

Отзыв

на автореферат диссертации Абрамочкина Дениса Валерьевича «Секреция ацетилхолина в сердце и механизмы холинергической регуляции миокарда», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук, по специальности 03.03.01 – физиология

Основной причиной смертности населения являются заболевания сердечно-сосудистой системы, поэтому исследованию механизмов регуляции сердечной деятельности, в частности рецепторному звену уделяется достаточно пристальное внимание. В современной литературе имеется достаточное количество данных об адренергических механизмах регуляции сердечной деятельности. Однако особенности холинергического управления сердечной деятельности остаются менее исследованными. Поэтому диссертационное исследование Д.В.Абрамочкина, посвященное выявлению новых механизмов секреции ацетилхолина в миокарде и его воздействию на кардиомиоциты, а также возрастные особенности холинергической регуляции миокарда, безусловно является актуальным.

В ходе диссертационного исследования было не только впервые доказано неквантовое выделение ацетилхолина из терминалей постганглионарных парасимпатических волокон у позвоночных, но и установлены механизмы регуляции этого крайне интересного и малоисследованного явления. Особое внимание в работе уделено исследованию физиологических механизмов стимуляции М3 рецепторов в сердце. При этом также впервые продемонстрирована и экспрессия генов М2 и М3 рецепторов. Важными являются новые данные о возрастных особенностях холинергической регуляции сердца. Впервые показано неквантовое выделение ацетилхолина в миокарде в пренатальном периоде, а также уменьшение экспрессии М3 рецепторов в онтогенезе.

Достоверность результатов исследования обеспечена репрезентативностью выборки и качественной математико-статистической обработкой полученных данных. Выводы логично вытекают из содержания работы и соответствуют поставленным задачам. Материалы диссертации отражены в 21 статье в авторитетных рецензируемых журналах, из которых 11 – в международных изданиях на английском языке. Замечаний по работе нет.

Таким образом, диссертация Абрамочкина Дениса Валерьевича «Секреция ацетилхолина в сердце и механизмы холинергической регуляции миокарда» является

законченной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области физиологии сердечно-сосудистой системы. Судя по автореферату, работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Маслюков Петр Михайлович
доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой нормальной физиологии
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования
"Ярославский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Сведения об организации:

Адрес: 150000 Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

Телефон: +7(4852) 30-56-41 (приемная ректора)

Факс: +7(4852) 72-91-42

Электронная почта: rector@yuma.ac.ru

Сведения о рецензенте, написавшем отзыв:

Маслюков Петр Михайлович -

Тел. +7(4852)305763, E-mail: mpm@yuma.ac.ru



13.09.2016

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Д.В. Абрамочкина
«Секреция ацетилхолина в сердце и механизмы холинергической регуляции
миокарда»,
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 03.03.01 – физиология**

Исследование молекулярных механизмов регуляции работы сердца на протяжении многих лет остается одним из приоритетных направлений в физиологической науке, что во многом обусловлено большой значимостью проблемы распространения сердечно-сосудистых заболеваний и поиском методов их терапии. При этом, несмотря на значительные усилия, прилагаемые исследователями всего мира, ряд аспектов регуляции деятельности сердца (включая механизмы нейрогуморальной регуляции с участием ацетилхолина) до сих пор остаются невыясненными. В этой связи, диссертационная работа Д.В. Абрамочкина, посвященная изучению механизмов выделения ацетилхолина из окончаний блуждающего нерва и его рецепции в миокарде, представляется весьма актуальной, а полученные результаты имеют несомненную значимость для современной физиологии и медицины.

Работа выполнена на изолированных препаратах сердца кролика, крысы, мыши, лягушки, трески и кардиомиоцитах с использованием методов электрофизиологии, иммуногистохимии, молекулярной генетики, конфокальной микроскопии и фармакологического анализа с применением высокоселективных химических соединений. Необходимо отметить, что вся работа проведена на оборудовании экспертного класса с соблюдением жестких требований к протоколам экспериментов. Получен большой массив экспериментальных данных, подвергнутых статистическому анализу с использованием современных компьютерных программ. Всё это позволило автору успешно решить все поставленные задачи, сформулировать корректные заключения и выводы.

