# АНОТАЦІЯ

*Дрюк М.М.* Нейроактивні забруднювачі навколишнього середовища: мембрано-асоційовані механізми дії та шляхи подолання нейротоксичності. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія». – Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ, 2026.

Дисертаційна робота присвячена встановленню молекулярних механізмів гострої нейротоксичної дії іонів ртуті ($Hg^{2+}$) у пресинаптичних нервових закінченнях головного мозку щурів, дослідженню особливостей комбінованої дії $Hg^{2+}$ та вуглецевих частинок диму, а також оцінці перспективності різних наноматеріалів як потенційних адсорбентів/детоксикантів цього іону металу в біологічних системах.

Актуальність роботи зумовлена широким поширенням нейродегенеративних і неврологічних захворювань, розвиток яких пов'язують, зокрема, із забрудненням довкілля важкими металами та твердими частинками повітря. Особливу небезпеку становить ртуть, яка здатна накопичуватися в організмі та порушувати функціонування центральної нервової системи. Незважаючи на значний обсяг досліджень, молекулярні механізми нейротоксичної дії $Hg^{2+}$, особливо за умов комбінованого впливу з вуглецевими частинками диму, залишаються недостатньо вивченими. Перспективним напрямом є також пошук біосумісних наноматеріалів, здатних зв'язувати іони ртуті та зменшувати їх токсичний вплив на організм.

У ході виконання роботи встановлено, що $Hg^{2+}$ порушує функціонування глутаматергічної нейропередачі в нервових терміналях головного мозку щурів. Показано, що починаючи з концентрації 10 мкМ $Hg^{2+}$ знижує початкову швидкість транспорту та накопичення L-[$^{14}$C]глутамату синаптосомами, що супроводжується ексайтотоксичним підвищенням його

позаклітинного рівня. Встановлено, що це підвищення є наслідком пригнічення функціональної активності транспортерів глутамату, а не порушення цілісності плазматичної мембрани та посилення тонічного вивільнення нейромедіатора.

Вперше проведено порівняльне дослідження біосумісності та $Hg^{2+}$-адсорбувальних властивостей різних типів наноматеріалів у біологічній системі нервових терміналей. Встановлено, що лише вуглецеві точки, синтезовані з лимонної кислоти та сечовини, а також з зерен кави, є біосумісними та здатні послаблювати $Hg^{2+}$-індуковане ексайтотоксичне підвищення позасинаптосомального рівня L-[$^{14}$C]глутамату. Натомість вуглецеві точки, синтезовані з β-аланіну, а також наноалмази не виявили здатності адсорбувати $Hg^{2+}$ у досліджуваній біологічній системі. Розроблений методичний підхід може бути застосований для моніторингу здатності різних частинок/сполук мати ознаки адсорбування $Hg^{2+}$ в біологічних системах.

Встановлено, що мезопористі кремнеземні наночастинки, функціоналізовані SH-, $SO_3H$- та $NH_2$-групами, не проявляють ознак гострої нейротоксичності та характеризуються високою біосумісністю, однак не знижують нейротоксичної дії $Hg^{2+}$, що свідчить про відсутність їх адсорбувальної активності щодо цього металу. Отримані результати свідчать про перспективність використання таких наночастинок як носіїв біологічно активних речовин і лікарських засобів, які здатні усунути токсичну дію ртуті.

Вперше показано, що тверді вуглецеві частинки диму з деревини підвищують нестимульоване вивільнення L-[$^{14}$C]глутамату із синаптосом, а їх комбінована дія з $Hg^{2+}$ викликає нейротоксичний ефект щодо накопичення та вивільнення L-[$^{14}$C]глутамату і [$^{3}$H]ГАМК. Встановлено, що як $Hg^{2+}$, так і вуглецеві частинки диму з деревини окремо викликають деполяризацію плазматичної мембрани нервових терміналей, тоді як їх комбінований вплив не перевищує ефекту кожного чинника окремо. Аналогічний характер взаємодії виявлено і при дослідженні ацидифікації синаптичних везикул.

