

«Затверджую»

Директор Інституту біохімії



О.В. Палладіна НАН України

академік НАН України

С.В. Комісаренко

протокол № 3 від 02.06.2026 р.

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне

значення результатів дисертації

Марини ДУДАРЕНКО

«Активний транспорт ГАМК у нервових терміналях головного мозку щурів за умов перинатальної гіпоксії та його модулювання антиепілептичними сполуками»

поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії

в галузі знань 091 «Біологія»

1. Актуальність теми дисертаційної роботи.

У центральній нервовій системі ссавців γ -аміномасляна кислота (ГАМК) є основним гальмівним нейромедіатором. ГАМК бере участь у здійсненні більшості функцій головного мозку, зокрема розпізнаванні, пам'яті, навчанні.

Баланс між процесами збудження і гальмування – ключовий фактор здорового функціонування центральної нервової системи. Нервовий сигнал передається через деполяризацію плазматичної мембрани пресинаптичного нервового закінчення, що викликає вивільнення нейромедіаторів шляхом

екзоцитозу в синаптичну щілину, з подальшою взаємодією з рецепторами постсинаптичної мембрани та активацією сигнальних шляхів. Концентрація нейромедіаторів у позаклітинному середовищі визначає ступінь стимуляції рецепторів.

Порушення транспорту ГАМК, зростання позаклітинного рівня цього нейромедіатору викликає дисбаланс збуджуючих/гальмівних сигналів, що є характерною рисою патогенезу багатьох нейрологічних захворювань.

2. Мета і завдання дисертації.

Метою роботи було дослідження транспортер-залежного накопичення та вивільнення ГАМК у нервових терміналях головного мозку щурів та аналіз ефективності дії антиепілептичних сполук на ключові характеристики ГАМКергічної нейротрансмісії у нормі та за умов моделі перинатальної гіпоксії.

Відповідно до мети було поставлено такі завдання:

- 1) Дослідити інтенсивність накопичення [^3H]ГАМК нервовими терміналами кори, гіпокампу і таламусу головного мозку щурів у нормі та моделі перинатальної гіпоксії;
- 2) Проаналізувати ефективність дії інгібіторів транспортерів ГАМК, NO-711 та β -аланіну, на процеси транспортер-залежного накопичення та вивільнення [^3H]ГАМК з нервових терміналей кори, гіпокампу і таламусу головного мозку щурів у нормі та за умов моделі перинатальної гіпоксії;
- 3) Оцінити вплив антиепілептичного препарату Леветирацетаму на ключові характеристики ГАМКергічної нейропередачі у різних відділах головного мозку щурів у нормі та за умов моделі перинатальної гіпоксії;
- 4) Запропонувати нові шляхи корекції порушень транспорту ГАМК у нервових терміналях головного мозку щурів внаслідок перинатальної гіпоксії за допомогою модуляторів ГАМК-рецепторів, новосинтезованих аналогів

ГАМК та сполук, які є потенційними антиконвульсантами, а також за допомогою наночастинок різної хімічної природи.

3. Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше показано, що швидкість акумуляції ГАМК синаптосомами кори, гіпокампу і таламусу знижувалась відносно 1-го тижня на 2-й, 4-й та 8-й тижні експерименту 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.

Вперше продемонстровано, що здатність субстратного інгібітора транспортерів ГАМК, β -аланіну, інгібувати накопичення ГАМК посилювалась у нервових закінченнях гіпокампу і таламусу внаслідок перинатальної гіпоксії, в той час як ефективність високоселективного блокатора ГАМК-транспортерів, NO-711, у нервових закінченнях таламусу знижувалась. Це може бути наслідком зміни співвідношення активних транспортерів – GAT1/GAT3, експресованих на плазматичній мембрані нервових закінчень, після 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 природного 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 змінюються під час розвитку мозку. Препарат не діяв на вивільнення ГАМК синапсами головного мозку щурів у дитячому віці. Вперше продемонстровано, що 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 підвищується. Залежність ефектів Леветирацетаму від віку є корисною для нової стратегії застосування цього препарату під час терапії дитячої епілепсії.

Вперше було виявлено нові ефекти позитивного алостеричного модулятора ГАМК-Б рецепторів, рас-BHFF. Рас-BHFF викликає дозозалежну деполяризацію плазматичної мембрани синапсом та зниження ацидифікації синаптичних везикул, що призводить до зниження початкової швидкості накопичення [^3H]ГАМК синапсами та, як наслідок, підвищення позаклітинного рівня [^3H]ГАМК.

Пошук ефективних препаратів на основі молекули ГАМК вперше 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 показало, що аналог із замісником β - $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 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.

Вперше було виявлено, що калікс[4]арен С-424, починаючи з концентрації 50 мкМ, викликав деполяризацію синапсомальної мембрани та збільшує 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 синаптосомальної мембрани та збільшує позаклітинний рівень [³H]ГАМК у препаратах нервових терміналей, починаючи з концентрації 100 мкМ.

З метою оцінки нейротоксичного ризику від багат шарового графену, легованого азотом, (N-MLG), було виявлено, що N-MLG не впливав 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 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.

4. Теоретичне значення одержаних результатів.

Отримані результати дисертаційної роботи 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 неврологічних порушеннях.

5. Практичне значення одержаних результатів.

Успішне виконання завдань дисертаційної роботи створює біохімічне підґрунтя та відкриває нові шляхи подолання неврологічних розладів, діагностики нейропатологій, ідентифікації тригерних факторів розвитку нейродегенеративних захворювань. Враховуючи зростання частоти посттравматичних стресових розладів та нейропатологій на фоні війни в Україні, результати дисертаційної роботи можуть бути використані для розробки нових фармацевтичних препаратів, що також є суттєвим економічним внеском у сталий розвиток нашої держави.

