

ВИСНОВОК

Наукового керівника Тетяни БОРИСОВОЇ,
Доктора біологічних наук, професора, завідувача відділу нейрохімії
Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України
на дисертаційну роботу Марини ДУДАРЕНКО

«Активний транспорт ГАМК у нервових терміналях головного мозку
щурів за умов перинатальної гіпоксії та його модулювання
антиепілептичними сполуками», що подається на здобуття наукового
ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія»

1. Особливості прикріплення до виконання освітньо-наукової програми підготовки доктора філософії.

Марина ДУДАРЕНКО розпочала навчання в аспірантурі з відривом від виробництва 01.11.2016 р. Тему дисертації було визначено згідно тематики відділу. Науковим керівником являюсь з 01.11.2016 р. і до тепер.

Всі блоки освітньо-наукової програми, обов'язкові дисципліни, дисципліни за вибором здобувача та вибором Інституту ДУДАРЕНКО Мариною освоєні успішно та у повному обсязі. 31.10.2020 р. було завершено навчання в Аспірантурі, вчасно та успішно складено усі іспити та заліки освітньо-наукової програми, у тому числі Іспит зі спеціальності складено на відмінно. Протягом навчання ДУДАРЕНКО Мариною повністю завершено експериментальну роботу та опубліковано статті у фахових наукових журналах з висвітленням матеріалів дисертації. Всю документацію для звітування та таку, що вимагається процедурою підготовки дисертації, здобувач оформлював та надавав вчасно.

ДУДАРЕНКО Марину 01.12.2025 р. було поновлено поза аспірантурою на заочну форму здобуття освіти (третій освітньо-науковий рівень) для отримання ступеня доктора філософії зі спеціальності 091 «Біологія» з метою захисту дисертації строком на 9 місяців.

2. Особливості формування індивідуальної освітньої траєкторії та виконання індивідуального плану здобувача.

За період навчання на третьому освітньо-науковому рівні ДУДАРЕНКО Марина набула рівня компетентності, що відповідає вимогам підготовки доктора філософії та складається з трьох основних блоків. Загально-науковий блок охоплює наступні дисципліни: філософію культури та науки, іноземні мову, організацію написання дисертаційної роботи, педагогіку вищої школи, асистентську педагогічну практику. В рамках навчання за цим блоком здобувач ДУДАРЕНКО Марина прослухала повний курс лекцій, успішно виконала передбачені програмою завдання і склала заліки та іспити на високі оцінки.

3. Успіхи у набутті компетентності наукового пошуку.

Під час виконання досліджень ДУДАРЕНКО Марина продемонструвала глибоке розуміння сучасного стану проблеми, самостійно опрацювала велику кількість наукової літератури, впевнено оволоділа методам експериментальної роботи, зокрема такими як препаративна біохімія, ультрацентрифугування, виділення синапсом головного мозку за методом Котмана, спектрофлуориметрія, радіоізотопний метод із застосуванням міченої [^3H]ГАМК. Усі етапи дослідження виконувались якісно, із дотриманням наукової доброчесності та високих стандартів. Під час планування та виконання експериментів ДУДАРЕНКО Марина проявила себе як відповідальна, цілеспрямована і працелюбна молода науковиця.

4. Актуальність теми дисертаційної роботи.

У центральній нервовій системі (ЦНС) ссавців глутамат та γ -аміномасляна кислота (ГАМК) є основними збуджуючим та гальмівним медіаторами, які беруть участь у здійсненні більшості функцій головного мозку, зокрема розпізнаванні, пам'яті, навчанні. Баланс між процесами збудження і гальмування є ключовим фактором нормального функціонування ЦНС. Передача нервового сигналу ініціюється

деполяризацією плазматичної мембрани пресинаптичного нервового закінчення і призводить до вивільнення нейромедіаторів шляхом екзоцитозу в синаптичну щілину, їх взаємодії з рецепторами постсинаптичної мембрани та активації сигнальних шляхів. Тому концентрація нейромедіаторів у позаклітинному середовищі визначає ступінь стимуляції рецепторів.

Порушення транспорту глутамату та ГАМК, зміни позаклітинного рівня обох нейромедіаторів викликає дисбаланс збуджуючих/гальмівних сигналів, що є характерною рисою патогенезу майже всіх нейрологічних захворювань. ГАМКергічна система відіграє ключову роль у контролі нейрональної збудливості і підтримці балансу між процесами гальмування і збудження.

