззаперечною професійною етикою. Його відданість науковому розвитку та постійне прагнення до самовдосконалення створюють надійну основу для подальшого професійного зростання у науковій сфері.

Актуальність дисертації, мета та завдання дисертації.

Проблема болю залишається однією з найактуальніших у сучасній нейрофізіології та медицині. За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю, це комплексний сенсорно-емоційний феномен, що суттєво впливає на якість життя людини. Особливої уваги заслуговує патофізіологія хронічного болю, який виникає при порушенні нормальних механізмів ноцицепції та триває довше за період типового загоєння тканин.

Центральна сенситизація, що характеризується підвищеною збудливістю нейронів та нейронних мереж, є ключовим механізмом хронізації болю. На молекулярному рівні цей процес опосередковується складною взаємодією різних типів рецепторів, зокрема TRPA1, TRPV1, а також іонотропних та метаботропних глутаматних рецепторів. Особливу роль у модуляції больових сигналів відіграють NMDA-рецептори, тривала активація яких може призводити до стійких змін синаптичної пластичності.

Зростаючий інтерес викликає дослідження пластинки Х спинного мозку, яка займає унікальне положення в центральному каналі та демонструє специфічну нейронну організацію. Ця область характеризується наявністю як висхідних, так і низхідних шляхів, що беруть участь у обробці больової

інформації та регуляції рухових функцій. Нейрони пластинки Х отримують сигнали від високопорогових аферентів та супраспінальних структур, що робить її важливим інтегративним центром соматосенсорної обробки. Особливе значення має її роль у модуляції вісцерального болю та підтримання хронічних больових станів через зміну балансу збудження й гальмування.

Морфофункціональна гетерогенність нейронів дорзального рогу спинного мозку, включаючи пластинку Х, та складність взаємодій між збуджувальними та гальмівними системами створюють підґрунтя для розуміння та детального дослідження різних форм больових синдромів. Розуміння цих механізмів відкриває перспективи для розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на селективну модуляцію специфічних рецепторних систем залежно від етіології та патогенезу больового синдрому.

Вивчення нейрональних мереж пластинки Х має особливе значення для розуміння механізмів хронічного болю, оскільки ця область бере участь у інтеграції ноцицептивної інформації та її модуляції через взаємодію з супраспінальними структурами. Дослідження специфічних молекулярних механізмів передачі сигналів у цій ділянці може відкрити нові терапевтичні мішені для лікування хронічного болю.

Таким чином, дослідження нейробіологічних механізмів болю, особливо за участю пластинки Х спинного мозку, та пошук нових терапевтичних мішеней залишається актуальним завданням сучасної нейронауки, що має важливе практичне значення для розробки ефективних методів лікування хронічного болю.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами.

«Дослідження низхідної регуляції активності сенсорних нейронів різних типів поверхневих ламін дорсального рогу та ламіни Х, в нормі та при розвитку хронічних больових синдромів» (2024–2028; № держ. Реєстрації – 0124U001557); «Функціональні характеристики нейронів спинного мозку та

їх зміни при різноманітних патологіях та травмах» (2019-2023; № держ. Реєстрації – 0118U007346); «Роль TRP каналів у вісцеральній ноцицепції та порушенні скоротливої активності гладеньких м'язів, викликаной дією загальних анестетиків» (2022-2023; держ. Реєстрації – 0124U001557).

Мета роботи:

Ціллю дослідження було визначення механізмів передачі і обробки ноцицептивної інформації в І і Х пластинці поперекового відділу спинного мозку щурів в нормі та при хронічному болю.

Згідно з метою були поставлені завдання:

1. Визначити характерні патерни генерації потенціалів дії спинно-парабрахіальних нейронів І пластинки та їх зміни в моделі нейропатичного болю.
2. Вивчити функціональну гетерогенність нейронів пластинки Х спинного мозку щура за патерном генерації потенціалів дії у відповідь на зміну мембранного потенціалу.
3. Довести залученість TRPV1 рецепторів у модуляцію спонтанної синаптичної активності нейронів Х пластинки.
4. Визначити внесок глутаматних рецепторів у капсаїцин-індуковану активність нейронів Х пластинки.

