

АНОТАЦІЯ

Марина ДУДАРЕНКО. Активний транспорт ГАМК у нервових терміналях головного мозку щурів за умов перинатальної гіпоксії та його модулювання антиепілептичними сполуками. – 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.

Дисертація присвячена комплексному вивченню системи активного транспорту ГАМК у нервових терміналях головного мозку щурів за умов моделі перинатальної гіпоксії та шляхам модулювання транспорту за допомогою антиепілептичних сполук.

Актуальність теми пов'язана з тим, що у світі спостерігається постійне зростання числа пацієнтів з нейрологічними та нейродегенеративними захворюваннями, і це становить глобальну і дотепер невирішену проблему сучасного суспільства. Детальне вивчення складного багатостадійного процесу нейротрансмісії є абсолютно необхідним як для розвитку фундаментальної нейробіології та визначення механізмів розвитку патологічних станів у нервовій системі, так і для терапевтичного модулювання нейрональної активності з метою подолання нейрологічних розладів.

Важливим завданням цієї роботи було дослідити транспортер-залежне накопичення та вивільнення ГАМК у нервових терміналях головного мозку щурів та проаналізувати ефективність дії антиепілептичних сполук на

ключові характеристики ГАМКергічної нейротрансмісії за умов норми та моделі перинатальної гіпоксії.

Під час виконання дисертаційної роботи були задіяні як класичні, так і новітні біохімічні та молекулярно-біологічні методи: виділення ізольованих нервових закінчень (синапсом) різних відділів головного мозку щурів (кори, гіпокампу і таламусу), які проводили згідно методу Котмана, що включає препаративну біохімію та ультрацентрифугування. Варто зазначити, що синапсами зберігають усі властивості та характеристики інтактних нервових закінчень. Визначення концентрації протеїну у синапсомах, мембранного потенціалу синапсом і стану ацидифікації синаптичних везикул здійснювалось за допомогою підходів спектрофлуориметрії. Початкова швидкість високоафінного накопичення [^3H]ГАМК синапсомами була досліджена за допомогою радіоізотопного методу із застосуванням міченої тритієм [^3H]ГАМК.

Проведені дослідження вперше показали, що швидкість акумуляції ГАМК синапсомами кори, гіпокампу і таламусу знижувалась з віком в обох групах тварин – як контрольних, так і щурів, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії. Перинатальна гіпоксія суттєво впливає на процес акумуляції позаклітинної ГАМК пресинаптичними терміналами, але вектори і механізми змін виявилися різними в різних структурах головного мозку – якщо у корі не спостерігалось ефекту гіпоксії, а у таламусі вона викликала деяке підвищення акумуляції ГАМК, то у гіпокампі цей процес значно уповільнювався. Це свідчить про порушення балансу гальмівних процесів між гіпокампом і корою внаслідок гіпоксії.

Для з'ясування впливу перинальної гіпоксії на конкретний тип транспортерів ГАМК було застосовано NO-711, високоселективний блокатор ГАМК-транспортерів типу 1 (GAT1), і β -аланін, субстратний інгібітор транспортерів ГАМК типу 3 (GAT3). Отже, вперше було продемонстровано, що здатність β -аланіну інгібувати накопичення ГАМК посилювалась у

нервових закінченнях гіпокампу і таламусу внаслідок перинатальної гіпоксії, в той час як ефективність NO-711 у нервових закінченнях таламусу знижувалась. Цілком вірогідно, що це є результатом зміни співвідношення активних транспортерів – GAT1/GAT3, експресованих на плазматичній мембрані нервових закінчень, внаслідок перинатальної гіпоксії. Цей факт вказує на можливість цілеспрямованої модуляції активності транспортера GAT3 та ГАМК-ергічної нейротрансмісії за умов патологічних станів за допомогою екзогенного та ендогенного β -аланіну.