Незважаючи на інтенсивні дослідження процесу нейротрансмісії, розуміння всієї сукупності подій в пре- і постсинаптичних частинах синапса у вигляді ланцюгових і розгалужених процесів недостатнє. У світі спостерігається постійне зростання числа пацієнтів з нейрологічними та нейродегенеративними захворюваннями, що становить глобальну і дотепер невирішену проблему сучасного суспільства.

5. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України в рамках проєктів НДР: Тема № 3, Державний реєстраційний номер 0124U000232, «Молекулярні механізми порушення транспортування збуджуючих та гальмівних нейромедіаторів у пресинапсі за умов нейропатологій та шляхи його корегування» (з 2024); тема № 3, Державний реєстраційний номер 0119U002509, Державний обліковий номер 0224U000473, «Вивчення механізмів регуляції та рецептор-опосередкованої модуляції екзоцитозу та активного транспорту нейромедіаторів у пресинапсі в нормі та за умов, що призводять до розвитку нейропатологій» (2019-2023); тема № 3, Державний реєстраційний номер 0114U003214, Державний обліковий номер 0219U000051, «Екзоцитоз та активний транспорт нейромедіаторів у

пресинапсі в нормі та за умов розвитку нейропатологій: регуляція, рецептор-опосередкована модуляція та пошук шляхів нейропротекції» (2014-2018); проєкт № 35, Державний реєстраційний номер 0115U003641, Державний обліковий номер 0220U000049, у рамках цільової комплексної міждисциплінарної програми наукових досліджень НАН України «Молекулярні та клітинні біотехнології для потреб медицини, промисловості та сільського господарства» «Відокремлення специфічних та побічних ефектів алостеричних модулаторів пресинаптичних ГАМК-Б рецепторів – сучасних мішеней регуляції нейросекреції, та нових антиепілептичних сполук на ключові характеристики ГАМК- та глутаматергічної нейропередачі» (2015 – 2019); проєкт № 2021.01/0061 Національного фонду досліджень України «Кумулятивний нейротоксичний ефект від мультикомпонентного забруднення твердими частинками повітря та нейроактивними фармацевтичними препаратами, біоматеріалами (зокрема SARS-COV-2), токсичними металами та його подолання» (з 2023); № 21 «Мультикомпонентне забруднення твердими частинками аерозолі, стійкими токсичними забруднювачами, важкими металами: розроблення методології оцінки ризиків, сенсингу, нейропротекції для визначення істотних змінних в сервісах оцінювання відповідних індикаторів SDG» у рамках цільової програми наукових досліджень НАН України «Аерокосмічні спостереження довкілля в інтересах сталого розвитку та безпеки» (ERAPLANET/UA) (2021-2023); проєкт №12 “Фторовмісні аналоги глутамату та γ -аміномасляної кислоти: синтез та аналіз модуляторного впливу на транспорт нейромедіаторів в нервових терміналях головного мозку” у рамках цільової комплексної програми фундаментальних досліджень НАН України «Фундаментальні проблеми створення нових речовин і матеріалів хімічного виробництва» у співпраці з Інститутом біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (2014-2016).

6. Наукова новизна отриманих результатів.

Показано, що швидкість акумуляції ГАМК синаптосомами кори, гіпокампу і таламусу знижується 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. Вперше продемонстровано, що здатність субстратного інгібітора транспортерів ГАМК, β -аланіну, інгібувати накопичення ГАМК посилюється у нервових закінченнях гіпокампу і таламусу внаслідок перинатальної гіпоксії, в той час як ефективність високоселективного блокатора ГАМК-транспортерів, NO-711, у нервових закінченнях таламусу знижується. Це може бути результатом зміни співвідношення активних транспортерів – GAT1/GAT3, експресованих на плазматичній мембрані нервових закінчень, внаслідок перинатальної гіпоксії. Показано, що антиепілептичний препарат Леветирацетам не впливає на позаклітинний рівень ГАМК між епізодами екзоцитозу, а також не діє на вивільнення ГАМК синаптосомами головного мозку щурів у дитячому віці. Вперше продемонстровано, що Леветирацетам має більш значний вплив на гіпокампульні, кортикальні і таламічні нервові закінчення саме за умов перинатальної гіпоксії, ніж у нормі, тому внаслідок гіпоксії ефективність препарату підвищується. Вперше виявлено нові ефекти позитивного алостеричного модулятора ГАМК-Б рецепторів, rac-BHFF. Rac-BHFF викликає дозозалежну деполяризацію плазматичної мембрани синапсом та зниження ацидифікації синаптичних везикул, що призводить до зниження початкової швидкості накопичення [^3H]ГАМК синаптосомами та, як наслідок, підвищення позаклітинного рівня [^3H]ГАМК. Порівняльне дослідження ефективності фторвмісного аналогу ГАМК і вже відомого препарату Прегабаліну показало, що аналог із замісником $\beta\text{-CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ і меншою мірою Прегабалін збільшують початкову швидкість накопичення [^3H]ГАМК. Ефект фторвмісного аналога ГАМК був вищим за ефект Прегабаліну. Продemonстровано, що синтезована речовина є структурним,

