

Заключение диссертационного совета МГУ.015.7
по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

Решение диссертационного совета от «17» апреля 2023 г. №3

О присуждении Гайдукову Александру Евгеньевичу, гр. РФ, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Участие пресинаптических входов ионов кальция в механизмах регуляции квантовой секреции нейротрансммиттера» по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных принята к защите диссертационным советом 1 февраля 2023, протокол № 1.

Соискатель Гайдуков Александр Евгеньевич, 1975 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Механизмы действия нейропептидов аллатостатина и проктолина на активность моторных синапсов» защитил в 2004 году, в диссертационном совете Д 501.001.93 при МГУ имени М.В.Ломоносова (биологический факультет).

Соискатель работает ведущим научным сотрудником кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова.

Диссертация выполнена на кафедре физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова.

Научный консультант – доктор биологических наук, профессор Балежина Ольга Петровна, ФГОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

Официальные оппоненты:

Шаронова Ирина Николаевна, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр Неврологии, Институт мозга, Лаборатория функциональной синаптологии, ведущий научный сотрудник;

Ситдикова Гузель Фаритовна, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет", Институт фундаментальной медицины и биологии, кафедра физиологии человека и животных, заведующий кафедрой;

Малышев Алексей Юрьевич, доктор биологических наук, профессор Российской Академии Наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, директор института

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 105 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 45 работ, из них 18 статей (из них 17 в рецензируемых журналах, индексируемых аналитическими базами Web of Science и Scopus, и 1 - RSCI), опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ имени М.В. Ломоносова по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Список научных статей, опубликованных по теме диссертации в журналах SCOPUS, Web of Science (WOS), RSCI, а также в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.015.7, по специальности 1.5.5 - «физиология человека и животных»:

1. A.S. Miteva, **A.E. Gaydukov**, O.P. Balezina. Interaction between calcium chelators and the activity of P2X7 Receptors in mouse motor synapses // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – V. 21. – № 6 – P. 2034. (doi: 10.3390/ijms21062034, IF=4.556, WoS) (1.4/1.1)*
2. **A.E. Gaydukov**, P.O. Bogacheva, E.O. Tarasova, A.I. Molchanova, E.S. Pravdivceva, O.P. Balezina. Regulation of acetylcholine quantal release by coupled thrombin/BDNF signaling in mouse motor synapses // Cells. – 2019. – V. 8. – № 6 – P. 762. (doi: 10.3390/cells8070762 IF=4.366, WoS) (2.24/1.8)
3. **A.E. Gaydukov**, P.O. Bogacheva, O.P. Balezina. The participation of presynaptic alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in the inhibition of acetylcholine release during long-term activity of mouse motor synapses. Neurochemical Journal. – 2019. – V. 13. – № 1 – P. 20-27. (doi: 10.1134/S1819712419010082, IF=0.488, WoS) (1.1/0.9)
4. E.O. Tarasova, **A.E. Gaydukov**, O.P. Balezina. Calcineurin and its role in synaptic transmission. Biochemistry (Moscow). –2018. – V. 83. – № 6 – P. 674-689. (doi: 10.1134/S0006297918060056 IF=2.727, Scopus) (2.3/1.9)
5. A.S. Miteva, **A.E. Gaydukov**, V.I. Shestopalov, O.P. Balezina. Mechanism of P2X7 receptor-dependent enhancement of neuromuscular transmission in pannexin 1 knockout mice // Purinergic Signalling. – 2018. – V. 14. – № 4 – P. 459-469. (doi: 10.1007/s11302-018-9630-7 IF=4.130, Scopus) (1.5/1.2)
6. **A.E. Gaydukov**, O.P. Balezina. Ryanodine- and CaMKII-dependent release of endogenous CGRP induces an increase in acetylcholine quantal size in neuromuscular junctions of mice // Brain and Behavior. – 2018. – V. 8. – № 8 – P. e01058. (doi: 10.1002/brb3.1058 IF=2.091, WoS) (1.6/1.4)

