

ВІДГУК

на дисертаційну роботу

Кротова Володимира Вадимовича

«Зміни функціонування нейронної мережі поверхневих пластин спинного мозку при хронічному болю різного генезу»,
подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук
(спеціальність 03.00.02 – біофізика)

Актуальність обраної теми. Вивчення молекулярних, мембранних та клітинних механізмів виникнення болю при різних захворюваннях, з'ясування причин і розробка науково-обґрунтованих способів запобігання розвитку больових синдромів – це, безперечно, одна із нагальних проблем сучасної біофізики, фізіології та патофізіології. І хоч на теперішній час накопичені цікаві експериментальні дані стосовно того, як формується біль, велика кількість вкрай важливих питань з цієї проблеми залишається не з'ясованою. Безперечно, дослідження фізіологічних, біофізичних та біохімічних процесів у тих системах мозку, які сприймають і аналізують вплив больових факторів на організм, є вкрай важливим для розвитку нашого подальшого розуміння закономірностей, які є притаманні феномену болю.

Беручи до уваги недостатню вивченість центральних механізмів виникнення болю, а також притаманні йому значні метаболічні зміни, які відбуваються у дорсальному розі спинного мозку, дослідження змін функціонування саме цієї нейронної мережі є надзвичайно актуальним для загального розуміння патологічних процесів, характерних для больових синдромів. Враховуючи також відсутність змін збудливості вторинних сенсорних нейронів, саме дослідження змін збуджуючої та гальмівної синаптичної передачі в ноцицептивній мережі спинного мозку є найбільш пріоритетним завданням.

Отже, можна стверджувати, що дисертаційна робота Кротова Володимира Вадимовича, присвячена проведенню аналізу змін балансу синаптичного збудження та гальмування в різних типах нейронів дорсального рогу спинного мозку в умовах хронічного болю різного генезу, є актуальною як у науково-теоретичному (фундаментальному), так і у практичному аспектах.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Ступінь надійності одержаного фактичного матеріалу, обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у роботі, є високим. Цьому сприяють:

- 1) *Якісний аналіз літературних даних (Розділ 1).* Автор адекватно висвітлює сучасне розуміння хронічного болю, причин та механізмів його виникнення. Автор детально аналізує відмінності між болем, викликаним периферичним запаленням та травмою спинного мозку. У Розділі 1 ретельно описані відомості про зміни збудливості вторинних сенсорних нейронів, а також зміни синаптичного збудження та гальмування при хронічному болю.
- 2) *Адекватне використання сучасних експериментальних методів, які цілком відповідають меті та задачам дослідження (Розділ 2).* У Розділі 2 детально описано моделі периферичного запалення та травми спинного мозку. Докладно описані методи визначення наявності больових синдромів (методи Харгрівса та фон Фрея), метод отримання «гострих» зрізів спинного мозку та електрофізіологічні методи досліджень. Значну увагу приділено статистичним методам обробки даних.
- 3) *Сукупність якісного фактичного матеріалу, який подано у суто експериментальній частині роботи (Розділ 3).* Викладення експериментальних результатів органічно пов'язане з метою та завданнями дисертації, а також із ґрунтовним аналізом відповідних літературних даних. Висновки, зроблені в роботі, цілком віддзеркалюють одержані результати.
- 4) *Надійна попередня апробація накопиченого фактичного матеріалу на різноманітних авторитетних наукових конференціях, симпозіумах та семінарах, а також на сторінках фахових наукових журналів.* Практично усі матеріали дисертаційної роботи були апробовані автором на щорічних конференціях Американського Товариства Нейронаук, конгресах Українського Товариства Нейронаук та інших наукових конференціях та з'їздах. Результати досліджень були опубліковані в 15 друкованих працях, серед яких 6 статей у міжнародних фахових виданнях.

Достовірність і новизна наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації. Результати аналізу фактичних даних, які наведені у дисертації (Розділ 3), свідчать на користь того, що відповідні

експериментальні результати є достовірними. Новизна наукових положень, сформульованих у дисертації, полягає у наступному.

Можна стверджувати, що з використанням сучасних електрофізіологічних та біофізичних методів у дослідженнях, які були проведені на рівні клітин у тонких зрізах спинного мозку (*in situ*), були виявлені, проаналізовані та узагальнені різноспрямовані зміни збуджуючої та гальмівної синаптичної передачі в нейронній мережі поверхневих пластин дорсального рогу спинного мозку. Також на рівні цілого організму (*in vivo*) був досліджений вплив дікатіонних сполук-інгібіторів кальційпроникних AMPA-рецепторів IEM 1460 та IEM 1925, а також інгібітору протеїнкінази C хелеритрину на пригнічення больового синдрому, викликаного периферичним запаленням.

Відповідно до одержаних експериментальних даних необхідно відзначити наступні фундаментальні результати, що були одержані Кротовим В. В. при вирішенні наукових завдань.

