

## ОТЗЫВ

официального оппонента Зиятдиновой Нафисы Ильгизовны на диссертацию Тапилиной Светланы Владимировны на тему: «Участие мускариновых рецепторов третьего типа в опосредовании холинергической регуляции сердца млекопитающих», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01-физиология

**Актуальность работы.** Согласно классическим представлениям, второй подтип мускариновых холинорецепторов является определяющим в холинергической регуляции сердца. Однако, в исследованиях последних лет показано, что  $M_2$ -холинорецепторы не являются единственным подтипом мускариновых холинорецепторов в сердце птиц и млекопитающих. Множество свидетельств указывает на наличие других подтипов мускариновых холинорецепторов в сердце. Первыми работами по изучению различных подтипов мускариновых холинорецепторов в сердце млекопитающих были фармакологические исследования, которые показали, что второй по численности популяцией мускариновых холинорецепторов в сердце крыс являются  $M_3$ -ХР. Показано, что  $M_3$ -ХР участвуют в регуляции частоты сердечных сокращений, модуляции инотропии, защите миокарда от ишемических повреждений, регуляции межклеточных коммуникаций, антиаритмических воздействиях. В настоящее время принято деление  $M$ -холинорецепторов на две группы – «четные»  $M_2$ - и  $M_4$ -ХР и «нечетные»  $M_1$ -,  $M_3$ -  $M_5$ -ХР, которые активируют разные системы вторичных посредников и, соответственно, способны оказывать различное влияние на мишени. Поэтому, активация  $M_3$ -ХР может оказывать противоположный эффект на частоту сердечных сокращений по сравнению с активацией  $M_2$ -холинорецепторов. Целью исследования является определение степени участия  $M_3$ -холинорецепторов в опосредовании холинергической регуляции электрической активности миокарда млекопитающих (мыши и крысы) на различных стадиях онтогенеза. В соответствии с обозначенной целью диссертант сформулировал адекватные задачи исследования. В связи с вышесказанным, актуальность исследования Тапилиной С.В. не вызывает сомнений.

**Степень обоснованности, достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Задачи исследования корректны и адекватны цели работы. Представленная работа является результатом анализа достаточного в количественном отношении статистически обработанного материала исследований. Научные положения, выдвинутые на защиту,

выводы и заключения, сформулированные автором на основании полученных результатов, являются обоснованными, поскольку опираются на достаточный объем проведенных исследований (в работе представлены данные, полученные на 160 лабораторных крысах линии Вистар и 117 белых беспородных самцах мышей). Выводы и практические рекомендации отражают задачи исследования, основные научные положения аргументировано вытекают из полученных автором результатов исследования. Используемые в работе современные методы исследования, убедительность изложения и представленные иллюстрации позволяют считать выводы и научные положения достоверными. Полученный цифровой материал статистически обработан.

**Научная новизна полученных результатов.** Научная новизна диссертационной работы Тапилиновой С.В. состоит в том, что ею установлено наличие  $M_3$ -холинорецепторов во всех отделах сердца мыши и крысы. Автором выявлено влияние  $M_3$ -холинорецепторов на длительность потенциала действия рабочих и атипичных кардиомиоцитов. Впервые показано, что активация третьего подтипа мускариновых холинорецепторов уменьшает длительность потенциала действия рабочих кардиомиоцитов и удлиняет медленную диастолическую деполяризацию кардиомиоцитов синоатриального узла. Тапилиновой С.В. выявлены внутриклеточные сигнальные каскады запускаемые при активации  $M_3$ -холинорецепторов, а именно, активация фосфоинозитидного пути и протенкиназы С, а также снижение амплитуды  $I_{Ca}$  тока L-типа в кардиомиоцитах предсердий. Полученные результаты расширяют представления о холинергических механизмах вегетативной регуляции функций миокарда мыши и крысы в различные периоды постнатального онтогенеза. Полученные новые результаты исследования свидетельствуют об изменении уровня экспрессии  $M_3$ -холинорецепторов в ходе постнатального онтогенеза. Автором выявлено, что избирательная стимуляция третьего подтипа мускариновых холинорецепторов не оказывает влияния на длительность ПД трехнедельных крысят. Показано, что вклад  $M_3$ -ХР в реализацию холинергических эффектов в миокарде желудочков новорожденных животных значительно выше, чем у взрослых.

**Оценка объема, структуры и содержания работы.** Диссертация изложена на 168 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы. Работа иллюстрирована 67 рисунками и 7 таблицами. Список цитируемой литературы включает 252 наименования.