В ходе выполнения данного исследования автору удалось получить целый ряд экспериментальных данных, значительно дополняющих настоящие представления о механизмах холинергической регуляции миокарда. Так, впервые показано, что у высших и низших позвоночных ацетилхолин из интрамуральных парасимпатических волокон способен выделяться в некантовой форме. Доказано, что данный вид нейросекреции появляется в процессе онтогенеза раньше процесса кантового выделения и наличествует, наряду с последним, на протяжении всей жизни организма и регулируется эндогенными сигнальными молекулами (в частности, норадреналином и оксидом азота). Автором также впервые доказана экспрессия мускариновых холинорецепторов M3 подтипа в миокарде и

продемонстрирована их роль в опосредовании действия ацетилхолина на сердечную мышцу. Вскрыт молекулярный механизм передачи внутриклеточного сигнала, запускаемый при активации G белка, ассоциированного с M3 рецепторами.

Автореферат (несмотря на несколько досадных опечаток: например, с.23, строка 24; с. 28, строка 18) написан хорошим, понятным научным языком. Все значимые результаты работы представлены в тексте автореферата и прекрасно проиллюстрированы цветными рисунками. Работа завершается десятью лаконичными выводами, вытекающими из экспериментальных результатов.

При прочтении автореферата возникли 3 вопроса дискуссионного характера:

1. В работе измеряли длительность потенциала действия на уровне 50 и 90% реполяризации (ДПД₅₀ и ДПД₉₀). Чем обусловлена необходимость оценки 2 значений длительности? И в чем смысл приводить оба значения, если они практически всегда изменяются одинаково (параллельно)?
2. На рисунке 11 приведены данные, свидетельствующие о том, что нитропруссид натрия значительно снижает эффект параоксона на ДЦ, тогда как другой донор – SNAP (даже в более высокой концентрации) этим эффектом не обладает. Как это можно объяснить?
3. Поскольку основное количество данных при изучении эффектов «неквантового» ацетилхолина получено автором на препаратах с ингибированной АХЭ, то возникает вопрос о правомерности их переноса при анализе регуляторной роли ацетилхолина в миокарде с интактной АХЭ. Иначе говоря, какую функцию выполняет «неквантовый» ацетилхолин в сердце с активной ацетилхолинэстеразой?

Приведенные вопросы никоим образом не умаляют общей высокой оценки работы и тот факт, что результаты данного исследования нашли свое отражение в 11 зарубежных и 10 отечественных рецензируемых публикациях, в очередной раз подчеркивает высокую значимость полученных результатов для современной науки.

Отмечая актуальность, новизну, научно-практическую ценность и высокий методический уровень выполнения исследования, можно сделать следующее заключение: диссертация Абрамочкина Дениса Валерьевича «Секреция ацетилхолина в сердце и механизмы холинергической регуляции миокарда», выполненная на кафедре физиологии человека и животных биологического факультета Московского государственного

университета имени М.В. Ломоносова, является квалификационной научно-исследовательской работой, которая полностью отвечает требованиям ВАК Минобразования РФ, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842). Автор работы, Абрамочкин Денис Валерьевич, несомненно, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

Зав. лаборатории биофизики
синаптических процессов Казанского института
биохимии и биофизики РАН,
доктор медицинских наук, проф., академик РАН



Е.Е. Никольский

Старший научный сотрудник лаборатории биофизики
синаптических процессов Казанского института
биохимии и биофизики РАН,
кандидат биологических наук



А.И. Маломуж

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Казанский институт биохимии и биофизики
Казанского научного центра Российской
академии наук (КИББ КазНЦ РАН)
Адрес: ул. Лобачевского 2/31, 420111, г. Казань
Телефон: (843) 292-73-47; факс: (843) 292-73-47
Адрес электронной почты: kibmail@mail.knc.ru

21 сентября 2016 г.



Подписи Е.Е. Никольского, А.И. Маломужа заверены.
Секретарь: Лаз (Халимбаева В.И.)