Застосування антиепілептичного препарату Леветирацетаму показало, що він здійснював свій ефект у пресинаптичній ділянці через збільшення вивільнення [^3H]ГАМК шляхом екзоцитозу, індукованого калієвою деполяризацією. Але препарат не впливав на позаклітинний рівень ГАМК між епізодами екзоцитозу. Дія Леветирацетаму виявилась різною у гіпокампі, корі і таламусі, і ці ефекти змінювались під час розвитку мозку. Препарат не діяв на вивільнення ГАМК синапсами головного мозку щурів у дитячому віці. Леветирацетам мав більш значний вплив на гіпокампальні, кортикальні і таламічні нервові закінчення саме за умов моделі перинатальної гіпоксії, ніж у нормі, тому внаслідок гіпоксії ефективність препарату підвищувалась. Залежність ефектів Леветирацетаму від віку є корисною для нової стратегії застосування цього препарату під час терапії дитячої епілепсії.

Крім того, вперше було виявлено нові ефекти позитивного алостеричного модулятора ГАМК-Б рецепторів, rac-BHFF. Rac-BHFF викликав дозозалежну деполяризацію плазматичної мембрани синапсом та зниження ацидифікації синаптичних везикул, що призводило до зниження початкової швидкості накопичення [^3H]ГАМК синапсами та, як наслідок, підвищення позаклітинного рівня [^3H]ГАМК.

Пошук ефективних препаратів на основі молекули ГАМК показав, що аналоги з більшою ліпофільністю легше долають гематоенцефалічний бар'єр.

Введення атомів фтору і невеликих поліфторалкільних груп в молекулу збільшує її ліпофільність, і це широко застосовується для розробки нових біологічно активних сполук та лікарських засобів. Порівняльне дослідження ефективності фторвмісного аналогу ГАМК і вже відомого препарату Прегабаліну вперше показало, що аналог із замісником β -CF₂CF₂H і меншою мірою Прегабалін збільшували початкову швидкість накопичення [³H]ГАМК синапсоматоми кори головного мозку щурів. Ефект фторвмісного аналога ГАМК був вищим за ефект Прегабаліну. Також було продемонстровано, що синтезована речовина є структурним, але не функціональним аналогом ГАМК.

Наступним етапом стала оцінка можливостей модулювання накопичення та вивільнення ГАМК у нервових терміналях нейроактивними сполуками та наночастинками з метою коригування наслідків перинатальної гіпоксії. Отже, вперше було виявлено, що калікс[4]арен С-424, починаючи з концентрації 50 мкМ, викликав деполяризацію синапсоматальної мембрани та збільшував позаклітинний рівень [³H]ГАМК у препаратах нервових терміналей. Калікс[4]арен С-425 не впливав на позаклітинний рівень [³H]ГАМК у всіх досліджуваних концентраціях від 10 до 200 мкМ. На відміну від калікс[4]аренів С-424 та С-425, тіакалікс[4]арен С-1193, починаючи з концентрації 50 мкМ, викликав деполяризацію синапсоматальної мембрани, але збільшував позаклітинний рівень [³H]ГАМК у препаратах нервових терміналей, тільки починаючи з концентрації 100 мкМ.

З метою оцінки нейротоксичного ризику від багат шарового графену, легovanого азотом, (N-MLG), вперше було виявлено, що N-MLG не впливав на позаклітинний рівень [³H]ГАМК у синапсоматомах головного мозку щурів у діапазоні концентрацій 0,01–0,5 мг/мл, а збільшення концентрації до 1 мг/мл викликало незначне підвищення (тенденцію до зростання) цього рівня. Отже, N-MLG немає нейротоксичних ознак та є біосумісним у діапазоні концентрацій 0,01–1 мг/мл.

Дисертаційна робота створює біохімічне підґрунтя та відкриває нові шляхи подолання нейрологічних розладів. Отримані результати розширюють сучасні уявлення про молекулярні механізми регуляції ГАМК-ергічної нейротрансмісії в нормі та за патологічних умов, обґрунтовують перспективність цілеспрямованого впливу на ГАМК-транспортну систему та відповідні пресинаптичні механізми як потенційної терапевтичної стратегії при нейрологічних порушеннях, а також створюють підґрунтя для подальшого пошуку нових нейроактивних сполук із коригувальною та нейропротекторною дією. У всьому світі є значний інтерес до вирішення проблеми контролю нейрональної активності, профілактики та діагностики нейропатологій, ідентифікації тригерних факторів розвитку нейродегенеративних захворювань. Оскільки у світі бракує таких вдосконалених технологій, результати дисертаційної роботи можуть бути використані для розробки нових фармпрепаратів не лише на теренах України, але і за її межами, що також є суттєвим економічним внеском у сталий розвиток нашої Держави.

