

Рішення
разової спеціалізованої вченої ради
про присудження ступеня доктора філософії

Здобувач ступеня доктора філософії Надтока Сергій Олександрович, 1999 року народження, громадянин України. У 2020 році закінчив Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, здобувши ступінь бакалавра за спеціальністю 091 «Біологія»; у 2022 році закінчив Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, здобувши ступінь магістра за спеціальністю 091 «Біологія». У 2022 році вступив в аспірантуру Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України. Виконав в повному обсязі акредитовану освітньо-наукову програму «Біологія (Біофізика; Фізіологія людини і тварин; Патологічна фізіологія)» за спеціальністю 091 «Біологія».

Разова спеціалізована вчена рада, утворена наказом Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України від «10» квітня 2026 року №32/к у складі:

Голови разової спеціалізованої вченої ради:

Лук'янець Олена Олександрівна – доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділу біофізики іонних каналів Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України;

Рецензентів:

Максимюк Олександр Петрович – кандидат біологічних наук, старший дослідник, заступник директора з науково-технічної роботи, провідний науковий співробітник відділу фізико-хімічної біології клітинних мембран Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України;

Розумна Наталія Миколаївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу біофізики іонних каналів Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України;

Офіційних опонентів:

Жолос Олександр Вікторович – доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри біофізики та нейробиології ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка;

Шатурський Олег Ярославович – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу нейрохімії Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України.

на засіданні **«3» червня 2026 року** прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» Надтоці Сергію Олександровичу на підставі публічного захисту дисертації **«Модуляція високопровідних катіонних каналів ядерної мембрани нейронів Пуркінє мозочка щурів лігандами адренергічних і холінергічних рецепторів»** за спеціальністю 091 «Біологія».

Дисертацію виконано в Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, місто Київ.

Науковий керівник – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу фізико-хімічної біології клітинних мембран Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Котлярова Анна-Малгожата Борисівна.

Дисертацію подано у вигляді спеціально підготовленого рукопису, що повністю відповідає вимогам пункту 6 «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 року №44 (зі змінами) та містить науково-обґрунтовані результати. В дисертаційній роботі відповідно до мети та поставлених завдань було охарактеризовано вплив адреномодуляторів, а також модуляторів нікотинових та мускаринових холінорецепторів на LCC-канали ядерної мембрани нейронів Пуркінє мозочка щурів, порівняно досліджені сполуки і визначено, які речовини є найбільш ефективними модуляторами амплітуди струму крізь LCC-канали та ймовірності їхнього перебування у відкритому стані.

Здобувач має 15 наукових публікацій за темою дисертації, з них 5 статей, що повністю відповідають вимогам пунктів 8, 9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» та опубліковані у наукових виданнях, що індексуються в

наукометричних базах Scopus та/або Web of Science, а також 10 тез доповідей на конференціях.

Статті:

1. Nadtoka S, Kotyk O, Protsenko K, Kotliarova A. Effects of mecamlamine on the electrophysiological properties of LCC-channels in rat cerebellar Purkinje neurons. *Fiziol Zh.* 2025; 71(5): 22-30. <https://doi.org/10.15407/fz71.05.022>
2. Nadtoka S, Kotyk O, Tarnopolska O, Kotliarova A. Effects of acetylcholine and carbachol on nuclear large conductance cation channels in rat cerebellar Purkinje neurons. *Fiziol Zh.* 2025; 71(6): 67-77. <https://doi.org/10.15407/fz71.06.067>
3. Nadtoka S, Kotyk O, Kotliarova A. Effects of atropine on the electrophysiological properties of LCC-channels of the nuclear membrane of Purkinje neurons. *Neurophysiology.* 2026. <https://doi.org/10.1007/s11062-025-09986-6>
4. Kotyk O, Nadtoka S, Kotliarova A. Effects of pilocarpine and platyphylline on nuclear membrane large-conductance cation channels in rat cerebellar Purkinje neurons. *Fiziol Zh.* 2026; 72(1): 83-91. <https://doi.org/10.15407/fz72.01.083>
5. Kotyk O, Nadtoka S, Vynohradova T, Taghavi A, Marchenko S, Kotliarova A. Effects of adrenergic receptor modulators on nuclear LCC-channels in Purkinje neurons. *Acta Neurobiol Exp.* 2026; 86: 11-21. <https://doi.org/10.55782/j42vgh03>

