

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научной  
работе ФГБОУ МГМСУ  
ВО им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России,

Д. м. н., профессор  
Н.И. Крихели



### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертации Моисеева Константина Юрьевича «Возрастные изменения NO-опосредованной синаптической передачи в симпатической нервной системе крыс», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 03.03.01 – физиология.

#### **Актуальность исследования**

Исследование механизмов синаптической передачи, в том числе в автономной нервной системе, является одной из ведущих проблем современной нейрофизиологии. В последние годы пристальное внимание уделяется роли газовых медиаторов, в том числе оксида азота (NO) в этих процессах.

Оксид азота (NO) является универсальной сигнальной молекулой в мозге и в других органах тела. Он вовлечен в множество функций, в том числе в регуляции возрастного развития, ретроградной передаче сигналов,

синаптической пластичности, внутриклеточной регуляции, регуляции кровотока. Установлено, что NO может оказывать как облегчающее, так и тормозное действие на синаптическую передачу в нервно-мышечном синапсе и узлах автономной нервной системы. Известно, что функциональные характеристики нейронов узлов автономной нервной системы и их нейрохимический состав меняются в постнатальном онтогенезе. Тем не менее, несмотря на важную роль NO как нейротрансмиттера автономной нервной системы, особенности влияния NO на синаптическую передачу в узлах симпатической нервной системы в постнатальном онтогенезе остается малоисследованным.

Таким образом, актуальность комплексного исследования структурно-функциональных особенностей NO-опосредованной синаптической передачи в симпатическом краниальном шейном ганглии крыс в постнатальном онтогенезе является, безусловно, высокой.

#### **Научная новизна исследования**

В данной работе впервые установлены возрастные особенности влияния донора NO и блокатора нейрональной NO-синтазы (nNOS) на синаптическую передачу в краниальном шейном симпатическом узле. Показано что NO оказывает облегчающее влияние на синаптическую передачу симпатическом узле с 20 суток жизни. Впервые подтверждено, что действие NO на синаптическую передачу в симпатических узлах опосредуется гуанилатциклазной системой с 20 суток жизни.

Впервые показано, что влияние блокатора синтеза NO и донора NO, а также воздействие мембранопроникающих аналогов цГМФ и специфического ингибитора растворимой гуанилатциклазы на вызванную активность симпатических постганглионарных нейронов у крыс в возрасте 20 суток и старше носит дозозависимый характер.

Получены приоритетные данные о том, что в раннем постнатальном онтогенезе в телах преганглионарных симпатических нейронов в спинном

мозге происходит снижение экспрессии nNOS и увеличение числа нейронов, содержащих холинацетилтрансферазу. Важными также являются факты, что преганглионарные nNOS-иммунопозитивные волокна в симпатических узлах отсутствуют к моменту рождения, а экспрессия nNOS в симпатических узлах, в отличие от спинного мозга, возрастает с момента рождения.

### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Диссертационная работа Моисеева Константина Юрьевича выполнена на высоком современном научно-методическом уровне с применением высокоинформативных электрофизиологических и иммуногистохимических методов и на материале, достаточном для получения аргументированных положений, выявления и установления закономерностей. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы обоснованы теоретически и логично вытекают из основных положений диссертации. Выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам, опираются на полученные данные и результаты нейроморфологического и нейрохимического анализа материала. В работе представлено большое количество иллюстрированного материала. Достоверность полученных результатов определена при статистической обработке методом компьютерного анализа в соответствии с принципами медицинской статистики. Анализ полученных в исследовании данных в сравнении с материалами из литературных источников отечественных и иностранных авторов, позволяет считать результаты и выводы, представленные в работе, убедительными и обоснованными.

### **Практическая и теоретическая значимость работы**

Диссертационная работа Моисеева Константина Юрьевича имеет большое теоретическое и практическое значение, так как в результате исследования были получены новые данные, свидетельствующие о

вовлеченности NO в модуляцию синаптической передачи в симпатических узлах и возрастных особенностях этой модуляции. Полученные результаты определяют направления дальнейших исследований и дают возможность в дальнейшем использовать полученные данные для формирования рекомендаций по коррекции заболеваний автономной нервной системы, связанных с нарушением синаптической передачи, в том числе болезни Рейно и болезни Гиршпрунга, а также могут быть использованы для разработки новых подходов для создания фармакологических препаратов, влияющих на синаптическую передачу с участием NO.

