

РЕЦЕНЗІЯ

професора **Гомона Миколи Лонгіновича**, доктора медичних наук, завідувача кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу **КРАСНЯКОВОЇ МАРГАРИТИ ЄВГЕНІВНИ** “Роль больової сигналізації поперекового відділу спинного мозку щурів”, представлену до захисту в разову раду ВНМУ ім. М.І. Пирогова ДФ 05.600.075, що утворена згідно наказу виконуючої обов’язки ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 65 від 28 квітня 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 7 від 27 квітня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров’я за спеціальністю 222 Медицина.

1. Ступінь актуальності обраної теми

Патологічний біль знаходиться в першій десятці станів, що призводять до значного порушення якості життя. Популяційні дослідження демонструють, що хронічний біль становить від 15% до 20% візитів у структурі відвідування лікаря. До кінця не встановлено всі механізми та процеси больової сигналізації, а терапевтичний арсенал сучасної медицини, щодо лікування хронічного больового синдрому, доволі обмежений. Завдяки науковій, клінічній, соціальній та економічній значимості проблеми ефективного лікування больових синдромів різної етіології, дослідження цих процесів стали метою багатьох досліджень. Однак, розробці методів лікування болю має приділятися ще більше уваги. Важливим є детальне і комплексне дослідження з пошуком ланок, на які згодом можливо розробити терапевтичний вплив.

При отриманні больового стимулу інформація від рецепторного апарату тіла надходить і обробляється у задньому розі спинного мозку. Важливу роль в передачі ноцицептивних периферичних впливів від первинних аферентів волокон до супраспінальних центрів, відповідальних за формування відчуття болі, відіграють спинномозково-парабрахіальні нейрони, більшість з яких знаходиться у I пластині сірої речовини. Висхідні гілки їх аксонів закінчуються в специфічних ядрах стовбуру мозку та таламусу. Відповіді спинномозково-парабрахіальних нейронів на больову стимуляцію шкірних рецепторних полів достатньо досліджені, але досі не вивчено роль різних типів спинномозково-парабрахіальних нейронів I пластинки дорсального рогу в передачі специфічної ноцицептивної інформації.

Нещодавні дослідження про те, що різні типи високопорогових первинних аферентів безпосередньо іннервують нейрони пластинки X, підкреслює її безпосередню участь в обробці больового сигналу. На жаль, мало відомо про те як контролюються ці входи.

Мета наукової роботи здобувачки полягає у встановленні механізмів регуляції больової сигналізації поперекового відділу спинного мозку у щурів для пошуку потенціальних ланок впливу на хронічний больовий синдром.

Ця робота, безперечно, є актуальною, адже робота не тільки присвячена визначенню механізмів, але і включає також пошук потенційних ланок впливу у менеджменті хронічних больових синдромів.

Подальші дослідження цих питань направлені на вирішення завдань, як теоретичної так і практичної охорони здоров'я.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертація представлена українською мовою на 137 сторінках та ілюстрована 24 рисунками. Складається з анотації, змісту, вступу, огляду літератури, матеріалів і основних методів дослідження, трьох розділів

власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку із 238 використаних джерел і додатків.

В роботі дисертанткою було поставлено 5 завдань: визначити різні субпопуляції спинномозково-парабрахіальних нейронів пластинки I заднього рогу спинного мозку в залежності від кількості згенерованих потенціалів дії на супрамаксимальну стимуляцію первинних аферентів та встановити їх можливу функціональну роль в кодуванні сили та інтенсивності ноцицептивного аферентного входу; встановити кількісні та якісні характеристики активності аферентних входів, насамперед C-волокон, до спинномозково-парабрахіальних нейронів I та II-го типів; дослідити зміни функціонування нейронної мережі пластинки I в моделі хронічного болю; підтвердити залученість пластинки X у регуляції больової сигналізації і визначити шляхи регуляції первинних аферентних входів від нейронів пластинки X. Завдання сформульовано чітко і зрозуміло.