Ключові слова: ГАМК, синаптосоми, кора головного мозку, гіпокамп, таламус, перинатальна гіпоксія, судоми, епілепсія, високоафінні специфічні транспортери ГАМК, рецептори ГАМК, синаптичні везикули, екзоцитоз, мембранний потенціал нервових закінчень, синапс, пресинаптична мембрана, постсинаптична мембрана, антиепілептичні сполуки, антиконвульсанти, високоселективний блокатор ГАМК-транспортерів NO-711, субстратний інгібітор транспортерів ГАМК β -аланін

ANNOTATION

Maryna DUDARENKO. Active transport of GABA in the rat brain nerve terminals under conditions of perinatal hypoxia and its modulation by antiepileptic compounds. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for a Philosophy Doctor (Ph.D.) scientific degree in specialty 091 “Biology”. – Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine, Kyiv, 2026.

The dissertation is devoted to a comprehensive study of the system of active transport of GABA in the rat brain nerve terminals under conditions of perinatal hypoxia model and modulation ways of transport processes using antiepileptic compounds.

The relevance of the topic is due to the fact that the world is experiencing a constant increase in the number of patients with neurological and neurodegenerative diseases, and this constitutes a global and still unresolved problem of modern society. A detailed study of the complex multi-stage process of neurotransmission is absolutely necessary both for the development of fundamental neurobiology and the determination of the mechanisms of development of pathological conditions in the nervous system, and for the therapeutic modulation of neuronal activity in order to overcome neurological disorders.

An important task of this work was to investigate the transporter-dependent accumulation and release of GABA in the nerve terminals of the rat brain and to analyze the effectiveness of the action of antiepileptic compounds on the key characteristics of GABAergic neurotransmission under normal conditions and perinatal hypoxia model.

To perform the dissertation work, both classical and modern biochemical and molecular biological methods were used: the isolation of isolated nerve endings (synaptosomes) from different parts of the rat brain (cortex, hippocampus,

and thalamus) was performed according to the Cotman method, which includes preparative biochemistry and ultracentrifugation. It is worth noting that synaptosomes retain all the properties and characteristics of intact nerve terminals. The determination of the protein concentration in synaptosomes, the membrane potential of synaptosomes and the state of acidification of synaptic vesicles was carried out using spectrofluorimetry approaches. The initial rate of high-affinity accumulation of [^3H]GABA by synaptosomes was investigated using a radioisotope method using [^3H]GABA.

The conducted studies showed for the first time that the rate of GABA accumulation by synaptosomes of the cortex, hippocampus, and thalamus decreases with age in both groups of animals – both control and rats exposed to perinatal hypoxia. Perinatal hypoxia significantly affects the process of accumulation of extracellular GABA by presynaptic terminals, but the vectors and mechanisms of changes turned out to be different in different brain structures – if the effect of hypoxia is not observed in the cortex, and in the thalamus it causes some increase in GABA accumulation, then in the hippocampus this process is significantly slowed down. This indicates a violation of the balance of inhibitory processes between the hippocampus and the cortex due to hypoxia.

To investigate the effects of perinatal hypoxia on a specific type of GABA transporter, NO-711, a highly selective blocker of GABA transporter type 1 (GAT1), and β -alanine, a substrate inhibitor of GABA transporter type 3 (GAT3), were used. Thus, it was demonstrated for the first time that the ability of β -alanine to inhibit GABA accumulation is enhanced in hippocampal and thalamus nerve terminals due to perinatal hypoxia, while the efficacy of NO-711 in thalamic nerve terminals is reduced. It is quite likely that this is the result of a change in the ratio of active transporters – GAT1/GAT3, expressed on the plasma membrane of nerve endings, due to perinatal hypoxia. This fact indicates the possibility of targeted modulation of GAT3 transporter activity and GABA-ergic neurotransmission under pathological conditions using exogenous and endogenous β -alanine.