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Абрамочкина Дениса Валерьевича «Секреция ацетилхолина в сердце и механизмы холинергической регуляции миокарда», представленной на соискание степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Исследование механизмов регуляции деятельности сердца составляет одну из важнейших проблем современной физиологии, имеющую фундаментальное и прикладное значение. Особое место принадлежит изучению нейрохимических механизмов, обеспечивающих регуляцию сердечной деятельности. Значимую роль в этом играет вегетативная нервная система. Известно, что усиление или торможение деятельности сердца при возбуждении экстракардиальной нервной системы осуществляется с помощью двух типов конечных эфферентных нейронов - холинергических и адренергических, обеспечивающих противоположные влияния на сердце. Среди всех имеющихся механизмов регуляции парасимпатическая является одной из наиболее сложно организованных. Основным, но не единственным, компонентом сигнального пути парасимпатической нервной системы выступает ацетилхолин. Несмотря на многочисленные исследования, сохраняется ряд вопросов, касающихся механизмов секреции ацетилхолина в миокарде и его участию в регуляции деятельности сердца. Исследованию холинергической регуляции миокарда, а также особенностям секреции ацетилхолина в сердце посвящена диссертационная работа Абрамочкина Д.В.

Большой интерес представляет то, что в качестве объектов исследования в данной работе использованы препараты сердца холоднокровных и теплокровных животных. Это делает работу интересной также с точки зрения эволюционной и сравнительной физиологии. Диссертационная работа выполнена с применением биохимических, флуоресцентных и электрофизиологических методов. В данном исследовании Абрамочкину Д.В. удалось получить целый ряд интересных экспериментальных данных, которые дополняют наши представления о механизмах регуляции функционирования миокарда. Автором впервые показано, что ацетилхолин в сердце способен выделяться неквантовым образом и это свойственно как для высших, так и для низших позвоночных животных. Впервые доказана экспрессия М3-холинорецепторов в сердце и доказано их участие в эффектах ацетилхолина. В ряде экспериментов автором показано, что неквантовая секреция ацетилхолина может регулироваться при участии норадреналина и оксида азота. Также доказано, что данный вид секреции нейромедиатора в онтогенезе появляется раньше процесса квантового выделения и сохраняется в течение всей жизни. Показана роль G белка, ассоциированного с М3 рецепторами в молекулярных механизмах передачи внутриклеточного сигнала.

Отдельно стоит отметить, что вся работа выполнена при использовании адекватных методов при помощи современного оборудования соответствующим мировому уровню. Работа выполнена на большом количестве различных экспериментальных объектов, основной кластер которых приходится на теплокровных животных. Соблюдены требования к протоколам экспериментов. Для статистического анализа использованы современные компьютерные программы.

Автореферат написан понятным, лаконичным научным языком. Все основные результаты диссертации представлены в автореферате и проиллюстрированы цветными графиками и рисунками. Работа завершается выводами, которые полностью

соответствуют экспериментальным данным. Результаты данного исследования опубликованы в 10 отечественных и 11 зарубежных рецензируемых журналах, что подчеркивает высокую значимость полученных результатов для современной науки.

При ознакомлении с авторефератом возник вопрос: С чем связано отсутствие влияния SNAP на эффект параоксона на длительность цикла правого предсердия крысы (рис.11)? Также на рис.11 не представлены графические данные о влиянии ингибитора эндогенной продукции NO L-NAME (10^{-4} M) на эффекты параоксона, хотя в подписи к рисунку эти данные упоминаются.

Указанные замечания не умаляют значимости полученных результатов, которые существенно меняют устоявшиеся представления о механизмах холинергической регуляции миокарда. Автором предложен принципиально новый способ выделения АХ в миокарде, а также новый механизм модуляции электрической активности, связанный с ингибированием кальциевого тока L-типа посредством активации МЗ-холинорецепторов.

Диссертация Абрамочкина Дениса Валерьевича «Секреция ацетилхолина в сердце и механизмы холинергической регуляции миокарда», выполненная на кафедре физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Данная диссертация является законченной научно-исследовательской работой, подытоживающей многолетний труд автора, которая полностью соответствует требованиям ВАК Министерства образования РФ, к докторским диссертациям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842. Соискатель, Абрамочкин Денис Валерьевич, несомненно, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

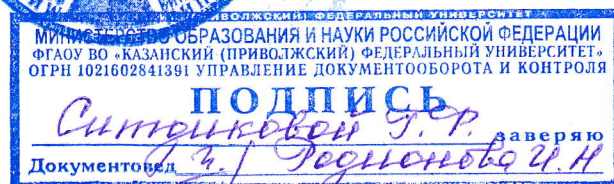
Заведующий кафедрой физиологии человека и животных
Института фундаментальной медицины и биологии
Федерального государственного автономного
Образовательного учреждения
Высшего образования «Казанский
(Приволжский) федеральный университет»,
Доктор биологических наук, профессор
Адрес: 420008 Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
Тел. (843)2337844

E-mail: Guzel.Sitdikova@kpfu.ru

«29» сентября

2016г.