7. О.П. Балезина, **А.Е. Гайдуков**. Пресинаптическая регуляция размера квантов медиатора // Успехи физиологических наук. – 2018. – V. 49. – № 2 – P. 20-44. (doi: 10.7868/S0301179818020029, IF(RINC)=0.509, Scopus) (3.08/2.6)
8. **A.E. Gaydukov**, O.P. Balezina. CaMKII is involved in the choline-induced downregulation of acetylcholine release in mouse motor synapses // *Acta Naturae*. – 2017. – V. 9. – № 4 – P. 110-113. (doi: 10.32607/2075851-2017-9-4-110-113 IF=1.36, WoS) (0.61/0.5)
9. A.S. Miteva, **A.E. Gaydukov**, V.I. Shestopalov, O.P. Balezina. The role of pannexin 1 in the purinergic regulation of synaptic transmission in mouse motor synapses // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. – 2017. – V. 11. – № 4 – P. 311-320. (doi: 10.1134/S1990747817040067 IF=0.134, WoS) (1.3/1.0)
10. A.E. Gaydukov, P.O. Bogacheva, O.P. Balezina. Calcitonin gene-related peptide increases acetylcholine quantal size in neuromuscular junctions of mice // *Neuroscience Letters*. – 2016. – V. 628. – P. 17-23. (doi: 10.1016/j.neulet.2016.06.014 IF= 2.274, WoS) (1.1/0.9)
11. E.O. Tarasova, **A.E. Gaydukov**, O.P. Balezina. Methods of activation and the role of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in the regulation of acetylcholine secretion in the motor synapses of mice // *Neurochemical Journal*. – 2015. – V. 9. – № 2. – P. 101-107. (doi: 10.1134/S1819712415020099 IF=0.419, WoS) (1/0.7)
12. E.O. Tarasova, A.S. Miteva, **A.E. Gaydukov**, O.P. Balezina. The role of adenosine receptors and L-type calcium channels in the regulation of the mediator secretion in mouse motor synapses // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. – 2015. – V. 9. – № 4 – P. 318-328. (doi: 10.1134/S1990747817040067 IF=0.134 WoS) (1.4/1)
13. **A.E. Gaydukov**, P.O. Bogacheva, E.O. Tarasova, O.P. Balezina. The mechanism of choline-mediated inhibition of acetylcholine release in mouse motor synapses // *Acta Naturae*. – 2014 – V. 6. – № 4 – P. 110-115. (doi: 10.32607/20758251-2014-6-4-110-115 IF=1.36 WoS) (0.91/0.6)
14. **A.E. Gaydukov**, E.O. Tarasova, O.P. Balezina. Calcium-dependent phosphatase calcineurin downregulates evoked neurotransmitter release in neuromuscular junctions of mice // *Neurochemical Journal*. – 2013. – V. 7. – № 1 – P. 29-33. (doi: 10.1134/S1819712413010030 IF=0.419 WoS) (0.76/0.5)
15. **A.E. Gaydukov**, A.A. Marchenkova, O.P. Balezina. Involvement of basal and calcium-activated protein kinase C in neurotransmitter secretion in mouse motor synapses // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2012. – V. 153. – № 6 – P. 820-823. (doi: 10.1007/s10517-012-1834-1 IF=0.804, Scopus) (0.72/0.5).
16. **A.E. Gaydukov**, A.A. Marchenkova, O.P. Balezina. Facilitation of neurotransmitter release in mouse motor synapses in different modes of protein kinase C activation // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2012 – V. 153. – № 4 – P. 415-418. (doi: 10.1007/s10517-012-1729-1 IF=0.804 Scopus) (0.7/0.5)

17. **A.E. Gaydukov**, S.N. Melnikova, O.P. Balezina. Facilitation of acetylcholine secretion in mouse motor synapses caused by calcium release from depots upon activation of L-type calcium channels // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2009 – V. 148. – № 2. – P. 163-166. (doi: 10.1007/s10517-009-0678-9 IF=0.804 Scopus) (0.8/0.6).
18. Е.О. Тарасова, **А.Е. Гайдуков**, О.П. Балежина. Участие пресинаптических аденозиновых рецепторов A2A-типа в модулировании секреции медиатора в нервно-мышечных синапсах мышцы. Современные проблемы науки и образования, 3: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13621>, 2014.

* - (Объем в условных печатных листах/вклад автора в условных печатных листах).