The antiepileptic drug Levetiracetam has been shown to exert its effects in the presynaptic region by increasing the release of [^3H]GABA by exocytosis induced by potassium depolarization. However, the drug does not affect the extracellular level of GABA between episodes of exocytosis. The effects of Levetiracetam were found to be different in the hippocampus, cortex, and thalamus, and these effects change during brain development. The drug does not affect the release of GABA by synaptosomes in the rat brain during childhood. Levetiracetam has a more significant effect on hippocampal, cortical, and thalamic nerve terminals precisely under conditions of perinatal hypoxia than in normal conditions, so hypoxia increases the effectiveness of the drug. The dependence of the effects of Levetiracetam on age is useful for a new strategy for using this drug in the treatment of childhood epilepsy.

In addition, novel effects of a positive allosteric modulator of GABA_B receptors, rac-BHFF, were discovered for the first time. Rac-BHFF causes dose-dependent depolarization of the plasma membrane of synaptosomes and a decrease in acidification of synaptic vesicles, which leads to a decrease in the initial rate of [^3H]GABA accumulation by synaptosomes and, consequently, an increase in extracellular levels of [^3H]GABA.

The search for effective drugs based on the GABA molecule has shown that analogues with greater lipophilicity more easily cross the blood-brain barrier. The introduction of fluorine atoms and small polyfluoroalkyl groups into the molecule increases its lipophilicity, and this is widely used for the development of new biologically active compounds and drugs. A comparative study of the effectiveness of a fluorine-containing GABA analog and the already known drug Pregabalin showed for the first time that the analog with the $\beta\text{-CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ substituent and, to a lesser extent, Pregabalin increase the initial rate of [^3H]GABA accumulation. The effect of the fluorine-containing analogue of GABA was higher than that of Pregabalin. It was also demonstrated that the synthesized substance is a structural, but not a functional analogue of GABA.

The next stage was to assess the possibilities of modulating the accumulation and release of GABA in nerve terminals with neuroactive compounds and nanoparticles in order to correct the consequences of perinatal hypoxia. Thus, it was first discovered that calix[4]arene C-424, starting at a concentration of 50 μM , causes depolarization of the synaptosomal membrane and increases the extracellular level of [^3H]GABA in nerve terminal preparations. Calix[4]arene C-425 does not affect the extracellular level of [^3H]GABA at all concentrations tested from 10 to 200 μM . In contrast to calix[4]arenes C-424 and C-425, thiocalix[4]arene C-1193, starting at a concentration of 50 μM , causes depolarization of the synaptosomal membrane and increases the extracellular level of [^3H]GABA in nerve terminal preparations, starting at a concentration of 100 μM .

In order to assess the neurotoxic risk of nitrogen-doped multilayer graphene (N-MLG), it was first found that N-MLG did not affect the extracellular level of [^3H]GABA in rat brain synaptosomes in the concentration range of 0.01–0.5 mg/ml, and increasing the concentration to 1 mg/ml caused a slight increase (increasing trend) of this level. Therefore, N-MLG has no neurotoxic features and is biocompatible in the concentration range of 0.01–1 mg/ml.

The dissertation work creates a biochemical basis and opens up new ways to overcome neurological disorders. The results obtained expand modern ideas about the molecular mechanisms of regulation of GABAergic neurotransmission in normal and pathological conditions, substantiate the prospects of targeted influence on the GABA transport system and the corresponding presynaptic mechanisms as a potential therapeutic strategy for neurological disorders, and also create a basis for further search for new neuroactive compounds with corrective and neuroprotective effects. There is significant interest worldwide in solving the problem of controlling neuronal activity, preventing and diagnosing neuropathologies, and identifying trigger factors for the development of neurodegenerative diseases. Since the world lacks such advanced technologies, the results of the dissertation work can be used to develop new pharmaceuticals not only in Ukraine, but also

abroad, which is also a significant economic contribution to the sustainable development of our State.