**Обзор литературы** составляет 40 страниц, написан хорошим научным языком. В нем приведены данные о вегетативной иннервации сердца, мускариновых рецепторах и

реализации холинергических эффектов в сердце, об участии мускариновых холинорецепторов в генезе патологических ситуаций. Также представлены результаты исследования холинергической регуляции в развивающемся сердце. Данные литературы обобщены диссертантом с критической точки зрения, что свидетельствует о хорошем знании современной литературы по данному вопросу.

Глава, с описанием **материалов и методов исследований**, занимает 14 страниц и дает полное представление об объекте и применявшихся методах исследования. Для решения поставленных задач в работе использовалось большое количество подходов, в том числе, метод внутриклеточной регистрации электрической активности и регистрация ионных токов методом patch-clamp. Для определения наличия и локализации подтипов мускариновых холинорецепторов в различных отделах сердца применялась методика иммуногистохимического окрашивания. Для оценки экспрессии генов M-холинорецепторов в различных отделах сердца был использован метод полимеразной цепной реакции в реальном времени. В работе исследованы разные возрастные группы животных, начиная с новорожденных крысят, исследования на которых требуют особых умений от исследователя.

**Результаты собственных исследований** изложены на 73 страницах, обсуждены с учетом современного состояния исследований в данной области физиологии. Приведенные в тексте таблицы и рисунки придают диссертационной работе законченность, усиливают её информативность. В данной главе описываются результаты исследований, доказывающие наличие и функциональное значение M<sub>3</sub>-холинорецепторов в различных отделах сердца крысы и мыши. Показаны механизмы, опосредующие эффекты избирательной стимуляции M<sub>3</sub>-холинорецепторов сердца. Выявлено, что активация M<sub>3</sub>-холинорецепторов в значительной степени связана с фосфоинозитольным каскадом внутриклеточной сигнализации и не связана со специфическими IP<sub>3</sub>-рецепторами мембраны СПР. Весьма оригинальными являются результаты экспериментов по определению функциональной активности M<sub>3</sub>-холинорецепторов сердца крыс, находящихся на разных стадиях постнатального развития. При сравнении эффектов избирательной стимуляции M<sub>3</sub>-холинорецепторов в миокарде предсердий выявлено, что эффекты пилокарпина на фоне метоктрамина у новорожденных и трехнедельных крысят выражены слабее, чем у взрослых животных. Автором исследования показано, что эффект избирательной стимуляции M<sub>3</sub>-холинорецепторов в миокарде желудочков у новорожденных крысят выражен сильнее, чем у взрослых животных, при этом, у трехнедельных крысят при стимуляции M<sub>3</sub>-ХР уменьшения длительности потенциала действия не наблюдается вовсе.

В главе **«Заключение»** проведен анализ полученных результатов. В данном разделе обобщены уже имеющиеся факты по данной проблеме и интерпретация результатов собственных исследований.

**Выводы**, сделанные автором работы ясно и корректно отражают наиболее значимые результаты, полученные в ходе проведенных исследований.

По результатам работы опубликовано 10 научных работ, в том числе 5, в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией. Кроме того, материалы исследования доложены на российских и международных конференциях.

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации, в нем изложены цель, задачи и актуальность исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и научно-практическая значимость работы, изложены наиболее значимые результаты работы.

#### **Вопросы и замечания:**

Принципиальных замечаний по работе нет. Отдельные неудачные выражения и некоторые опечатки ни в коем случае не умаляют достоинства работы. В качестве пожелания, хотелось бы посоветовать автору, обратить большее внимание на результаты, полученные на трехнедельных крысятах. На мой взгляд, они являются наиболее интересными и неоднозначными и требуют тщательного анализа.

В целом диссертация производит впечатление глубокого исследования выполненного на актуальную тему, и заслуживает высокой оценки. Благодаря разнообразию полученных новых данных, работа неизбежно вызывает некоторые вопросы:

1. Как вы интерпретируете противоречивые эффекты ингибитора PLC – неомицина?
2. Чем Вы можете объяснить отсутствие функциональных ответов на стимуляцию M<sub>3</sub>-холинорецепторов у трехнедельных крысят, при достаточно высоком уровне экспрессии M<sub>3</sub>-XP у животных данного возраста? Можно ли утверждать, что функциональный ответ и уровень экспрессии рецепторов не взаимосвязаны? Какой показатель может выступать в качестве количественного «маркера» функциональной активности рецептора?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Тапилиной Светланы Владимировны на тему: «Участие мускариновых рецепторов третьего типа в опосредовании холинергической регуляции сердца млекопитающих», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной проблемы – выявление роли М3-холинорецепторов в холинергической регуляции электрической активности миокарда млекопитающих на различных стадиях постнатального онтогенеза.