Об'єктом досліджень стала збуджувальна та гальмівна синаптична активність у мережі нейронів I та X пластин заднього рогу і прояви хронічного больового синдрому в експериментах на щурах. Предметом досліджень стали клітинні й мережеві механізми обробки ноцицептивних сигналів у спинному мозку та їх зміни при хронічному больовому синдромі;

Методи дослідження є сучасними, були підібрані адекватно згідно завдань, об'єкту і предмету дослідження. Так, було змодельовано хронічний нейропатичний біль у щурів; проведені поведінкові тести для оцінки механічної больової чутливості з використанням філаментів фон Фрея та поведінковий тест Харгівса для оцінки термічної больової чутливості; використання методики селективного маркування спинномозково-парабрахіальних нейронів заднього рогу поперекового відділу спинного мозку щурів, дозволило, за допомогою бічного світлодіодного освітлення, візуалізувати клітини інтактного ex-vivo препарату спинного мозку; для

реєстрації іонних струмів від нейронів I та X пластинок була використана «patch-clamp» методика з стимуляцією задніх корінців спинного мозку. Проведено коректний аналіз отриманих результатів.

На основі аналізу даних дослідження здобувачка обговорює власні результати та співставляє їх з відомими фактами і механізмами, описаними в світовій літературі. Дисертаційна робота і публікації мають високий ступінь надійності одержаного фактичного матеріалу, наукові положення достатньо обґрунтовані, висновки і рекомендації сформульовані чітко.

Про високий рівень дисертації також свідчить апробація накопиченого фактичного матеріалу на різноманітних авторитетних наукових конференціях, симпозіумах та семінарах, а також на сторінках фахових наукових журналів. Основні положення дисертації доповідалися на наукових форумах в Україні, Європі та США.

Результати, отримані здобувачем в експериментальних дослідженнях були повністю викладені у трьох публікаціях у міжнародних журналах, що, за даними наукометричних баз, відносяться до квартилю Q1 та у шести тезових виданнях наукових конференцій.

Вважаю, що науковий рівень дисертації за описаними ознаками є високим і відповідає критеріям ступеня доктора філософії.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

В роботі вперше виявлено різну функціональну роль в кодуванні сили та інтенсивності ноцицептивного аферентного входу в різних субпопуляціях спинномозкових-парабрахіальних нейронів пластинки I заднього рогу спинного мозку.

На загальноприйнятій моделі хронічного болю вперше було продемонстровано, як змінюються патерни генерації потенціалів дії

спинномозкових-парабрахіальних нейронів у патологічних умовах. Вперше було зроблено припущення, що ці патерни лежать в основі спонтанного болю, гіпералгезії та алодинії.

Вперше була підтверджена залученість пластинки X у регуляцію больової сигналізації.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертація Маргарити Євгенівни Краснякової є цільною і завершеною науковою працею, яка ґрунтується на основі результатів глибокого експериментального дослідження. В роботі були висунуті робочі гіпотези, проведено збір достатньої кількості експериментальних даних. Отримані дані були проаналізовані і оброблені сучасними математичними і статистичними методами, що дало можливість зробити адекватні та аргументовані висновки.

У дослідженні використано широкий спектр математичної обробки отриманих сигналів і статистичного аналізу. Для визначення нормальності розподілу всі набори даних аналізувалися тестом Шапіро-Вілка. Якщо вибірки були розподілені за Гаусом, то вони були представлені у вигляді «середнє значення \pm стандартна похибка середнього» та порівнювалися між собою за допомогою двохвостого парного або непарного t-тестів Стюдента. Більшість даних не відповідали критерію нормального розподілу, тому для них наводилося лише медіанне значення вибірок, достовірність відмінностей яких порівнювали за допомогою непараметричних тестів Манна-Вітні або Колмогорова-Смірнова.

Обґрунтованість і валідність отриманих результатів не викликає сумніву, оскільки підтверджується достатнім обсягом експериментального матеріалу, відповідними методами математичного аналізу та достовірною

статистикою. Всі основні положення дисертаційного дослідження опубліковані в достатній кількості наукових праць високого рівня. Базуючись на цьому, авторка сформулювала аргументовані висновки, які вирішують поставлені завдання. Вони конкретні, містять відповіді на поставлені задачі дослідження, базуються на цифрових даних та засвідчують вражаючу функціональну схожість пластинки X з основною ноцицептивно-проекційною пластинкою I заднього рогу спинного мозку. Дають розуміння, що специфічний вплив як на сегментарну, так і на пре- і постсинаптичну низхідну регуляцію може бути стати потенційною ланкою для менеджменту хронічних больових синдромів.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Авторка в дисертаційній роботі показала високий науковий і методичний рівень виконання дослідження. Було проведено детальний аналіз публікацій за заданою тематикою. Визначені задачі дослідження є обґрунтованими і реалістичними, і витікають з логіки сучасного стану досліджень.