Keywords: GABA, synaptosomes, cerebral cortex, hippocampus, thalamus, perinatal hypoxia, seizures, epilepsy, high-affinity specific GABA transporters, GABA receptors, synaptic vesicles, exocytosis, membrane potential of nerve terminals, synapse, presynaptic membrane, postsynaptic membrane, antiepileptic compounds, anticonvulsants, NO-711 highly selective GABA transporter blocker, β -alanine substrate inhibitor of GABA transporters

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1. Yatsenko L., Pozdnyakova N., **Dudarenko M.**, Himmelreich N. The dynamics of changes in hippocampal GABAergic system in rats exposed to early-life hypoxia-induced seizures. **Neurosci Lett.** **2012**, Aug 30;524(2):69-73. doi: 10.1016/j.neulet.2012.07.015. (Q2)

Яценко Л. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Позднякова Н. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Дударенко М. – супровід експериментальної роботи;

Гіммельрейх Н. – ідея досліджень, написання статті, редагування, загальне керівництво роботою, формування висновків.

2. Pozdnyakova N., **Dudarenko M.**, Yatsenko L., Himmelreich N., Krupko O., Borisova T. Perinatal hypoxia: different effects of the inhibitors of GABA transporters GAT1 and GAT3 on the initial velocity of [³H]GABA uptake by cortical, hippocampal, and thalamic nerve terminals. **Croat Med J.** **2014**, Jun 1;55(3):250-8. doi: 10.3325/cmj.2014.55.250. (Q2)

Позднякова Н. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Дударенко М. – супровід експериментальної роботи;

Яценко Л. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Гіммельрейх Н. – ідея досліджень, написання статті, редагування, загальне керівництво роботою, формування висновків;

Крупко О. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Борисова Т. – ідея досліджень, написання статті, редагування, загальне керівництво роботою, формування висновків.

3. **Дударенко М.В.**, Яценко Л.М., Піскова М.В. Вплив NO-711 і бета-аланіну на накопичення глутамату та γ -аміномасляної кислоти нервовими терміналами головного мозку щурів після перинатальної гіпоксії. **Biotechnologia Acta**. **2015**, Vol.8, N3., С.67-77.

Дударенко М.В. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Яценко Л.М. – ідея досліджень, написання статті, редагування, загальне керівництво роботою, формування висновків;

Піскова М.В. – супровід експериментальної роботи.

4. Pozdnyakova N., **Dudarenko M.**, Borisova T. New effects of GABAB receptor allosteric modulator rac-BHFF on ambient GABA, uptake/release, Em and synaptic vesicle acidification in nerve terminals. **Neuroscience**. **2015**, Vol.304., P.60-70. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.037. (Q4)

Позднякова Н. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних, написання статті, редагування,;

Дударенко М. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Борисова Т. – ідея досліджень, написання статті, редагування, загальне керівництво роботою, формування висновків.

5. Pozdnyakova N., **Dudarenko M.**, Borisova T. Age-dependency of Levetiracetam effects on exocytotic GABA release from nerve terminals in the hippocampus and cortex in norm and after perinatal hypoxia. **Cell Mol Neurobiol**. **2019**, Jul;39(5):701-714. doi: 10.1007/s10571-019-00676-6. (Q2)

Позднякова Н. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних, написання статті, редагування,;

Дударенко М. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Борисова Т. – ідея досліджень, написання статті, редагування, загальне керівництво роботою, формування висновків.

6. **Dudarenko M.V.**, Pozdnyakova N.G. Perinatal hypoxia and thalamus brain region: Increased efficiency of antiepileptic drug levetiracetam to inhibit GABA release from nerve terminals. **Ukr.Biochem.J.** 2022; Vol.94, Iss.5, Sep-Oct, P.28-39.

Дударенко М. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Позднякова Н. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних, ідея досліджень, написання статті, редагування, загальне керівництво роботою, формування висновків.

7. **Dudarenko, M.**, Krisanova, N., Pozdnyakova, N., Pastukhov, A., Pariiska, O., Kurys, Y., Sotnik S., Kolotilov S. V., Koshechko V., Borisova T. Assessment of acute neurotoxicity of nitrogen-doped multilayer graphene nanoparticles and their capability to change $\text{Cd}^{2+}/\text{Pb}^{2+}/\text{Hg}^{2+}$ -induced injury in brain cortex nerve terminals. **Biotechnologia Acta.** 2023, 16(5), 45-54.