По методическому уровню, новизне и научно-практической значимости результатов исследования диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Тапилина Светлана Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01- физиология

Официальный оппонент  
кандидат биологических наук,  
доцент кафедры анатомии,  
физиологии и охраны здоровья человека  
ФГАОУ ВПО «Казанский  
федеральный университет»,

Зиятдинова Нафиса Ильгизовна

Почтовый адрес:  
420008, Россия, РТ, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18, ФГАОУ ВПО «Казанский  
федеральный университет»

тел: +7 (843) 292-92-66  
e-mail: nafisaz@mail.ru



Зав. шр. Зиятдинова

## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Тапилиной Светланы Владимировны на тему: «Участие мускариновых рецепторов третьего типа в опосредовании холинергической регуляции сердца млекопитающих», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01-физиология

№ п/п	Ф.И.О.	Гражданство	Ученая степень, звание, специальность	Место основной работы, должность	Работы по профилю
1	Зиятдинова Нафиса Ильгизовна	РФ	Кандидат биологических наук, Доцент, 03.03.01-Физиология	Кафедра анатомии, физиологии и охраны здоровья человека ФГАОУ ВПО «Казанский федеральный университет», доцент тел: (843)2929266 e-mail: nafisaz@mail.ru	<p>1. Зефирова Т.Л. Влияние селективной блокады подтипов <math>\alpha_2</math>-адренорецепторов на сердечно-сосудистую систему крыс / Т.Л.Зефирова, Л.И.Хисамиева, Н.И.Зиятдинова, А.Л.Зефирова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158. – № 10. – С. 406-408.</p> <p>2. Зиятдинова Н.И. Особенности влияния блокады <math>M_1</math>-, <math>M_2</math>- и <math>M_3</math>-холинорецепторов на хронотропную функцию сердца крыс в неонатальном периоде / Н.И. Зиятдинова, А.М. Сергеева, Р.Е. Дементьева, Т.Л. Зефирова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154. – № 7. – С. 4-6.</p> <p>3. Зиятдинова Н.И. Блокада разных подтипов <math>\alpha_1</math>-адренорецепторов оказывает противоположный эффект на хронотропию сердца новорожденных крысят / Н.И. Зиятдинова, Р.Е. Дементьева, Л.И. Фасхутдинов, Т.Л. Зефирова // Бюллетень</p>



## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертационную работу  
Тапилиной Светланы Владимировны  
**«Участие мускариновых рецепторов третьего типа в опосредовании  
холинергической регуляции сердца млекопитающих»**,  
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по  
специальности 03.03.01 – физиология

### **Актуальность диссертационного исследования**

Диссертационная работа С.В.Тапилиной «Участие мускариновых рецепторов третьего типа в опосредовании холинергической регуляции сердца млекопитающих» направлена на решение актуальной задачи по изучению холинергической регуляции деятельности сердца. Известно, что холинергический контроль функции органов осуществляется через мускариновые холинорецепторы, из которых рецепторы третьего типа (M3) являются одними из самых распространенных за пределами ЦНС. Также хорошо известно, что парасимпатические влияния на сердце опосредуются главным образом рецепторами второго (M2) типа, в то время как роль M3-рецепторов в миокарде изучена слабо. Неоднородность сигнальных путей как в целом организме, так и в отдельно взятом органе (сердце) расширяет норму реакции и способствует более совершенной адаптации организма. В связи с этим очень важно получить информацию о физиологических эффектах миокардиальных M3-рецепторов. Несмотря на то, что данная проблема привлекала внимание исследователей, имеющиеся на сегодняшний день сведения в значительной степени фрагментарны и не позволяют составить целостное представление о функциональной роли сердечных M3-рецепторов, в частности, их электрофизиологических эффектах. Функциональные особенности сердца претерпевают значительные возрастные изменения, в частности, в период раннего постнатального онтогенеза, параллельно изменяется и парасимпатическая регуляция миокарда. В числе прочих изменений, можно ожидать, что с возрастом будет перестраиваться рецепторный аппарат и роль M3-холинорецепторов будет неодинаковой у животных разного возраста. Вышеперечисленные факты свидетельствуют о несомненной актуальности исследования С.В.Тапилиной.