6. Особистий внесок здобувача.

Тему, мету та завдання роботи було сформульовано дисертанткою спільно з науковим керівником зав. відділу, проф., д.б.н. Т.О. Борисовою. Виділення синапсом з різних відділів (кора, гіпокамп, таламус) головного мозку щурів проведено спільно зі с.н.с. Н.Г. Поздняковою, н.с. А.О. Пастуховим та н.с. Сівком Р.В. Приготування стокових і буферних розчинів та інших реактивів здійснено спільно зі с.н.с. Н.Г. Поздняковою та н.с. А.О. Пастуховим. Радіоізотопні дослідження із застосуванням міченої [^3H]ГАМК та ультрацентрифугування, виконані дисертанткою особисто. Спектрофлуориметричні дослідження здійснено спільно зі с.н.с. Н.В. Крисановою. Аналіз результатів досліджень та їх узагальнення здійснено спільно з науковим керівником зав. відділу, проф. Т.О. Борисовою та с.н.с. Н.Г. Поздняковою.

7. Публікація результатів роботи, їх обговорення.

За результатами проведеної роботи опубліковано 8 статей у фахових журналах, у тому числі 4 статті Q1 та Q2 кuartилів у базі даних SCOPUS, а також 1 патент на корисну модель.

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)

Дударенко М. – супровід експериментальної роботи.

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)

Дударенко М. – супровід експериментальної роботи.

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

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)

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

8. Апробація результатів дисертації.

Результати досліджень були представлені на міжнародних та вітчизняних конференціях. Зокрема, на 20th RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences (1-4 квітня 2025 р., Прага, Чехія); 19th RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences (11-12 квітня 2024 р., Братислава, Словаччина); 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences (20-21 квітня 2023 р., Будапешт, Угорщина); RECOOP 10th Annual Project Review Meeting, (11-12 жовтня 2019 р., Вроцлав, Польща); XII Українському біохімічному конгресі (30 вересня - 4 жовтня 2019 р., Тернопіль, Україна); 18th Ukrainian Conference on Space Research (17-20 вересня 2018 р., Київ, Україна); XIth Parnas Conference (3-5 вересня 2018 р., Київ, Україна); RECOOP HST Association, Bridges in life sciences 13th Annual Scientific Conference (11-15 квітня 2018 р., Загреб, Хорватія); 16-й Українській конференції з космічних досліджень (серпень 2016 р., Одеса, Україна); X Parnas conference young scientist forum "Molecules in the Living Cell and Innovative Medicine" (10-12 липня 2016 р., Вроцлав, Польща); Науковій Конференції молодих учених «Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2016» (26-27 травня 2016 р., Київ, Україна); RECOOP HST association, Bridges in life sciences 11th annual scientific

conference (7-10 квітня 2016 р., Прага, Чехія); Звітній науковій сесії цільової комплексної програми фундаментальних досліджень НАН України «Фундаментальні проблеми створення нових речовин і матеріалів хімічного виробництва» (10 грудня 2015 р., Київ, Україна); 15-й Українській конференції з космічних досліджень (24-28 серпня 2015 р., Одеса, Україна); Науковій Конференції молодих учених «Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2015» (23-24 квітня 2015 р., Київ, Україна); 11-му Українському біохімічному з'їзді (6-10 жовтня 2014 р., Київ, Україна).

9. Інформація щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень.

Дослідження були проведені на зольованих нервових закінченнях головного мозку щурів (синаптосомах) За висновками Комісії з біологічної безпеки та біоетики Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України було прийнято рішення, що дисертаційна робота була виконана з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (III Національний конгрес з біоетики, Київ, 2007). Рішення затверджено на засіданні Комісії з біологічної безпеки та біоетики Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України від 19 травня 2026 року, протокол № 1.

Таким чином, за результатами публічної презентації Марини ДУДАРЕНКО наукових результатів дисертації «Активний транспорт ГАМК у нервових терміналях головного мозку щурів за умов перинатальної гіпоксії та його модулювання антиепілептичними сполуками» та її обговорення на розширеному засіданні Випускової кафедри «Біологія» Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна Національної академії наук України ухвалили:

1. Вважати, що дисертація Марини ДУДАРЕНКО на тему «Активний транспорт ГАМК у нервових терміналях головного мозку щурів за умов перинатальної гіпоксії та його модулювання антиепілептичними сполуками» є завершеною науковою працею та відповідає спеціальності 091 «Біологія».

2. Вважати, що дисертація Марини ДУДАРЕНКО відповідає «Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у вищих навчальних закладах (наукових установах)», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 261 від 23.03.2016 р. та «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 № 44 від 12 січня 2022 р.
3. Рекомендувати дисертацію Марини ДУДАРЕНКО на тему «Активний транспорт ГАМК у нервових терміналях головного мозку щурів за умов перинатальної гіпоксії та його модулювання антиепілептичними сполуками» до захисту на засіданні разової спеціалізованої вченої ради за спеціальністю 091 «Біологія».

08.06.2026 р.

Головуючий, заступник директора з наукової роботи
Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України
академік НАН України,
д.б.н., професор

Состені

Сергій КОСТЕРІН

Завідувач Випускової кафедри «Біологія»

Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України
д.б.н., с.н.с.

Дар'я

Дар'я КОРОЛЬОВА

Секретар засідання, старший науковий співробітник
Відділу нейрохімії

Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України
к.б.н., с.н.с.

Позднякова

Наталія ПОЗДНЯКОВА



ЗАСВІДЧУЮ
Вчений секретар
Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України
10 червня 2026 р.
О.В. Позднякова

*Сергій Костерін, д.б.н. Д. Корольова;
к.б.н. Н. Позднякова*