Дударенко М. – супровід експериментальної роботи;

Крисанова Н. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Позднякова Н. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Пастухов А. – супровід експериментальної роботи;

Парійська О. – синтез і характеристика графенових наночастинок;

Курис Є. – синтез і характеристика графенових наночастинок;

Сотнік С. – аналіз та візуалізація даних;

Колотілов С. – аналіз та візуалізація даних;

Кошечко В. – ідея досліджень, написання статті, редагування, загальне керівництво роботою, формування висновків;

Борисова Т. – ідея досліджень, написання статті, редагування, загальне керівництво роботою, формування висновків.

8. Shatursky O.Y., Krisanova N.V., Pozdnyakova N., Pastukhov A.O., **Dudarenko M.**, Kalynovska L., Shkrabak A.A., Veklich T.O., Selikhova

A.I., Cherenok S.O., Borisova T.A., Kalchenko V.I., Kosterin S.O. Substitution of bridge carbons for sulphur in calix[4]arene-bis- α -hydroxymethylphosphonic acid transformed mobile carrier into ionic channel accompanied with evoked muscle contraction and impaired neurotransmission powered by membrane action of resulting thio-calix[4]arene-bis- α -hydroxymethylphosphonic acid. **Toxicol In Vitro.** **2024**, Jun;98:105815. doi: 10.1016/j.tiv.2024.105815. (Q2)

Шатурський О.Я. – ідея досліджень, написання статті, редагування, загальне керівництво роботою, формування висновків;

Крисанова Н.В. – ідея досліджень, супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Позднякова Н.Г. – ідея досліджень, супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Пастухов А.О. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Дударенко М.В. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Калиновська Л.М. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Шкрабак О.О. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних, написання статті, редагування;

Векліч Т.О. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних, написання статті, редагування;

Селіхова А.І. – супровід експериментальної роботи, аналіз та візуалізація даних;

Черенок С. О. – ідея досліджень, написання статті, редагування, загальне керівництво роботою, формування висновків;

Борисова Т.О. – ідея досліджень, написання статті, редагування, загальне керівництво роботою, формування висновків;

Кальченко В.І. – ідея досліджень, написання статті, редагування, загальне керівництво роботою, формування висновків;

Костерін С.О.– ідея досліджень, написання статті, редагування, загальне керівництво роботою, формування висновків.

9. Yatsenko L.N., Pozdnyakova N.G., **Dudarenko M.V.**, Parkhomenko N.T., Himmelreich N.H. Activity of GABA transporters in the cortex, hippocampus and thalamus of the developing rat brain. Effect of perinatal hypoxia. Abstracts of Eighth International Congress “Neuroscience for Medicine and Psychology”, Sudak, Crimea, Ukraine, 2-12 june, **2012**, P.466.
10. Yatsenko L.N., Pozdnyakova N.G., **Dudarenko M.V.**, Himmelreich N.H. Levetiracetam increases GABA release from cortical, hippocampal and thalamic synaptosomes of rats exposed to perinatal hypoxia. Abstracts of Ninth International Congress “Neuroscience for Medicine and Psychology”, Sudak, Crimea, Ukraine, 3-13 june **2013**, P.385.
11. Krupko O., Pozdnyakova N., **Dudarenko M.**, Krisanova N., Borisova T. High-affinity sodium-dependent uptake and exocytotic release of [³H]GABA from nerve terminals under centrifuge-induced hypergravity. 15-а Українська конференція з космічних досліджень. 24-28 серпня 2015 р., Одеса, Україна : Тези доповідей конференції. **2015**, С.45.
12. Borisova T.A., **Dudarenko M.**, Pozdnyakova N. GABA_B receptor positive allosteric modulator rac-BHFF: Influence of on the extracellular level, uptake/release of [³H]GABA, Em and synaptic vesicle acidification in cortical and hippocampal presynaptic nerve terminals. RECOOP HST "Bridges in Life Sciences 10th Annual Scientific Conference", April 16-19, 2015, Wroclaw, Poland. **2015**, P.48.
13. Borisova T., Dekaliuk M., Pozdnyakova N., Pastukhov A., **Dudarenko M.**, Nazarova A., Borysov A., Demchenko A.P. Fluorescent and neuroactive properties of carbon dots synthesized from sulphur-containing carbohydrate