Тези доповідей на конференціях:

1. Котик О.А., Надтока С.О., Котлярова А.Б. Модуляція високопровідних катіонних каналів ядерної мембрани нейронів Пуркінє мозочка: ефекти атропіну, платифіліну та пілокарпіну. Матеріали чергового ІХ з'їзду Українського біофізичного товариства; 2023 жов. 30 – лист. 2; Київ, Україна. Київ; 2023, с. 40 – 41.
2. Nadtoka S., Kotliarova A., Kotyk O. Identification of LCC channels' conductivity in different types of cells. Молодь і поступ біології: збірник тез доповідей ХІХ Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів; 2023 кві 26 – 28; Львів, Україна. Львів; 2023, с. 189 – 190.

3. Котик О., Надтока С., Котлярова А. Вплив пілокарпіну на LCC-канали ядерної мембрани нейронів Пуркінє мозочка щурів. Тези доповідей XXI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 100-річчю від дня народження доктора біологічних наук, професора Василя Юхимовича Шавкуна; 2023 тра 18 – 19; Львів, Україна. Біологія тварин. 2023;25(2):58.
4. Надтока С., Котик О., Котлярова А. Вплив ізопротеренолу на LCC-канали ядерної мембрани нейронів Пуркінє мозочка щурів. Тези доповідей Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини»; 2024 жов 3 – 4; Львів, Україна. Біологія тварин. 2024;26(3):95.
5. Надтока С., Котик О., Проценко К., Котлярова А. Вплив мекамеламіну на LCC-канали нейронів Пуркінє мозочка щурів. Тези доповідей Міжнародної конференції з нейронаук та Наукових читань, присвячених вісцеральній фізіології та патофізіології; 2024 лис 19 – 21; Київ, Україна. Фізіол. журн. 2024;70(5):68.
6. Надтока С., Проценко К., Котик О., Котлярова А. Вплив ацетилхоліну на LCC-канали нейронів Пуркінє мозочка щурів. Молодь і поступ біології: збірник тез XXI Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів; 2025 кві 28 – тра 1; Львів, Україна. Львів; 2025, с. 47 – 48.
7. Надтока С., Котик О., Проценко К., Котлярова А. Вплив карбахоліну на LCC-канали нейронів Пуркінє мозочка щурів. Тези доповідей XXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених; 2025 тра 15 – 16; Львів, Україна. Біологія тварин. 2025;27(2):63.
8. Котик О.А., Надтока С.О., Проценко К.М., Котлярова А.Б., Марченко С.М. Вплив векуронію броміду на високопровідні катіонні канали ядерної мембрани нейронів Пуркінє мозочка. Тези доповідей IX Міжнародної наукової конференції «Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології»; 2025 жов 21 – 25; Київ, Україна. Київ; 2025, с. 50.
9. Надтока С., Котик О., Котлярова А. Ефект модуляторів холіно- та адренорецепторів на властивості LCC-каналів нейронів Пуркінє мозочка. Школа-воркшоп «Сучасні методи в нейронауках»; 2025 жов 28 – 29; Київ, Україна. Фізіол. журн. 2025;71(5S):1-18.
10. Котик О.А., Надтока С.О., Котлярова А.Б. Вплив панкуроній броміду на LCC-канали нейронів Пуркінє мозочка. Природничі науки: проекти.

дослідження, перспективи: матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції; 2025 лис 5 – 6; Лубни-Миргород, Україна. Миргород; 2025, с. 27 – 28.