але не функціональним аналогом ГАМК. Було виявлено, що калікс[4]арен С-424, починаючи з концентрації 50 мкМ, викликає деполяризацію синаптосомальної мембрани та збільшує позаклітинний рівень [^3H]ГАМК у препаратах нервових терміналей. Калікс[4]арен С-425 не впливає 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, викликає деполяризацію синаптосомальної мембрани та збільшує позаклітинний рівень [^3H]ГАМК у препаратах нервових терміналей, починаючи з концентрації 100 мкМ. З метою оцінки нейротоксичного ризику багат шарового графену, легovanого азотом, (N-MLG), було виявлено, що N-MLG не впливає на позаклітинний рівень [^3H]ГАМК у синапсах головного мозку щурів у діапазоні концентрацій 0,01–0,5 мг/мл, а збільшення концентрації до 1 мг/мл викликає незначне підвищення (тенденцію до зростання) цього рівня. Отже, N-MLG немає нейротоксичних ознак та є біосумісним у діапазоні концентрацій 0,01–1 мг/мл.

7. Наукове і практичне значення дослідження.

Успішне виконання завдань дисертаційної роботи створює біохімічне підґрунтя та відкриває нові шляхи подолання неврологічних розладів. 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.

8. Повнота викладення матеріалу дисертації в наукових публікаціях.

Результати, представлені у дисертації, висвітлені в наукових публікаціях у фахових виданнях. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 31 працю, з них: 8 наукових статей (4 статті у

міжнародних виданнях Q1 та Q2 кuartилів у базі даних SCOPUS, 3 статті у журналах, що входять до переліку наукових фахових видань України), 23 тез матеріалів вітчизняних та міжнародних наукових конференцій, а також 1 патент на корисну модель.

9. Структура та зміст дисертації, її завершеність та відповідність установленим вимогам щодо оформлення.

Структура та зміст дисертації відповідають вимогам щодо оформлення рукописів згідно наказу МОН № 40 від 12.01.2017. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, результатів досліджень та їх обговорення, висновків, списку використаних джерел літератури, що містить 222 посилання. Дисертаційна робота викладена на 161 сторінці, містить 25 рисунків та 4 таблиці. Робота є завершеною та відповідає всім установленим вимогам щодо оформлення.

10. Дотримання принципів академічної доброчесності.

Дисертаційна робота здобувача ДУДАРЕНКО Марини повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 261 від 23.03.2016 р. "Про затвердження Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у вищих навчальних закладах (наукових установах)" щодо вимог академічної доброчесності, оскільки не містить плагіату, самоплагіату, фальсифікацій та фабрикації, містить результати, отримані особисто, в усіх інших випадках наводиться посилання на співавторів наукових публікацій та відповідні джерела.

11. Дискусійні положення та зауваження до дисертації.

На даному етапі дискусійних моментів та зауважень до дисертації немає, оскільки всі зауваження, що виникали протягом написання та виконання дисертаційної роботи, повністю враховані дисертанткою Мариною ДУДАРЕНКО.

12. Загальний висновок.

Дисертаційна робота Марини ДУДАРЕНКО «Активний транспорт ГАМК у нервових терміналях головного мозку щурів за умов перинатальної гіпоксії та його модулювання антиепілептичними сполуками» за своєю актуальністю, науково-теоретичним рівнем, методичним рівнем, новизною постановки та розв'язанням проблем, теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам чинного законодавства України, що передбачені в наказі Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. № 40 і «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а здобувач заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 09 Біологія, за спеціальністю 091 – Біологія.

Науковий керівник:

Д.б.н., професор,

завідувач відділу нейрохімії

Інституту біохімії

ім. О.В. Палладіна НАН України


(підпис)

Тетяна БОРИСОВА



15.05.2026