На диссертацию и автореферат поступило 14 дополнительных отзывов, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался высокой компетентностью в различных областях физиологии нервной системы: электрофизиологии синапсов, регуляции синаптической передачи, ионным и молекулярным механизмам нейрональной кальциевой сигнализации, что подтверждается наличием большого числа публикаций по электрофизиологической синаптической тематике в рецензируемых журналах из международных баз цитирования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований **решена важная научная проблема** выявления специфических пресинаптических Ca^{2+} -входов, их функционального сопряжения с определенными Ca^{2+} -зависимыми ферментами, канальными и другими белками в моторных нервных терминалях нервно-мышечных синапсов мышцы, места этих регуляторных контуров в управлении параметрами квантовой секреции при разных формах активности моторных синапсов.

В работе **доказано**, что 4 разных пресинаптических Ca^{2+} -входа не дублируют основной триггерный Ca^{2+} -вход, просто повышая внутритерминальную концентрацию ионов Ca^{2+} . Их задачей является создание локальных Ca^{2+} -сигналов, запускающих определенные сигнальные пути с участием Ca^{2+} -зависимых мишеней, способные разнонаправленно регулировать секрецию нейротрансмиттера (ацетилхолина).

Теоретическая значимость исследования состоит в формировании концепции, согласно которой каждый Ca^{2+} -вход играет свою сугубо индивидуальную роль в регуляции квантовой секреции нейротрансмиттера, включается лишь при определенных условиях,

использует специфический механизм и является частью дифференцированной адаптивной регуляции параметров квантовой секреции ацетилхолина в работающих моторных синапсах. Работа Гайдукова А.Е. существенно развивает и дополняет современные представления о механизмах Ca^{2+} -зависимой регуляции параметров секреции нейротрансмиттеров в химических синапсах.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики обусловлено тем, что работа расширяет представления о способах направленного регулирования синаптической передачи; полученные в работе данные важны и должны учитываться при разработке методов фармакологической коррекции работы моторных синапсов во время депрессии синаптической передачи или ее ослабления при патологиях различного генеза и двигательных расстройствах.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. В нервно-мышечных синапсах мышцы существует система разнонаправленной регуляции потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов L-типа, обеспечиваемая функционированием пресинаптических метаботропных рецепторов, ферментов и ионных каналов. В случае растормаживания L-типа Ca^{2+} -каналов (независимо от способа), их активность сопряжена с активацией P_H Р, выбросом депонированного Ca^{2+} и вовлечением Ca^{2+} -зависимых ферментов в усиление квантовой секреции АХ.
2. В моторных синапсах мышцы обязательно участие P_H Р и депонированного Ca^{2+} в СаМКII-опосредованном выбросе КГРП для дальнейшего потенцирования пептидом размера квантов АХ на пресинаптическом уровне.
3. В моторных синапсах мышцы присутствует конститутивная активность кальций-зависимой пресинаптической фосфатазы СаN. Эта активность направлена на подавление работы L-типа Ca^{2+} -каналов.
4. В ритмически активных моторных синапсах имеет место активация ионотропных P_2X_7 -рецепторов АТФ и вход ионов Ca^{2+} по каналам этих рецепторов. В условиях ослабления тормозных пресинаптических пуринаргических воздействий активация P_2X_7 -рецепторов может приводить к активации СаМКII и L-типа Ca^{2+} -каналов, потенцирующих квантовую секрецию АХ.
5. Утомление (депрессия) синаптической передачи в моторных синапсах при их длительной залповой активности – в значительной степени результат аутоингибирования квантовой секреции АХ с участием АХ/холина, пресинаптических $\alpha 7$ -нХР во взаимодействии с P_H Р, СаМКII и SK-каналами. Долговременная тетаническая депрессия синаптической передачи практически наполовину снижается путем избирательного ингибирования $\alpha 7$ -нХР, P_H Р или SK-каналов.

6. В моторных синапсах мышцы возможен запуск активности пресинаптической CaMKII и ее противоположно направленных (усиливающих либо подавляющих) воздействий на квантовую секрецию АХ, в зависимости от условий активации этой протеинкиназы со стороны трех разных источников поступления ионов Ca^{2+} в нервную терминаль.

На заседании 17 апреля 2023 года диссертационный совет МГУ.015.7 принял решение присудить **Гайдукову А.Е.** ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 16, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Заместитель председателя
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета

17 апреля 2023г.

А.В. Латанов

Б.А. Умарова

