

Утверждаю:

Директор КИББ КазНЦ РАН,

академик РАН, Гречкин А.Н.



2016 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Казанского института биохимии и биофизики Казанского научного центра Российской академии наук

Диссертация «Влияние оксида азота (NO) на активность фермента ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечном синапсе крысы» выполнена в лаборатории биофизики синаптических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Казанского института биохимии и биофизики Казанского научного центра Российской академии наук (КИББ КазНЦ РАН), а также на кафедре физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет". В период подготовки диссертации соискатель Проскурина Светлана Евгеньевна работала в КИББ КазНЦ РАН в должности младшего научного сотрудника, а также в ФГАОУВО Казанском (Приволжском) федеральном университете в должности ассистента и младшего научного сотрудника кафедры физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии, в 2011 г. окончила ФГАОУВО Казанский (Приволжский) федеральный университет по специальности «Физиология».

Удостоверение о сдаче кандидатского экзамена по биофизике выдано в 2016 г. КИББ КазНЦ РАН, удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов по английскому языку, истории и философии науки и физиологии выдано в 2015 г. ФГАОУВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет". Научный руководитель – кандидат биологических наук Петров Константин Александрович, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической и физической химии им А. Е. Арбузова», старший научный сотрудник лаборатории химико-биологических исследований.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертация Проскуриной С. Е. «Влияние оксида азота (NO) на активность фермента ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечном синапсе крысы» является научной квалификационной работой. Научные положения и выводы диссертации базируются на результатах собственных исследований автора. Применение широкого спектра электрофизиологических, биохимических и биофизических методов исследования, использование современных теоретических представлений для интерпретации полученных данных, а также соответствие представленных данных и описания методов критериям воспроизводимости экспериментов обеспечивают достоверность результатов и выводов работы.

Диссертационная работа Проскуриной С. Е. обладает несомненной научной новизной. Впервые были получены данные о возможности быстрой модуляции активности синаптической ацетилхолинэстеразы эндогенными ингибиторами. Впервые было установлено, что донор оксида азота SNAP способен ингибировать активность ацетилхолинэстеразы эритроцитов человека и гомогенатов мышц EDL крысы *in vitro*. Впервые было показано, что SNAP в доза-зависимой манере, характерным для ингибиторов ацетилхолинэстеразы образом увеличивает амплитудно-временные параметры синаптических ответов в

нервно-мышечных синапсах крыс. В опытах с блокаторами NMDA-рецепторов и NO-синтазы впервые было выявлено, что ингибирование ацетилхолинэстеразы может опосредоваться и эндогенными молекулами оксида азота, синтез которых может запускаться активацией NMDA-рецепторов. Также, было показано наличие функционально активной популяции этих рецепторов на постсинаптической мембране. Было установлено, что активация NMDA-рецепторов, как экзогенными агонистами, так и эндогенным глутаматом в процессе ритмической стимуляции нерва приводит либо к непосредственному усилению синтеза NO входящими ионами кальция, либо к отложенной во времени модуляции активности NO-синтазы посредством дефосфорилирования ее серин-треонин-протеин фосфатазами. Впервые были получены данные о возможности быстрого модулирования активности синаптической ацетилхолинэстеразы эндогенными ингибиторами. Данная работа вносит значительный вклад в развитие фундаментальной синаптологии, а также обосновывает необходимость учета антихолинэстеразного эффекта доноров NO при использовании таких препаратов в медицинской практике, поскольку оксид азота действительно способен угнетать активность ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечном синапсе. Результаты данной работы расширяют знания о механизмах эндогенной модуляции активности одного из ключевых в холинэргической нейротрансмиссии ферментов, таким образом, открывая перспективы для дальнейших исследований эндогенной регуляции активности синаптических белков.

Диссертация полностью соответствует специальностям 03.01.02 – биофизика (биологические науки) и 03.03.01 – физиология (биологические науки). Основное содержание работы достаточно полно отражено в трудах, опубликованных соискателем (9 тезисах и 3 статьях в рецензируемых журналах).

Диссертация «Влияние оксида азота (NO) на активность фермента ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечном синапсе крысы» Проскуриной Светланы Евгеньевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.02 – биофизика (биологические науки) и 03.03.01 – физиология (биологические науки).

Заключение принято на расширенном заседании лаборатории биофизики синаптических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Казанского института биохимии и биофизики Казанского научного центра Российской академии наук. Присутствовало на заседании 25 чел. Результаты голосования: «за» - 25 человек, «против» - 0, «воздержалось» - 0, протокол № 7 от «27» мая 2016 г.