Полученные конкретные данные могут использоваться в проведении морфологического и физиологического эксперимента, в учебном процессе и, с учетом видовых особенностей, экстраполироваться на человека.

### **Объем и структура работы**

Работа изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы по выбранной теме, описания материалов и методов, использованных при выполнении данной работы, описания результатов и их обсуждения, а также заключения и выводов. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 30 рисунками. Список использованной литературы включает 228 источников, в том числе 40 отечественных и 188 иностранных.

### **Общая характеристика работы**

Во введении обоснована актуальность данного исследования, изложена степень разработанности темы исследования, поставлены цель и задачи работы, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, четко сформулированы положения, выносимые на защиту, представлены степень достоверности и результаты апробации работы.

В первой главе изложен обзор литературы с учетом современных данных по изучаемой проблеме. Представлен обширный литературный

материал, где рассматриваются связи преганглионарных нейронов спинного мозга с краниальным шейным ганглием, характер фоновой электрической активности и особенности синаптической передачи в симпатических узлах и их изменения в постнатальном онтогенезе. Анализируется нейротрансмиттерная роль NO. Проведенный анализ литературных данных актуализирует очевидность проблемы и доказывает необходимость данного диссертационного исследования.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны сроки взятия материала для исследований, подробное описание методов электрофизиологического, иммуногистохимического исследования и вестерн-блоттинга, методов обработки и анализа электрофизиологических сигналов и изображений, способы статистической обработки полученного цифрового материала.

В третьей главе приводятся результаты проведения экспериментальной работы. Полученные результаты исследований представительны, приводится большое количество качественного иллюстрированного материала. В ходе исследования обнаружена гетерохрония в развитии NO-ергических и холинергических преганглионарных симпатических тел нейронов в спинном мозге и их волокон в симпатических узлах. Впервые продемонстрировано, что симпатические узлы новорожденных крыс характеризуются незрелостью синаптической передачи, проявляющейся в низкой амплитуде фоновой импульсации, отсутствием ритмических колебаний, однофазными вызванными ответами и нечувствительностью к действию NO. Новыми являются данные о том, что NO оказывает облегчающее влияние на синаптическую передачу в симпатических узлах с 20 суток жизни. Впервые установлено, что эффекты NO на синаптическую передачу в симпатических узлах опосредуются на протяжении постнатального онтогенеза при участии растворимой гуанилатциклазы.

В четвертой главе обсуждаются результаты исследования и произведено сопоставление полученных данных с имеющимися литературными сведениями по данной тематике. Основные результаты выполненных исследований представлены в кратком заключении. На основании проведенных исследований сформулировано 5 выводов, которые соответствуют поставленным задачам.

Работа изложена грамотно, оформлена соответственно требованиям, предъявляемым к научным работам, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автореферат диссертации в полной мере отражает ее содержание.

Материалы диссертации опубликованы в 14 научных работах, из которых 4 статьи в научных журналах из перечня ВАК. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на отечественных и международных научных конференциях, конгрессах, съездах, симпозиумах.

Тема диссертационного исследования полностью отвечает требованиям, предъявляемым к работам по специальности 03.03.01 – физиология (пп. 3, 6, 11).

#### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Моисеева Константина Юрьевича на тему «Возрастные изменения NO-опосредованной синаптической передачи в симпатической нервной системе крыс», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 03.03.01 – физиология, выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Маслюкова Петра Михайловича, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи

нейрофизиологии – установление механизмов действия газомедиаторов в автономной нервной системе.

По методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 01.10.2018г. № 1168, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Моисеев Константин Юрьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Отзыв подготовлен профессором кафедры нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета МГМСУ, доктором биологических наук Сорокиной Наталией Дмитриевной. Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета МГМСУ 21.01.2021 г., протокол N 6.

Профессор кафедры нормальной физиологии  
и медицинской физики лечебного ф-та МГМСУ,  
доктор биологических наук

Н.Д. Сорокина

Москва, 119017, Старомонетный пер.д.5  
8-964-718-15-75

Подпись д.б.н., профессора Сорокиной Н.Д.  
заверяю, Ученый секретарь МГМСУ,  
заведующий кафедрой госпитальной терапии №1  
лечебного факультета, заслуженный врач РФ,  
д. м. н. профессор



Ю.А. Васюк