

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Кротова Володимира Вадимовича

«Зміни функціонування нейронної мережі поверхневих пластин спинного мозку при хронічному болю різного генезу», представленої на здобуття вченого ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.02 – біофізика.

Хронічний біль є суттєвою клінічною та соціальною проблемою, яка зачіпає суттєвий відсоток населення, та на боротьбу з якою щорічно витрачаються значні кошти. Розв'язання даної проблеми впирається в недостатнє розуміння механізмів хронічного болю, вивчення яких є предметом широкомасштабного мультидисциплінарного дослідження. Актуальність розробок у цьому напрямку демонструється щорічною кількістю наукових публікацій, присвячених фізіології і патофізіології болю, а також стабільністю організації міжнародних і регіональних з'їздів, конгресів і симпозіумів. В даний час проблема хронічного болю переживає період інтенсивного вивчення, що характеризується надзвичайно швидкою появою нових даних, концепцій, теорій. Активне застосування новітніх методів фізіологічних досліджень також суттєво пришвидшує прогрес у розумінні механізмів, що лежать в основі патологічного хронічного болю, та відкриває широкі можливості для пошуку засобів усунення патофізіологічних змін, що приводять до розвитку больових синдромів.

Дисертаційна робота В. В. Кротова присвячена дослідженню змін функціонування нейронної мережі поверхневих пластин дорсального рогу спинного мозку в умовах периферичного запалення та травми спинного мозку. Теоретичне значення цих досліджень полягає в тому, що вони

істотно допомагають розумінню механізмів виникнення та підтримання больових синдромів і збагачують знання, що стосуються вищезгаданих патологій. Практичне значення полягає в тому, що ці дослідження демонструють клітинну специфічність змін, викликаних хронічним болем, яка має обов'язково враховуватись при розробці нових терапевтичних підходів до лікування хронічного болю. До практичної цінності даної роботи відноситься також встановлення того факту, що дікатіонні сполуки-інгібітори кальційпроникних АМРА-рецепторів можуть успішно застосовуватися для полегшення хронічного больового синдрому, викликаного периферичним запаленням.

Використовуючи сучасні методичні підходи, В. В. Кротовим вперше проведено дослідження змін балансу збудження та гальмування в різних типах нейронів ноцицептивної мережі дорсального рогу спинного мозку, які відбуваються при периферичному запаленні та травмі спинного мозку. Великий інтерес представляє виявлена автором клітинна специфічність даних змін. На основі аналізу спонтанних збуджуючих та гальмівних постсинаптичних струмів автором було виявлено, що як периферичне запалення, так і травма спинного мозку призводять до посилення збудження та одночасного послаблення гальмування переважно збуджуючих адаптивних нейронів. Разом з тим відбувається послаблення синаптичного збудження та посилення синаптичного гальмування переважно гальмівних тонічних інтернейронів. Автор справедливо зазначає, що такі реципрокні зміни призводять до зміщення балансу у бік збудження, призводячи до загальної гіперзбудливості нейронної мережі поверхневих пластин дорсального рогу спинного мозку, яка і лежить в основі хронічного болю.

Кротовим В. В. також було проведено дослідження можливих іонних механізмів, які опосередковують вищезгадані зміни балансу збудження та

гальмування. На основі аналізу кінетики мініатюрних постсинаптичних збуджуючих струмів та нестационарного аналізу шуму для оцінки провідності поодиноких каналів автор робить висновок, що периферичне запалення та травма спинного мозку викликають вбудовування додаткових кальційнепроникних AMPA-рецепторів в синапси адаптивних нейронів. Автор наголошує, що відсутність даного ефекту в тонічних нейронах свідчить на користь клітинної специфічності іонних механізмів, відповідальних за підтримання хронічного больового синдрому.

В роботі також було вперше досліджено *in vivo* вплив дікатіонних сполук-інгібіторів кальційпроникних AMPA-рецепторів та інгібітору їх фермента-модулятора протеїнкінази C на зменшення больового синдрому. Важливим результатом автора є доведення того, що дані сполуки можуть ефективно полегшувати больовий синдром, викликаний периферичним запаленням, а, отже, потенційно можуть бути використаними в клінічній практиці. На основі літературних даних, які вказують на збільшення кількості кальційпроникних AMPA-рецепторів в синапсах між первинними аферентами та нейронами поверхневих пластин спинного мозку, та результатів власних експериментів автор робить припущення про синаптичну специфічність змін іонних механізмів, викликаних хронічним болем.

Дисертація в цілому написана гарною мовою і більшість проведених експериментів докладно обговорюється. Проте існує кілька зауважень та моментів, які вимагають роз'яснення:

1. Із зроблених висновків не зрозуміло, чи є зміни балансу збудження та гальмування в нейронній мережі поверхневих пластин спинного мозку причиною або наслідком больового синдрому.

2. Рисунки в дисертаційній роботі є недостатньо структурованими. Хоча в цілому всі наявні експериментальні дані є добре проілюстрованими, окремі рисунки потрібно було б скомпонувати для більш стислого викладення результатів роботи.
3. В тексті роботи забагато уваги приділяється особливостям статистичної обробки даних. Хоча зазначення використаних статистичних тестів та вибірок даних, по яким їх проводили, є науково коректним, постійні посилання в тексті та зокрема в підписах до рисунків відволікають від основних ідей.
4. В тексті дисертації зустрічаються англіцизми, наприклад, ап-регуляція, трафікінг тощо.

Ці недоліки не применшують високого наукового рівня роботи. Велика кількість і якість отриманих експериментальних даних свідчать про адекватність і ефективність використаних автором методів. Усі проведені дослідження містять у собі необхідні контрольні експерименти, що не залишає сумніву у високій достовірності отриманих результатів. Висновки дисертанта базуються на великому експериментальному матеріалі та представляються добре обґрунтованими.

Результати дисертаційної роботи В. В. Кротова опубліковано в 15 працях, у тому числі у 6 статтях у закордонних журналах. Публікації цілком відповідають змісту дисертації. Матеріали роботи також було представлено автором на міжнародних наукових конгресах і конференціях. Отже, матеріали дисертації достатньо апробовані, а ступінь їх подання відповідає вимогам. Зміст автореферату повністю відповідає основним положенням дисертації.

Дисертаційна робота Кротова В. В. є завершеним науковим дослідженням, що вносить істотний вклад у розуміння загальних механізмів виникнення та підтримання хронічного болю.

Вважаю, що робота за своєю актуальністю, об'ємом, науково-практичною значимістю, новизною отриманих результатів та всебічним аналізом відповідає вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук. Автор роботи - Кротов Володимир Вадимович - заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.02 – біофізика.

Провідний науковий співробітник
відділу фізики біологічних систем
інституту фізики НАН України
доктор фізико-математичних наук
за спеціальністю 03.00.02 - біофізика

Єсилевський С. О.

ВІРНО
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР
ІФ НАН УКРАЇНИ
В. С. МАНЖАР