Ситдикова Г.Ф.



Отзыв

на автореферат диссертации Д.В.Абрамочкина «Секреция ацетилхолина в сердце и механизмы холинэргической регуляции миокарда», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Главным достижением рецензируемой работы являются убедительные доказательства наличия в парасимпатических нервах сердца некантового способа выделения ацетилхолина, т.е. медиатор парасимпатических нервов сердца может выделяться без импульсной активности в соответствующих нервных волокнах. Ранее подобный способ выделения ацетилхолина был обнаружен Кацем и Миледи в нервно-мышечном синапсе скелетной мышцы. Явление, описанное Абрамочкиным Д.В., является фундаментально новым для сердца фактом, который открывает дополнительные возможности для более глубокого понимания нервной регуляции сердца в норме и патологии, а также позволяет вести поиск новых специфических кардиотропных фармакологических веществ и создавать оригинальные лекарственные препараты.

Особенно важно подчеркнуть, что некантовый способ выделения ацетилхолина, как показали опыты автора, может подавляться норадреналином и оксидом азота, что свидетельствует о том, что обнаруженный способ выделения ацетилхолина в сердце является регулируемым процессом.

В определенные периоды эмбрионального и постнатального развития в реализации действия некантового выделившегося ацетилхолина основную роль играют МЗ холинорецепторы. Следует особо отметить, что возможность регуляции катехоламинами некантового выделения ацетилхолина является новым аспектом взаимодействия холинэргической и адренергической регуляции сердца.

Не ставя перед собой задачи перечислять все результаты, полученные в ходе данного исследования, считаю необходимым отметить высокий методический уровень исследования и исключительно тщательную обработку полученных результатов, их яркое представление, ясность и точность изложения материала.

Результаты работы опубликованы в 21 статье на русском и английском языках в журналах, имеющих высокий рейтинг, и доложены на 7 отечественных и международных конференциях и симпозиумах. Принципиальных замечаний по данной работе у рецензента нет.

Данная работа соответствует всем требованиям предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Абрамочкин Денис Валериевич заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности физиология.

Лауреат Гос. Премий СССР, Гос. Премии РФ

Академик РАН, руководитель лаборатории Электрофизиологии сердца ИЭК РКНПК РФ

до сентября 2016г.

 (Л.В.Розенштраух)



Подпись руки акад. Розенштрауха Л.В. заверяю



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Абрамочкина Дениса Валерьевича «Секреция ацетилхолина в сердце и механизмы холинергической регуляции миокарда», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Регуляция деятельности сердца ацетилхолином, безусловно, важная как в фундаментальном, так и клиническом аспекте проблема, особенно, учитывая данные последних лет о кардиопротектором эффекте стимуляции холинорецепторов. В работе Дениса Валерьевича впервые получены убедительные данные, указывающие на существование физиологически значимого некантового освобождения ацетилхолина в миокарде. Также обнаружены некоторые пути (в частности, зависимый от норадреналина и NO), способные модулировать это некантовое освобождение. Большое внимание в работе уделено описанию функционирования МЗ-холинорецепторов и зависимой от них сигнализации в рабочем миокарде и клетках водителя ритма. Работа полно опубликована в ведущих профильных журналах, рекомендованных ВАК, и доложена на международных конференциях. Использованы современные и адекватные методы, статистическая обработка проведена корректно. При ознакомлении с авторефератом возникает несколько вопросов. 1) Учитывалась ли возможность не нейрональной секреции ацетилхолина кардиомиоцитами? 2) Поскольку способность везамикола ингибировать транспортер ацетилхолина (ВтАх) варьирует (в зависимости от фосфорилирования ВтАх протеинкиназой С, локального рН, энантиомера везамикола) использовались ли большие концентрации везамикола (например, 5-10 мкМ)? Так как в работе использовались фармакологические подходы, можно высказать пожелание в будущем проверить обнаруженные феномены с применением генетических моделей. Высказанные вопросы и пожелание несколько ни умаляют высокого уровня и значимости работы.