Наукова новизна.

У дисертаційній роботі вперше було показано зміни пропорцій електрофізіологічних типів нейронів в моделі нейропатичного болю. Також були встановлені нові типи нейронів за їх електрофізіологічними відповідями які характерні для патології. Продемонстровано, що деякі ноцицептивні нейрони пластинки І стають чутливими до низькопорогових неbolьових стимулів. Було показано, що в щурів в моделі часткового ушкодження сідничного нерву в пластинці І з'являються нейрони, які здатні спонтанно переходити в стан тривалої генерації потенціалів дії.

Було експериментально підтверджено, що ноцицептивні первинні аференти інервують нейрони пластинки Х. За електрофізіологічними

характеристиками вперше було показано що TRPV1 рецептори експерсуються як на пресинаптичній так і на постсинаптичній клітинах.

Вперше показано що активація ванілоїдних рецепторів призводить до збільшення загальної фонової активності в мережі пластинки X на прикладі мініатюрної постсинаптичної активності. Також показано, що існує два типи нейронів в пластинці X за їх реакціями на активацію TRPV1 рецепторів. Показано складний двофазний характер змін в мініатюрній постсинаптичній активності у відповідь на активацію TRPV1.

Вперше було експериментально продемонстровано домінуючу роль АМРА рецепторів у формуванні змін спонтанної постсинаптичної активності при прикладанні агоніста ванілоїдного рецептора.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення отриманих результатів відкриває нові перспективи у розробці терапевтичних стратегій лікування хронічного болю. Виявлені функціональні зміни в нейронах пластинки I та X спинного мозку мають безпосередній зв'язок з розвитком патологічних станів, таких як алодинія, гіпералгезія та спонтанний біль, що робить їх перспективними мішенями для терапевтичного втручання.

Особливо важливим є встановлення ролі спинно-парабрахіальних нейронів у формуванні та підтримці нейропатичних станів, а також виявлення специфічних рецепторних систем у пластинці X, що беруть участь у модуляції ноцицептивної сигналізації. Ці знання створюють підґрунтя для розробки нових фармакологічних засобів, здатних цілеспрямовано впливати на ключові вузли обробки больової інформації, нормалізуючи патологічну збудливість та порушену синаптичну передачу.

Запропоновані підходи не лише відкривають можливості для зниження інтенсивності больових відчуттів, але й дозволяють впливати на ранні етапи розвитку патології. Це створює передумови для впровадження персоналізованої терапії больових синдромів, що забезпечить максимальну

ефективність лікування при мінімізації побічних ефектів — критично важливий аспект для клінічної практики.

Обґрунтованість наукових положень.

Дисертаційна робота являє собою рукопис обсягом 122 сторінки. Дисертація складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і основних методів дослідження, результатів досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, списку із 78 використаних джерел. Робота проілюстрована 28 рисунком.

Положення та висновки, отримані автором у процесі дослідження, належним чином аргументовані та науково обґрунтовані. Достовірність сформульованих у дисертації наукових положень та висновків підтверджується їх науковим обґрунтуванням, яке базується на критичному осмисленні здобутків вітчизняних та зарубіжних вчених, застосуванням системного підходу, відповідністю використаних наукових методів дослідження та математичної статистики, структурованістю та логічною послідовністю етапів дослідження, значним обсягом опрацьованих джерел.

Викладення матеріалу дисертації в наукових публікаціях (конкретний особистий внесок здобувача)

За результатами досліджень опубліковано 7 наукових праць, у тому числі 2 статті у періодичних наукових фахових виданнях, проіндексованих у базах Web of Science та/або Scopus, одна з них належить до наукового видання третього квартилю (Q3) відповідно до класифікації SCImago Journal & Country Rank, 5 тез доповідей в українських конференціях з міжнародною участю та в міжнародних наукових конференціях.