- precursor. Abstracts of RECOOP HST association 6th TriNet Meeting Prague, October, 15-18, **2015**, P.34.
14. Borysov A., Pozdnyakova N., Pastukhov A., **Dudarenko M.**, Nazarova A., Borisova T. Neurotoxic properties of carbon dots synthesized from sulphur-containing carbohydrate precursor. Abstracts of RECOOP HST association, Bridges in life sciences 11th annual scientific conference, April, 7-10, **2016**, Prague, Czech Republic, Abstract Book, P.39.
 15. **Дударенко М.В.**, Позднякова Н.Г. Вплив нових фторвмісних аналогів ГАМК на накопичення [^3H]ГАМК нервовими терміналами головного мозку щурів. Тези Наукової Конференції молодих учених «Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2016», Київ, 26-27 травня **2016** р., С.18.
 16. **Dudarenko M.**, Pozdnyakova N., Pastukhov A., Borisova T. The effects of an allosteric modulator of the GABA_B receptor, rac-BHFF, on Em, synaptic vesicle acidification, and transport of GABA and glutamate in nerve terminals. Acta Biochimica Polonica (Supplement 1, 2016) Abstracts of X PARNAS CONFERENCE YOUNG SCIENTIST FORUM "Molecules in the Living Cell and Innovative Medicine", July, 10-12, **2016**, Wrocław, Poland, P.22.
 17. **Dudarenko M.**, Galkin M.O., Pozdnyakova N., Pastukhov A., Krupko O., Nazarova A., Borysov A., Krisanova N., Borisova T. Combined effects of nanodiamonds and inorganic Martian dust simulant on glutamergic neurotransmission. 16-а Українська конференція з космічних досліджень, Одеса, Україна, серпень **2016**, Збірник тез, С.48.
 18. Krupko O., Krisanova N., **Dudarenko M.**, Pozdnyakova N., Borisova T. The influence of altered gravity conditions on the protonophore-evoked glutamate release. 16-а Українська конференція з космічних досліджень, Одеса, Україна, серпень **2016**, Збірник тез, С.50.
 19. **Dudarenko M.**, Pozdnyakova N., Kaminsky D., Kryshchychyn A., Lesyk R., Borisova T. 4-Thiazolidinone derivatives change the membrane

- potential of rat brain nerve terminals. RECOOP HST Association, Bridges in life sciences 13th Annual Scientific Conference, April 11-15, **2018**, Zagreb, Croatia, P.38.
20. Borysov A., Galkin M., Pastukhov A., **Dudarenko M.**, Pozdnyakova N., Krisanova N., Borisova T. Neurotoxic level of synthesized, native and physiological nanoparticles: a comparative analysis. RECOOP HST Association, Bridges in life sciences 13th Annual Scientific Conference, April 11-15, **2018**, Zagreb, Croatia, P.43.
21. **Dudarenko M.**, Pozdnyakova N., Kaminsky D., Kryshchyshyn A., Lesyk R., Borisova T. Novel 4-Thiazolidinone derivatives change the acidification of synaptic vesicles in rat brain nerve terminals. FEBS3+ Meeting – XIth Parnas Conference, September 3-5, 2018, Kyiv, Ukraine: Ukr. Biochem. J., **2018**, V.90, Special Issue, P.40.
22. **Dudarenko M.V.**, Krisanova N.V., Pastukhov A.O., Pozdnyakova N.G., Borisova T.O. Inorganic analogue of martian dust enriched with novel carbon nanoparticles: neurotoxicity assessment in vitro using brain nerve terminals. 18th Ukrainian Conference on Space Research, September 17-20, **2018**, Kyiv, Ukraine, P.61.
23. Pastukhov A., Borysov A., Galkin M., Paliienko K., Pozdnyakova N., Krisanova N., **Dudarenko M.**, Babic M., Horak D., Lesiak A., Podhorodecki A., Borisova T. Modulation of neuroactive properties of nanoparticles by protein biocorona. RECOOP HST Association, RECOOP 9th Annual Project Review Meeting, October 11-14, **2018**, Bratislava, Slovak Republic, P.29.
24. **Dudarenko M.**, Pozdnyakova N. Levetiracetam effects on exocytotic GABA release from thalamic nerve terminals in norm and after perinatal hypoxia. RECOOP HST Association, RECOOP 10th Annual Project Review Meeting, October 11-12, 2019, Wroclaw, Poland. – **2019**, P. 75.
25. Pozdnyakova N.G., **Dudarenko M.V.**, Grytsaenko V.V., Pastukhov A.O., Krisanova N.V., Kaminsky D.V., Kryshchyshyn A.P., Lesyk R.B.,