### **Общая характеристика работы**

Работа С.В.Тапилиной выполнена на кафедре физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». Диссертация изложена на 168 машинописных страницах, включает в себя введение, главы, посвященные обзору литературы, методике



исследования, описанию и обсуждению результатов; заключение, выводы, список литературы из 252 главным образом англоязычных источников. Основные результаты диссертации изложены в четырех статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, три из которых на сегодняшний день проиндексированы в базе данных "Web of Science" (две статьи в журналах с импакт-фактором более 3; всего семь цитирований, H-индекс 1), основные положения апробированы на крупных международных и всероссийских научных конференциях.

Текст написан стилистически ясно, понятным языком, работа богато иллюстрирована (67 рисунков и 7 таблиц). Удачно приведены преамбулы к основным разделам, существенно облегчающие понимание работы. Работа построена несколько непривычно (по крайней мере, для данного оппонента, – результаты и их обсуждение не разделены), однако выбор такой структуры представляется оправданным, иная подача материала, вероятно, затруднила бы его восприятие.

#### **Новизна исследования**

С.В.Тапилина для изучения физиологических эффектов М3-холинорецепторов в миокарде использовала самые современные подходы. Ею были исследованы трансмембранные потенциалы кардиомиоцитов, изучены некоторые, лежащие в их основе ионные токи методом patch-clamp в конфигурации whole-cell, определено пространственное распределение рецепторов в сердце методом иммуногистохимии, молекулярно-биологическими методами исследованы уровни экспрессии генов мускариновых рецепторов. Использование современных методов позволило установить наличие и описать функциональную активность М3-рецепторов в предсердиях и желудочках крыс и мышей, а также в синоатриальной области мышей. Автору удалось дать количественную характеристику М2 и М3 холинорецепторов. В частности, показано, что доля М3-рецепторов в желудочках больше, чем в предсердиях. Важно, что электрофизиологические данные соответствуют результатам молекулярно-биологических исследований.

Автором установлено, что наиболее вероятной электрофизиологической мишенью М3-опосредованного сигнального пути в предсердном миокарде является кальциевый ток L-типа. Уменьшение этого тока через фосфоинозитидный путь ведет к укорочению потенциалов действия. Таким образом, проявляется сопряжение М3-рецепторов с регуляцией кальциевого гомеостаза, важнейшего параметра с точки зрения регуляции сократимости сердца, развития сердечной недостаточности и аритмогенеза. Также убедительно продемонстрировано, что в желудочках новорожденных крысят М3-

холинорецепторы играют существенно большую роль по сравнению со взрослыми животными.

Таким образом, считаю, что наиболее важным новым достижением автора является то, что в рамках единого исследования описаны электрофизиологические эффекты стимуляции МЗ-холинорецепторов, установлены опосредующие их конкретные звенья внутриклеточных сигнальных путей (фосфолипаза С → протеинкиназа С), оценено распределение рецепторов и сравнительная величина эффектов их стимуляции в разных областях сердца у животных разного возраста.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Теоретическая значимость работы заключается, прежде всего, в том, что, как упоминалось выше, дана характеристика полного холинергического сигнального пути, начиная от МЗ-рецепторов на сарколемме через внутриклеточный каскад реакций к кальциевому току и особенностям потенциалов действия.

Работа носит явно выраженный фундаментальный характер, тем не менее, позволю себе привести некоторые потенциальные направления практического использования результатов работы.

Во-первых, для создания новых средств лечения заболеваний сердца необходим поиск потенциальных точек приложения для лекарственных препаратов. Особенно важно иметь информацию о таких фармакотерапевтических мишенях, которые неоднородно распределены в миокарде. Действуя на такие точки, например, рецепторы, можно специфически влиять на отдельные области миокарда, не затрагивая другие. Такой подход придает терапии гибкость, повышающую эффективность и безопасность лечения. С.В.Тапилина показала, что доля МЗ-холинорецепторов больше в желудочках, чем в предсердиях. Эти данные могут быть полезны для разработки методов парасимпатической стимуляции миокарда желудочков.

Во-вторых, при развитии хронической сердечной недостаточности в кардиомиоцитах наблюдается так называемый «возврат к фетальному фенотипу», когда происходит экспрессия белков, характерная для пренатального онтогенеза или периода новорожденности. С.В.Тапилина обнаружила, что в желудочках новорожденных животных эффекты стимуляции МЗ-холинорецепторов выражены больше, чем у взрослых. Можно ожидать, что подобное усиление действия МЗ-рецепторов возможно и в миокарде желудочков у больных с синдромом сердечной недостаточности, что может дать дополнительную возможность воздействовать на пораженный миокард. Считаю, что такое предположение заслуживает проверки.