**Ключові слова:** нейротоксичність, ртуть ($Hg^{2+}$), важкі метали, тверді вуглецеві частинки диму, вуглецеві точки, мезопористі наночастинки діоксиду кремнію, наноматеріали, глутамат, синаптосоми, пресинаптичні нервові закінчення, нервова система, агрегометрія, тваринні моделі, біосумісність.

# ANNOTATION

*Driuk M.M.* Neuroactive environmental pollutants: membrane-associated mechanisms of action and ways to overcome neurotoxicity. Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation submitted for the degree of Doctor of Philosophy in Specialty 091 "Biology." – Palladin Institute of Biochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2026.

The PhD thesis is devoted to elucidating the molecular mechanisms of the acute neurotoxic effects of mercury ions ($Hg^{2+}$) in presynaptic nerve terminals of the rat brain, investigating the features of the combined action of $Hg^{2+}$ and carbonaceous smoke particles, as well as evaluating the potential of various nanomaterials as prospective adsorbents/detoxifying agents for this metal ion in biological systems.

The relevance of the study is determined by the widespread prevalence of neurodegenerative and neurological diseases, the development of which is associated, in particular, with environmental contamination by heavy metals and airborne particulate matter. Mercury is of particular concern because of its ability to accumulate in the body and disrupt the functioning of the central nervous system. Despite the considerable body of research, the molecular mechanisms underlying the neurotoxic effects of $Hg^{2+}$, particularly under conditions of combined exposure to carbonaceous smoke particles, remain insufficiently understood. Another promising research direction is the search for biocompatible nanomaterials capable of binding mercury ions and reducing their toxic effects on the organism.

During the course of the study, it was established that $Hg^{2+}$ disrupts glutamatergic neurotransmission in the nerve terminals of the rat brain. It was shown that, starting from a concentration of 10 μM, $Hg^{2+}$ decreases the initial rate of L-[$^{14}$C]glutamate transport and accumulation by synaptosomes, which is accompanied by an excitotoxic increase in its extracellular level. It was established that this increase results from the inhibition of the functional activity of glutamate

transporters rather than from impaired plasma membrane integrity or enhanced tonic neurotransmitter release.

For the first time, a comparative study of the biocompatibility and $Hg^{2+}$-adsorbing properties of different types of nanomaterials in the biological system of nerve terminals was performed. It was established that only carbon dots synthesized from citric acid and urea, as well as from coffee beans, are biocompatible and capable of attenuating the $Hg^{2+}$-induced excitotoxic increase in the extrasynaptosomal level of L-[$^{14}$C]glutamate. In contrast, carbon dots synthesized from β-alanine, as well as nanodiamonds, did not demonstrate the ability to adsorb $Hg^{2+}$ in the biological system under study. The developed methodological approach can be applied to monitor the ability of various particles/compounds to exhibit $Hg^{2+}$-adsorbing properties in biological systems.

It was established that mesoporous silica nanoparticles functionalized with SH-, $SO_3H$-, and $NH_2$-groups do not exhibit signs of acute neurotoxicity and are characterized by high biocompatibility; however, they do not reduce the neurotoxic effects of $Hg^{2+}$, indicating the absence of their adsorptive activity toward this metal. The obtained results demonstrate the potential of using such nanoparticles as carriers of biologically active substances and pharmaceutical agents capable of eliminating the toxic effects of mercury.

For the first time, it was shown that solid carbonaceous particles derived from wood smoke increase the unstimulated release of L-[$^{14}$C]glutamate from synaptosomes, and that their combined action with $Hg^{2+}$ exerts a neurotoxic effect on the accumulation and release of L-[$^{14}$C]glutamate and [$^{3}$H]GABA. It was established that both $Hg^{2+}$ and carbonaceous particles derived from wood smoke separately induce depolarization of the plasma membrane of nerve terminals, whereas their combined exposure does not exceed the effect of either factor alone. A similar pattern of interaction was also observed in the study of synaptic vesicle acidification.

**Keywords:** Neurotoxicity, mercury ($Hg^{2+}$), heavy metals, carbonaceous particulate matter, carbon dots, mesoporous silicon dioxide nanoparticles, nanomaterials, glutamate, synaptosomes, presynaptic nerve terminals, nervous system, aggregometry, animal models, biocompatibility.