- Borysova T.A. Novel neuroactive 4-thiazolidinone derivative, Les-2769: Effects on the ambient level and uptake of GABA and glutamate in presynaptic nerve terminals. RECOOP 15th Bridges in Life Sciences and 3rd International Student Video Conferences online on October 1-2, **2020**, Abstract book, P .56.
26. Kalynovska L., Paliienko K., Korbush M., Krisanova N., Pozdnyakova N., Borysov A., Tarasenko A., Pastukhov A., **Dudarenko M.**, Garmanchuk L., Dovbynychuk T., Tolstanova G., Borisova T. Effect of smoke aerosol particulate matter from peat on gut and brain cell functioning. 4 th International Student and 17th RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences. April 7 - 8, **2022**, Prague, Czech Republic, Abstract book, P.134.
27. Pastukhov A., Pozdnyakova N., Krisanova N., **Dudarenko, M.**, Paliienko K., Tarasenko A., Kalynovska L., Borisova T. A comparative study of neuroactive properties of particulate matter from plastic/wood smoke aerosols and gasoline engine exhaust. FEBS congress, FEBS Open Bio. **2023**, - 13 (Suppl. S2), P.61–258. doi: 10.1002/2211-5463.13646.
28. **Dudarenko M.V.**, Paliienko K.O., Tarasenko A.S., Krisanova N.V., Pozdnyakova N.G., Borysov A.A., Pastukhov A.O., Kalynovska L.M., Borisova T.O. Different neuroactive properties of smoke particulate matter from plastic and wood combustion and gasoline engine exhaust. 5th RECOOP International Student and 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences. April 20-21, **2023**, Budapest, Hungary, Abstract book, P.129.
29. **Dudarenko M.**, Krisanova N., Pozdnyakova N., Pastukhov A., Driuk M., Panas I., Borisova T. Modulatory effect of carbon dots on mercury-induced excitotoxicity in presynaptic brain nerve terminals. 19th RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences, April 11-12, **2024**, Bratislava, Slovakia, Abstract book, P.78.
30. Krisanova N., Pozdnyakova N., **Dudarenko M.**, Pastukhov A., Sivko R., Driuk M., Kalynovska L., Dovbeshko G., Borisova T. Neuroactive

properties of war-derived air pollution nanohybrids. 19th RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences, April 11-12, **2024**, Bratislava, Slovakia, Abstract book, P.63.

31. **Dudarenko M.V.**, Tarasenko A.S., Krisanova N.V., Pozdnyakova N.G., Pastukhov A.O., Driuk M.M., Panas I.D., Borisova T.O. Spontaneous ROS generation in the presynaptic brain nerve terminals during combined application of cadmium and smoke PM preparations. 20th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference, April 2-3, **2025**, Prague, Czech Republic, Abstract book, P.13.

Патенти України

1. Патент України №114258. Заявка на корисну модель № u 2016 06906, МПК (2016.01) A61K 31/02, A61K 31/325, A61K 49/00, G01N 33/483. Фторовмісний аналог γ -аміномасляної кислоти із замісником β -CF₂CF₂H, що викликає збільшення початкової швидкості накопичення та зниження стимульованого деполяризацією плазматичної мембрани вивільнення γ -аміномасляної кислоти нервовими терміналями головного мозку щурів / Борисова Т.О., Позднякова Н.Г., Дударенко М.В., Кухар В.П., Герус І.І., Шайтанова О.М., Заявники та патентовласники Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України – заявл. 24.06.2016.