Председатель заседания,
зав. лаб. биофизики синаптических процессов
КИББ КазНЦ РАН,
д.м.н., проф.



Никольский Е.Е.

Секретарь заседания,
с.н.с., к.б.н.



Ковязина И.В.

У Т В Е Р Ж Д А Ю

**Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО «Казанский**

**(Приволжский) федеральный
университет» профессор**

Д.К. Нургалиев
«20» _____ 2016 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Диссертация «Влияние оксида азота (NO) на активность фермента ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечном синапсе крысы» выполнена на кафедре физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», а также в лаборатории биофизики синаптических процессов ФГБУН «Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра Российской академии наук».

В период подготовки диссертации соискатель Проскурина Светлана Евгеньевна работала в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра Российской академии наук» в должности младшего научного сотрудника, а также в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет" в должности ассистента и младшего научного сотрудника кафедры физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии, в 2011 г. окончила ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по специальности «Физиология».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов по иностранному языку

(английский язык), истории и философии науки (биологические науки), и по специальности физиология (03.03.01) выдано в 2015 г. ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», удостоверение о сдачи кандидатского экзамена по биофизике (03.02.01) выдано в 2016 году ФГБУН «Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра Российской академии наук».

Научный руководитель – Петров К. А. кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории химико-биологических исследований ФГБУН «Институт органической и физической химии им А. Е. Арбузова».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертация Проскуриной С. Е. «Влияние оксида азота (NO) на активность фермента ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечном синапсе крысы» является научной квалификационной работой. Научные положения и выводы диссертации базируются на результатах собственных исследований автора. Применение широкого спектра электрофизиологических, биохимических и биофизических методов исследования, использование современных теоретических представлений для интерпретации полученных данных, а также соответствие представленных данных и описания методов критериям воспроизводимости экспериментов обеспечивают достоверность результатов и выводов работы.

Диссертационная работа Проскуриной С. Е. обладает несомненной научной новизной. Впервые были получены данные о возможности быстрой модуляции активности синаптической ацетилхолинэстеразы эндогенными ингибиторами. Впервые было установлено, что оксид азота как экзогенного происхождения способен ингибировать активность ацетилхолинэстеразы, как *in vitro* в гомогенатах мышц, так и в нервно-мышечном синапсе. Впервые был проведен анализ амплитудно-временных параметров синаптических ответов в условиях ингибирования ацетилхолинэстеразы донором оксида азота, при этом

амплитуда и длительность ответов увеличивались. Впервые было показано, что подобное ингибирование ацетилхолинэстеразы может опосредоваться и эндогенными молекулами оксида азота, синтез которых запускается активацией NMDA-рецепторов. Также, была показана функционально активная популяция этих рецепторов на постсинаптической мембране. Было установлено, что активация NMDA-рецепторов, как экзогенными агонистами, так и эндогенным глутаматом в процессе ритмической стимуляции нерва приводит либо к непосредственному усилению синтеза NO входящими ионами кальция, либо к отложенной во времени модуляции активности NO-синтазы посредством дефосфорилирования ее серин-треонин-протеин фосфатазами. Результаты данной работы проливают свет на механизм эндогенной модуляции активности одного из ключевых в холинэргической нейротрансмиссии ферментов, таким образом, внося вклад в развитие синаптологии и открывая перспективы для дальнейших исследований эндогенной регуляции активности синаптических белков.

Диссертация полностью соответствует специальностям 03.01.02 – биофизика (биологические науки) и 03.03.01 – физиология (биологические науки). Основное содержание работы достаточно полно отражено в трудах, опубликованных соискателем (9 тезисах и 3 статьях в рецензируемых журналах).

Диссертация «Влияние оксида азота (NO) на активность фермента ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечном синапсе крысы» Проскуриной Светланы Евгеньевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.02 – биофизика (биологические науки) и 03.03.01 – физиология (биологические науки).

Заключение принято на расширенном заседании кафедры физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ. Присутствовало на заседании 15 чел. Результаты голосования: «за»

- 13 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 9 от «19» мая 2016 г.

Присутствовало на заседании 15 (пятнадцать) человек, из них с правом решающего голоса - 13 (тринадцать) человек. Результаты голосования: «за» - 13 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Заведующий кафедрой
физиологии человека и животных,
д.б.н., профессор



Г. Ф. Ситдикова

Секретарь заседания
к.б.н., ст. преподаватель



Н.В. Звездочкина



А.П. Киясов