В третьих, в настоящее время развиваются методы лечения сердца, основанные на программированной электростимуляции сердечных ветвей блуждающих нервов, которые имеют то преимущество, что могут передать сигнал в ишемизированный миокард, куда невозможно доставить лекарство по кровеносным сосудам. В этом отношении характеристика холинергических сигнальных путей в миокарде желудочков, сделанная в настоящей работе, очень полезна.

В четвертых, материалы работы могут быть использованы для обучения студентов по специальностям медико-биологического профиля.

### **Обоснованность положений диссертации**

В диссертационном исследовании С.В.Тапилиной используются современные методы. Все использованные методики подробно описаны в соответствующем разделе рукописи. Результаты, полученные разными методиками согласуются друг с другом (например, электрофизиологические данные о степени укорочения потенциалов действия соответствуют данным об экспрессии мускариновых рецепторов в разных областях сердца). Важно, что автор понимает ограничения использованных методов. Этот аспект обсуждается по ходу описания результатов, этому также посвящен отдельный раздел работы. Убедительность положений диссертации подтверждается также тем, что на мышцах и крысах получены в целом однотипные результаты (включение в диссертацию данных, полученных на двух видах мышевидных грызунов мне представляется даже избыточным). Результаты исследования опубликованы в научной печати и апробированы на конференциях различного уровня. Особое значение имеют публикации в высокорейтинговых международных журналах. Выводы по работе корректны, основаны на полученных результатах. Текст не содержит двусмысленностей, все формулировки точны. Пониманию работы способствуют промежуточные выводы, которые делает автор по ходу изложения результатов.

### **Замечания по диссертации**

В целом диссертация С.В.Тапилиной производит впечатление очень качественного всестороннего исследования, и приведенные ниже замечания носят либо дискуссионный характер, либо проистекают из понятных и неизбежных ограничений, характерных для любой работы.

1. Возможно, в исследовании был сделан неоптимальный выбор препаратов миокарда. Не ясно, почему были использованы только правые отделы сердца. Кроме того, судя по описанию, использовались крупные фрагменты камер сердца, например, вся

свободная стенка правого желудочка. В таких условиях на результаты экспериментов неизбежно влияет возможная неоднородность распределения рецепторов в пределах камеры сердца. Принимая во внимание тот факт, что миокард и предсердий, и желудочков гетерогенен по многим показателям, можно ожидать, что и мускариновые рецепторы расположены в стенке сердца неравномерно.

2. В работе наблюдается некоторая избыточность. А) Выше уже упоминалось, что можно было бы ограничиться в рамках диссертации одним видом животных, это сделало бы изложение материала более ясным. Б) Не понятно, зачем в описание экспериментов включен пассаж о неомицине – ингибиторе фосфолипазы С. Результаты его применения не описываются, задачи использовать именно это вещество не стояло. Считаю, что этот фрагмент можно было бы легко исключить из текста. В) Не ясно, зачем нужно было изучать распределение коннексина Сх43? Вероятно, автор проверяла определенную гипотезу, связанную с закономерностями распределения холинорецепторов, однако эта гипотеза в явном виде не сформулирована (цель, задачи, положения, выносимые на защиту, выводы).

3. Автор считает, что поскольку нельзя доказать нормальность распределения данных внутри выборок, следует использовать непараметрические критерии проверки статистических гипотез (логично). В то же время на рисунках данные приведены в виде (надо понимать) среднее  $\pm$  стандартное отклонение или ошибка средней (не указано). Таким образом приводятся данные для *нормально* распределенных совокупностей. Следовало бы для описательной статистики использовать медиану и процентиля (например, 25-й и 75-й).

4. Для дискуссии хотелось бы предложить следующие два вопроса.

А) Можно ли приписать какое-либо функциональное (телеологическое) значение обнаруженным физиологическим эффектам стимуляции М3-холинорецепторов в миокарде желудочков, в частности укорочению потенциалов действия?