У дискусії взяли участь голова, рецензенти та офіційні опоненти, на всі зауваження та запитання здобувач надав відповіді в повному обсязі. Зауваження та запитання від членів ради:

Розумна Наталія Миколаївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу біофізики іонних каналів Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України. **Оцінка позитивна**, однак були певні питання та зауваження до здобувача:

- У роботі більшість речовин досліджувалися у концентрації 1 ммоль/л. Це перевищує фізіологічні рівні нейромедіаторів у синаптичній щілині або ядрі. Чи можна екстраполювати ці дані на реальні процеси в живому нейроні?
- Ви зазначаєте, що вплив мекамиламіну, атропіну та ізопреналіну на LCC-канали супроводжувалося ефектом миготіння цих каналів, особливо вираженим за дії ізопреналіну. Який, на вашу думку, механізм цього ефекту.
- У тексті зустрічаються окремі технічні помилки (наприклад, написання "Ізопротеринол" та "ізопреналін" для однієї речовини).
- У розділі "Обговорення" доцільно було б розширити порівняння отриманих даних із результатами на інших типах клітин (наприклад, згадуваними кардіоміоцитами), щоб підкреслити тканиноспецифічність виявлених ефектів.

Максимюк Олександр Петрович – кандидат біологічних наук, старший дослідник, заступник директора з науково-технічної роботи, провідний науковий співробітник відділу фізико-хімічної біології клітинних мембран Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України. Загальна **оцінка роботи позитивна**, але виникли зауваження і питання:

- При описі іонних каналів внутрішньоклітинних органел значна увага акцентується на описі іонних каналів мітохондрій, які, попри безсумнівну біологічну важливість для функціонування клітини, все ж не є безпосереднім об'єктом дослідження автора.
- При описі змін електрофізіологічних параметрів у відсотковому співвідношенні відносно контролю надмірним є зазначення десяткової частини, оскільки існування певного розкиду значень в межах груп обмежує

- можливість встановлення різниці з точністю до десяткових знаків, і використання цілих чисел в цьому випадку полегшило б сприйняття.
- Висвітлення результатів дослідження амплітуди струму крізь LCC-канали показано стовпчиками, що не є традиційним способом представлення вольт-амперної характеристики і, хоч і не применшує цінності отриманих результатів, ускладнює порівняння результатів із працями інших авторів та не дозволяє візуально оцінити нахил кривої та потенціал реверсії напрямку струму.
 - Яким чином було верифіковано, що іонні канали, активність яких вивчалася на підставі отриманих реєстрацій струму, є саме LCC-каналами?
 - Відомо, що ядерна мембрана складається із двох шарів, зовнішнього і внутрішнього. Якою була локалізація тих LCC-каналів, які Ви вивчали, і чи можна очікувати певні відмінності у електрофізіологічній активності цих каналів залежно від того, на внутрішній чи зовнішній ядерній мембрані вони розташовані?
 - Яка фізіологічна роль модуляції LCC-каналів агоністами та антагоністами адренергічних та холінергічних рецепторів, яким чином цей процес може відбуватися в організмі?

Жолос Олександр Вікторович – доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри біофізики та нейробиології ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. **Оцінка позитивна.** водночас виникли певні зауваження до роботи та питання до дисертанта:

- В анотації роботи не зазначені концентрації діючих на LCC-канали речовин, без чого неможливо оцінити, наскільки специфічними були фармакологічні ефекти тих чи інших сполук.
- В огляді літератури зазначається наступне: «іонні канали ядерної мембрани можуть забезпечувати підтримання різниці потенціалів між нуклеоплазмою та цитоплазмою». Яким чином може існувати різниця потенціалів, коли у ядерній мембрані є близько 3000 ядерних пор великого діаметру, адже разом вони формують високопровідний електричний шунт між нуклеоплазмою та цитоплазмою?
- Зазначається, що струми реєстрували із часовою дискретизацією 200 мкс, тобто частота оцифровки сигналів була 5 кГц, але не менш важливим параметром, від якого залежить роздільна здатність детекції переходів між відкритими і закритими станами іонних каналів, це частота фільтру, яка не зазначена. Тому виникає питання щодо вибору цього параметру, а саме «при визначенні R_0 були

ігноровані зміни між закритим та відкритим станами, тривалість яких становила менше 10 мс». Яким чином було визначено, що роздільна здатність становить саме 10 мс? Крім того, для кінетики конформаційних змін у білках, що формують іонні канали, це занадто велике значення, адже типові значення знаходяться у субмілісекундному діапазоні.