- 1) Аналіз амплітудних та частотних характеристик збуджуючих та гальмівних постсинаптичних струмів дозволив Кротову В. В. виявити клітинну специфічність змін балансу синаптичного збудження та гальмування в нейронній мережі дорсального рогу спинного мозку. Автор показав, що периферичне запалення і травма спинного мозку викликаються посилення збудження та синергічне послаблення гальмування переважно збуджуючої популяції адаптивних нейронів та одночасне послаблення збудження та посилення гальмування переважно гальмівних тонічних нейронів. Автор справедливо зазначає, що дані зміни являють собою основний механізм, який викликає загальне посилення збудження в ноцицептивній мережі спинного мозку, а, отже, і опосередковує хронічний біль.
- 2) На основі аналізу кінетичних характеристик мініатюрних подій, а також нестационарного аналізу шуму виявлено, що в синапсах адаптивних нейронів відбувається додаткове вбудовування кальційнепроникних AMPA-рецепторів. Враховуючи відсутність подібних змін для синапсів тонічних нейронів, автор стверджує про клітинну специфічність не лише мережових, але й іонних механізмів хронічного болю.
- 3) Вперше продемонстровано антиноцицептивну дію дікатіонних сполук-інгібіторів кальційпроникних AMPA-рецепторів IEM 1460 та IEM 1925, а також інгібітору протеїнкінази C хелеритрину при периферичному запаленні.

Одночасно потрібно підкреслити наступне:

- для всього дисертаційного матеріалу властивий високий наочний рівень подання фактичних даних. Це виражене у великій кількості рисунків (54);

- у тексті роботи має місце змістовне, і, що особливо є важливим, критичне обговорення дисертантом як літературних, так і власних експериментальних результатів. Необхідно відзначити Розділ 4 – „Обговорення результатів досліджень”, у якому дисертант фундаментально аналізує власні та літературні дані щодо механізмів розвитку та підтримання хронічного болю;

Отже, немає сумнівів, що відповідні експериментальні дані, результати їх аналізу та зроблені Кротовим В. В. висновки в науковому відношенні є обґрунтованими.

Основні зауваження стосуються оформлення роботи. В тексті дисертації та автореферату зустрічаються невідповідності посилання на рисунки. Також зустрічається недоречне використання англіцизмів. Окремо зазначу, що в тексті постійно використовується термін «челеритрин», хоча українська мова передбачає вживання терміну «хелеритрин».

Однак варто відзначити, що вищенаведені зауваження мають лише профілактичне значення та не применшують високого наукового рівня роботи.

Повнота викладу наукових положень та висновків, сформульованих в опублікованих працях та у дисертації. Наукові положення, та висновки, сформульовані у тексті дисертації та її авторефераті, достатньо повно викладені в опублікованих авторських працях Кротова В. В.

Щодо відповідності дисертації встановленим вимогам. Оцінюючи дисертацію Кротова В. В., треба відзначити «завершеність роботи в цілому». Науковий зміст автореферату є цілком ідентичним основним положенням дисертаційної роботи. Вважаю, що оформлення дисертації та її автореферату відповідає встановленим вимогам.

Теоретичне та практичне значення одержаних автором дисертації результатів. У науково-теоретичному відношенні результати, що були одержані при виконанні дисертації, поглиблюють розуміння фундаментальних механізмів розвитку та підтримання хронічного болю. Можна стверджувати, що ці дані значно сприяють розширенню сучасних знань щодо змін функціонування ноцицептивної нейронної мережі спинного мозку при периферичному запаленні та травмі спинного мозку.

Стосовно ж практичного аспекту, то цінність цієї роботи полягає у наступному. По-перше, встановлена автором клітинна специфічність змін балансу синаптичного збудження та гальмування має обов'язково враховуватися при розробці новітніх терапевтичних підходів щодо лікування хронічного болю. По-друге, експериментальні дані, які вказують на пригнічення больового синдрому, викликаного периферичним запаленням, дікаціонними блокаторами кальційзалежних AMPA-рецепторів та блокатором протеїнкінази C хелеритрином можуть стати значним підґрунтям для подальших клінічних випробувань вищеназваних сполук.

Висновок. Дисертація Кротова В. В. являє собою високоякісне актуальне та оригінальне фундаментальне дослідження у галузі сучасної патофізіології та біофізики центральної нервової системи. Можна стверджувати, що при виконанні цієї роботи із використанням адекватних електрофізіологічних та поведінкових методів на високому науково-теоретичному рівні були виявлені і у порівняльному аспекті проаналізовані закономірності змін балансу збудження та гальмування в мережі поверхневих пластин дорсального рогу спинного мозку шурів при експериментально викликаних больових синдромах, пов'язаних з периферичним запаленням (ноцицептивний біль) та травмою спинного мозку (нейропатичний біль). Представлені дані є вкрай важливими для тлумачення іонних, молекулярних, мембранних та клітинних механізмів, які є основою виникнення больових синдромів у випадку зазначених патологій.

Робота Кротова В. В. відповідає вимогам, котрі висуваються до кандидатських дисертацій, зокрема пунктам 9,11,12,13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 (зі змінами). Безсумнівно, за результатами своєї дисертаційної роботи Кротов Володимир Вадимович цілком заслуговує на присудження йому вченого ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.02 – біофізика.

Старший науковий співробітник
Відділу молекулярної імунології
Інституту біохімії
ім. О.В. Палладіна НАН України,
кандидат біол. наук

Г.Л. Гергалова