Оценка автореферата диссертационной работы Абрамочкина Д.В. «Секреция ацетилхолина в сердце и механизмы холинергической регуляции миокарда» говорит о том, что представленное исследование является целостным трудом, выполненным с применением современных методов и включающим ценные результаты. По своей актуальности, вкладу в науку, методическому уровню диссертационная работа Абрамочкина Д.В. полностью отвечает предъявляемым к докторским диссертациям требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842), а Абрамочкин Денис Валерьевич заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Доцент кафедры нормальной физиологии

Казанского государственного медицинского университета,

д.б.н.

Петров Алексей Михайлович



Подпись Петрова А.М.
удостоверяю.
Специалист по кадрам Сидорова
«7» 09 20 16 г.

дата 7 сентября
2016 г.

Контактные данные организации: тел. 8906-320-11-40, Петров Алексей Михайлович, fysio@rambler.ru, Казань, ул. Бутлерова д. 49, 420012, кафедра нормальной физиологии, ФГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет.

О Т З Ы В

**на автореферат диссертации Абрамочкина Дениса Валерьевича
"Секреция ацетилхолина в сердце и механизмы холинергической
регуляции миокарда", представленной на соискание ученой степени
доктора биологических наук в диссертационный совет Д 501.001.93 при
МГУ им. М.В. Ломоносова по специальности 03.03.01 – физиология**

Совершенствование научной основы медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых заболеваний является одной из важнейших задач современной медицины. Сложность, разнообразие, широкая распространенность этой патологии, высокий уровень инвалидизации и смертности населения постоянно диктуют необходимость углубленного изучения механизмов регуляции деятельности сердца с целью поиска новых и совершенствования традиционных подходов к решению данной проблемы. В последние годы внимание исследователей привлекает потенциальная возможность достижения кардиопротекторных эффектов посредством влияния на холинергические процессы в миокарде.

С этих позиций диссертационное исследование Д.В. Абрамочкина, целью которого явилось выявление новых механизмов секреции ацетилхолина (АХ) в миокарде и его воздействия на кардиомиоциты, а также сравнение реализации данных механизмов на различных стадиях онтогенеза, представляется весьма актуальным и вполне обоснованным.

Научная новизна представленной работы не вызывает сомнений. Автором впервые установлено наличие и описаны механизмы регуляции неквантовой секреции АХ в миокарде позвоночных. Впервые выявлены электрофизиологические эффекты при активации МЗ-холинорецепторов в миокарде крысы и мышцы и доказано участие фосфоинозитольного сигнального каскада в их реализации, а также продемонстрирована экспрессия гена МЗ-рецепторов в пейсмекерных клетках. Впервые показана ведущая роль ингибирования кальциевого тока L-типа в эффектах стимуляции МЗ-рецепторов. Впервые установлено наличие неквантовой секреции АХ в миокарде не только у взрослых крыс, но и на ранних стадиях онтогенеза.

Работа имеет несомненную научно-практическую ценность, так как полученные диссертантом данные о принципиально новом способе высвобождения АХ в миокарде и новом механизме модуляции электрической активности, связанном с ингибированием кальциевого тока L-типа посредством активации МЗ-холинорецепторов, существенно меняют устоявшиеся представления о механизмах холинергической регуляции миокарда и открывают возможность новых подходов к проблеме реализации естественных кардиопротекторных эффектов холинергической иннервации сердца в терапевтических целях за счет направленного синтеза новых лекарственных средств – селективных агонистов МЗ-рецепторов.

Достоверность результатов не вызывает сомнений, так как исследования выполнены на высоком методическом уровне с использованием достаточного количества лабораторных животных различного возраста.

Анализ результатов экспериментальных исследований позволил автору сформулировать четкие, обоснованные выводы. Избранные автором объекты и методы адекватны цели и задачам работы, вполне объективны.

О хорошей теоретической подготовке диссертанта свидетельствует указатель литературы, включающий 427 источников.

По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, она достаточно широко апробирована.

Таким образом, на основании автореферата можно сделать заключение, что по актуальности, научной новизне, методическому уровню, достоверности полученных результатов и однозначности выводов, а также научной и практической значимости диссертация Д.В. Абрамочкина "Секреция ацетилхолина в сердце и механизмы холинергической регуляции миокарда" полностью соответствует критериям п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней" (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

Зав. кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России
чл.-корр. РАН
профессор

П.А. Галенко-Ярошевский

26.09.2016 г.