Б) Как можно объяснить тот факт, что действие М3-холинорецепторов на кальциевый ток было обнаружено в предсердном, но не желудочковом миокарде?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация С.В.Тапилиной в целом представляет собой законченную работу, завершающую важный этап по изучению закономерностей холинергической регуляции миокарда через М3-холинорецепторы. В диссертации на основании выполненных автором исследований детально разработана научная концепция внутриклеточной трансдукции сигнала, модулирующего электрофизиологические

свойства кардиомиоцитов. Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что раскрыта и изучена ранее неизвестная фундаментальная закономерность функционирования миокарда – холинергический сигнальный путь, начиная от М3-рецепторов на сарколемме через внутриклеточный каскад реакций к кальциевому току и особенностям потенциалов действия. Практическое значение полученных соискателем результатов подтверждается тем, что результаты работы могут использоваться для создания новых средств лечения заболеваний сердца, а также в учебном процессе в вузах. Оценка достоверности данных выявила, что они получены современными методами, адекватными задачам работы, в исследовании с грамотным дизайном; результаты не противоречивы, согласуются с данными других авторов, прошли процедуру рецензирования и опубликованы в периодических изданиях с высоким импакт-фактором.

Завершая рассмотрение диссертации Тапилиной Светланы Владимировны «Участие мускариновых рецепторов третьего типа в опосредовании холинергической регуляции сердца млекопитающих», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология, можно заключить, что представленная диссертационная работа является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи имеющей существенное значение для физиологии сердца. Диссертация Тапилиной Светланы Владимировны полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Заведующий лабораторией  
физиологии сердца  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Института физиологии  
Коми научного центра  
Уральского отделения  
Российской академии наук,  
д.б.н. доцент



Подпись *Азаров Я. Э.*  
заверяю. *Я. Э. Азаров*  
Документовед Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки Института физиологии  
Коми научного центра Уральского отделения  
Российской академии наук  
*Азаров Я. Э.*  
« 05 » *марта* 20 15 г.

Я.Э.Азаров

## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по диссертации Тапилиной Светланы Владимировны на тему: «Участие мускариновых рецепторов третьего типа в опосредовании холинергической регуляции сердца млекопитающих», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01- физиология

№ п/п	ФИО	Гражданство	Ученая степень, звание, специальность	Место основной работы, должность	Работы по профилю диссертации
2	Азаров Ян Эрнестович	РФ	доктор биологических наук, доцент, 03.00.13 - физиология	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, заведующий лабораторией физиологии сердца, 167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50, тел. +78212243495, e-mail: j.azarov@gmail.com	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sedova K, Bernikova O, Azarov J, Shmakov D, Vityazev V, Kharin S. Effects of Echinochrome on Ventricular Repolarization in Acute Ischemia. J Electrocardiol Published Online: January 07, 2015 DOI: <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2015.01.003">http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2015.01.003</a></li> <li>2. Ovechkin A.O., Vaykshnorayte M.A., Sedova K.A., Shmakov D.N., Shumikhin K.V., Medvedeva S.Y., Danilova I.G., Azarov J.E. Esmolol abolishes repolarization gradients in diabetic rabbit hearts// Exp. Clin. Cardiol. 2014. 20(8) P. 3780-3793.</li> <li>3. Ovechkin AO, Vaykshnorayte MA, Sedova K, Shumikhin KV, Arteyeva NV, Azarov JE. Functional role of myocardial electrical remodeling in diabetic rabbits. Can J Physiol Pharmacol. 2014 Dec 22:1-8. [Epub ahead of print]</li> <li>4. Vaykshnorayte MA, Ovechkin AO, Azarov JE. The effect of diabetes mellitus on the ventricular epicardial activation and repolarization in mice. Physiol Res. 2012 Sep 17;61(4):363-70.</li> <li>5. Sedova KA, Goshka SL, Vityazev VA, Shmakov DN, Azarov JE. Load-induced changes in ventricular repolarization: evidence of autonomic modulation. Can J Physiol Pharmacol. 2011 Dec;89(12):935-44. doi: 10.1139/y11-098.</li> <li>6. Vaykshnorayte MA, Tsvetkova AS, Azarov JE. Epicardial activation-to-repolarization coupling differs in the local areas and on the entire ventricular surface. J Electrocardiol. 2011 Mar-Apr;44(2):131-7. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.11.007.</li> <li>7. Vaykshnorayte MA, Azarov JE, Tsvetkova AS, Vityazev VA, Ovechkin AO, Shmakov DN. The contribution of ventricular apicobasal and transmural repolarization patterns to the development of the T wave body surface potentials in frogs (<i>Rana temporaria</i>) and pike (<i>Esox lucius</i>). Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2011 May;159(1):39-45. doi: 10.1016/j.cbpa.2011.01.016.</li> </ol>



Ученый секретарь  
учреждения \_\_\_\_\_

/Е.А.Пшунетлева/

05.03.2015