Всі поставлені задачі вирішені в дисертаційному дослідженні. В процесі роботи дисертантка оволоділа вищеописаними методиками, отримала навички планування експериментів, роботи з тваринною моделлю згідно правил біоетики. Також в процесі роботи і аналізу даних, здобувачка використовувала власні написані скрипти та адаптувала скрипти інших дослідницьких груп для обробки власних даних.

Для всього дисертаційного матеріалу властивий високий наочний рівень подання фактичних даних. Дисертація проілюстрована рисунками з таблицями, що дає підстави стверджувати, що дисертантка володіє навичками кількісного аналізу власних експериментальних даних та

методиками їхньої інтерпретації. У тексті роботи також має місце змістовне та критичне обговорення експериментальних результатів.

З моєї точки зору, робота виконана на високому методологічному рівні, Маргарита Краснякова продемонструвала необхідні навички самостійного, вдумливого дослідника.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Результати, отримані в роботі, мають як фундаментальне, так і практичне значення. Теоретичне значення роботи полягає у діленні детекторів больового сигналу - спиномозково-парабрахіальних нейронів в залежності від кількості згенерованих потенціалів дії на супрамаксимальну стимуляцію первинних аферентів. Було встановлено їх можливу функціональну роль в кодуванні сили та інтенсивності ноцицептивного аферентного входу.

Результати дослідження мають практичне значення, адже була підтверджена залученість пластинки X у регуляцію больової сигналізації і визначені шляхи цієї регуляції первинних аферентних входів від нейронів пластинки X. Показано, що ТРПВ1 - рецептори представлені на мембранах нейронів пластинки X, що може стати мішенню впливу у подальшому пошуку і розробці терапевтичних рішень.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр вищих навчальних медичних закладів України з метою подальшої розробки засобів впливу на виявлені потенціальні ланки больової сигналізації.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Автор не порушував принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написання роботи.

Здобувачем було проведено розробку основної наукової ідеї, аналіз літератури відповідно до теми дисертації, самостійне формулювання мети й завдань дослідження; разом зі співавторами були сплановані та розроблені експериментальні протоколи. Поведінкові тести, детекція збуджуючих та гальмівних синаптичних струмів, аналіз кількісних результатів електрофізіологічних експериментів та оформлення публікацій були проведені разом із співавторами опублікованих робіт.

Рукопис дисертації Краснякової Маргарити Євгенівни на тему: «Регуляція больової сигналізації поперекового відділу щурів» обсягом 137 сторінок друкованого тексту було перевірено на плагіат програмним засобом «антиплагіатна Інтернет – система Unichesk». Рівень оригінальності становить 94 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Краснякової Маргарити Євгенівни “Роль больової сигналізації поперекового відділу спинного мозку щурів”, що була подана на захист до разової ради ДФ 05.600.075 на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина, є самостійною, завершеною науковою працею, виконаною під керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри нормальної фізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Власенка Олега Володимировича і доктора біологічних наук, професора, ректора медичної академії «Добробут» Войтенко Нани Володимирівни. Згідно поставленій меті визначити механізми регуляції

больової сигналізації поперекового відділу спинного мозку у щурів для пошуку потенціальних ланок впливу на хронічний больовий синдром були вирішені актуальні наукові завдання. Дисертаційна робота за актуальністю, новизною, обсягом експериментального матеріалу, методологічним рівнем, теоретичною новизною і практичною значимістю, ступенем обґрунтованості і достовірності наукових положень повною мірою відповідає всім вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 року та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її авторка Маргарита Євгенівна Краснякова заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Завідувач кафедри
анестезіології, інтенсивної терапії
та медицини невідкладних станів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова
професор,
доктор медичних наук

Микола ГОМОН