Адрес: 350063, Российская федерация, Краснодарский край,
г. Краснодар, ул. Седина, 4. Кубанский государственный медицинский
университет, кафедра фармакологии.

Тел. (861) 262-34-99. E-mail: galenko.yarochesky@gmail.com

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Абрамочкина Дениса Валерьевича
«Секреция ацетилхолина в сердце и механизмы холинергической регуляции
миокарда», представленной на соискание ученой степени доктора
биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Диссертационная работа Дениса Валерьевича посвящена изучению неквантовой секреции ацетилхолина в миокарде позвоночных животных и механизмам регуляции сердечной деятельности, опосредованным мускариновыми М3-холинорецепторами.

Парасимпатическая регуляция чрезвычайно важна для поддержания надлежащей сердечной деятельности. Основным нейромедиатором постганглионарных парасимпатических нервных окончаний является ацетилхолин. Помимо классического пути высвобождения медиатора с помощью экзоцитоза синаптических везикул существует так называемая неквантовая секреция ацетилхолина. Это явление было обнаружено и изучено в нервно-мышечном синапсе скелетной мускулатуры. В настоящей работе впервые представлены данные, свидетельствующие о наличии неквантового выделения ацетилхолина окончаниями парасимпатических нейронов в миокарде позвоночных животных. Данный феномен экспериментально продемонстрирован как в сердце млекопитающих, у крысы и мыши, так и в сердцах амфибий и рыб. Автором исследованы механизм неквантовой секреции медиатора, опосредованный системой обратного захвата холина высокого сродства, а также адренергическая и NO-зависимая регуляция невезикулярного выделения ацетилхолина.

Приоритетными в представленной диссертационной работе являются новые сведения об экспрессии гена мускаринового М3-холинорецептора в сердце млекопитающих, ингибирование кальциевого тока L-типа при

избирательной стимуляции МЗ-рецепторов и участие фосфоинозитольного сигнального пути в передаче воздействий на МЗ-рецепторы.

Экспериментальные данные по секреции ацетилхолина, экспрессии МЗ-холинорецепторов и электрофизиологическим эффектам стимуляции этих рецепторов получены как на взрослых животных, так и на эмбрионах, новорожденных и животных трехнедельного возраста. Это позволило автору произвести анализ изменений холинергических механизмов регуляции сердца в течение ранних стадий онтогенеза.

Объем проведенных экспериментов достаточен для получения статистически достоверных результатов, сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам и целям. Представленные результаты исследования, без сомнения, имеют большое научное значение и важны для понимания как фундаментальных вопросов холинергической регуляции сердечной деятельности, так и в прикладном плане для поиска новых клеточных мишеней для лекарственных средств и для разработки терапевтических подходов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы научной работы апробированы на конференциях и конгрессах различного уровня и достаточно полно отражены в 21 статье и 7 тезисах.

При прочтении автореферата возникло замечание: в задачах исследования указано, что будет изучено действие АТФ на некантовую секрецию ацетилхолина, однако ни в результатах ни в выводах ничего о выполнении этой задачи не сказано. В порядке дискуссии хочу задать вопрос. Как автор может объяснить отсутствие эффектов стимуляции мускариновых МЗ-холинорецепторов на калиевые токи, полученных в работах Wang, на которые ссылается автор. Может ли это быть связано с различиями в экспрессии каналов у крысы и собаки?

Заключение.

Таким образом, основываясь на анализе автореферата, можно заключить, что по актуальности, новизне и объему проведенных исследований диссертация Абрамочкина Дениса Валерьевича на тему «Секреция ацетилхолина в сердце и механизмы холинергической регуляции миокарда», является научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям, выдвигаемым на соискание ученой степени доктора биологических наук, а автор заслуживает присвоения искомой степени по специальности 03.03.01 – физиология.

Старший научный сотрудник

Института Молекулярной Биологии и Генетики

ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

к.б.н.

Кар

Карпушев Алексей Валерьевич

23.09.2016

Нодошин

Ученый секретарь

д.м.н., профессор

АВ Карпушев



Недошивин Александр Олегович

Контактные данные организации: 8963-244-2231, Карпушев Алексей Валерьевич, akarpushev@yandex.ru, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, 197341, Институт Молекулярной Биологии и Генетики ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России