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій, які затверджені наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року зі змінами та доповненнями, внесеними наказом МОН України № 759 від 31.05.2019 року та вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої

освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

В яких публікаціях надруковані основні результати дисертації

1. Volodymyr Krotov , Kirill Agashkov , Sergii Romanenko, **Kostiantyn Koroid**, Marharyta Krasniakova, Pavel Belan, Nana Voitenko. (2023) Neuropathic pain changes the output of rat lamina I spino-parabrachial neurons. BBA Advances. 3. 100081. <https://doi.org/10.1016/j.bbadv.2023.100081> (Q3)
2. **K.V. Koroid**, I.O. Blashchak, S.V. Romanenko (2024) The Role of TRPV1 and Glutamate Receptors in the Synaptic Activity of Lamina X Neurons of the Rat Spinal Cord. Fiziol. Zh. 2024; 70(5): 49-55. <https://doi.org/10.15407/fz70.05.049>

Які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. К. Короїд; І. Блащак; С. Романенко; П. Белан, Пластинки Х: вплив капсаїцину та тетродотоксину, XXIII читання ім. В. В. Підвисоцького, 2024, Одеса, Україна.
2. **К. В. Короїд** , І. О. Блащак , С. В. Романенко , В. В. Кротов , К. С. Агашков , М. Є. Краснякова , П. В. Білан , Н. В. Войтенко, Сенсорна ноцицептивна активність в першій та десятій пластинці люмбального відділу спинного мозку щурів в умовах норми та паталогії, VII науково-практична конференція «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція», 2024, Харків, Україна.
3. I. Blashchak, S. V. Romanenko, O. Halaidych, **K. Koroid**, V. Krotov, B. V. Safronov, Y. M. Usachev, N. V. Voitenko, P. Belan,

Descending control of nociceptive processing in spinal lamina X,
SfN Neusoscience Meeting Planner, 2024, Chicago, USA

4. **Koroid K. V.**; Blaschak I. O.; Romanenko S. V.; Belan P. V.,
Nociceptive signaling in lamina X neurons: impact of capsaicin and
tetrodotoxin, XVIII Ukrainian Conference of Young Scientists of
IMBG of NAS of Ukraine, 2024, Kyiv, Ukraine.
5. **К. В. Короїд**, І. О. Блащак, С. В. Романенко, В. В. Кротов, К. С.
Агашков, М. Є. Краснякова, Сенсорна сигналізація в першій і
десятій пластинці спинного мозку щурів у нормі та патології,
Міжнародна конференція з нейронаук та Наукових читань,
присвячених вісцеральній фізіології та патофізіології, на базі
Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 19-21
листопада 2024 року, Київ, Україна.

Єдність змісту роботи, оцінка мови та стилю дисертації. Текст дисертаційної роботи викладено літературною українською мовою логічно та послідовно. Структура дисертації та стиль викладення відповідають вимогам, щодо оформлення дисертацій доктора філософії. Застосована в роботі наукова термінологія є загальновизнаною, стиль викладення теоретичних і практичних досліджень, нових наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечує доступність їх сприйняття та виконання.

Дані про відсутність порушень академічної доброчесності. Дисертаційну роботу Короїда Костянтина Володимировича за назвою «Властивості ноцицептивного аферентного входу в першу і десятю пластини спинного мозку щурів» було перевірено на академічний плагіат програмою Unicheck. Висновок - ознак академічного плагіату не виявлено.

Дисертаційна робота Короїда Костянтина Володимировича на тему «Властивості ноцицептивного аферентного входу в першу і десятю пластини

спинного мозку щурів» було перевірено на академічний плагіат програмою Unicheck. Висновок - ознак академічного плагіату не виявлено.

Дисертаційна робота Короїда Костянтина Володимировича на тему «Властивості ноцицептивного аферентного входу в першу і десятю пластини спинного мозку щурів», є результатом самостійного дослідження на актуальну тему, завершеною науковою працею, виконаною на належному рівні, і відповідає встановленим вимогам до дисертацій докторів філософії та може бути рекомендована до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

Науковий керівник:

кандидат біологічних наук,
старший науковий співробітник відділу
Біофізики сенсорної сигналізації
Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця НАН України



Сергій РОМАНЕНКО

Підпис Романенко С. В. засвідчую,
заступник директора з наукової роботи
д.б.н., професор



Олена ЛУК'ЯНЕЦЬ