- Визначення ймовірності знаходження іонного каналу у відкритому стані (P_o) за наявності більше, ніж одного, іонного каналу у фрагменті мембрани – це технічно складна проблема, адже у цьому разі аналітичні алгоритми програми Clampfit розраховують добуток кількості активних каналів на P_o , тобто NP_o , а для отримання величини P_o потрібно ввести N – кількість каналів. Як вона визначалася?
- Молекула ацетилхоліну має позитивний заряд, отже вона не може проникати через біологічні мембрани. Яким чином міг би діяти ацетилхолін при його додаванні до ванночки, як пояснюється у роботі на с. 61 шляхом взаємодії з внутрішньоядерною стороною мембрани? Аналогічне питання виникає і стосовно дії карбахоліну.
- Стандартною концентрацією діючих речовин у роботі було обрано 1 мМ, що у деяких випадках викликає сумніви щодо специфічності їх дії. Наприклад, атропін інгібує різні підтипи мускаринових рецепторів з величинами IC_{50} у межах 0,4 -5 нМ, тому у цьому випадку речовину для блокування LCC-каналів прикладали у концентрації, яка на 5-6 порядків перевищує таку, що блокує мускаринові ацетилхолінові рецептори.

Шатурський Олег Ярославович – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу нейрохімії Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. **Оцінка позитивна**, але виникли зауваження і запитання:

- З огляду на нестачу, порівняно з каналами плазматичних мембран, експериментальних даних з вивчення каналів мембран ядра та інших органел клітини в розділі «Обговорення результатів» дисертанту варто було би скористатися вже існуючими моделями іонних каналів для порівняльного аналізу з результатами, отриманими ним на LCC-каналах. У такий спосіб автор міг би збагатити «Обговорення...» вірогідними доповненнями щодо структури та функцій LCC-каналів. Наприклад: Нещодавно видана робота автори якої характеризують LCC-канали як потенціалозалежні катіонні канали великої провідності (~200 пСм) з підстанами (O. Lunko, O. Lunko, J. Kevin Foskett

(2025) BPS2025-Kinetic modeling of nuclear large conductance. *Biophys.J.*, 124(3), Supplement 1,130A-131A). У дисертаційній роботі автором також показана наявність щонайменше декількох піків провідностей усередині основного (найбільшого) стану провідності ~240-250, 215 та 190-195 пСм при потенціалі -60 mV з перинуклеарного боку ядерної мембрани. Згідно з існуючими уявленнями про функціонування іонопровідних каналів наявність підстанів провідності може свідчити про складнішу ніж просто поодинокі наскрізна трансмембранна пара структуру іонопровідної частини LCC-каналу і/або про присутність заряджених угруповань каналу, що можуть впливати на відкривання або закривання регульованих ними підстанів провідності та основного відкритого стану, наприклад, залежно від знаку або величини мембранного потенціалу. З огляду на останнє припущення, блокувальну дію атропін сульфату на амплітуду струму LCC-каналом з перинуклеарного боку ядерної мембрани, можна пояснити, наприклад, взаємодією позитивно зарядженого азоту молекули блокатора з негативно зарядженою карбоксильною групою в'їстя або водної порожнини каналу за якої відбувається перехід із більшого стану провідності ~215 пСм в менший ~190 пСм (стр 93). Вірогідно, що таке блокування провідності каналу може забезпечуватися не тільки механічним перешкоджанням молекули атропіну струму катіонів але також і певними перетвореннями структури самого каналу, що призводять до переходу в інший підстан провідності. Незважаючи на те, що автор є цілком свідомий можливості такого типу обговорення результатів дослідження і для інших речовин: «Наявність позитивно зарядженого атому азоту в молекулі притаманна ...ацетилхоліну та карбахоліну у формі солей хлоридної кислоти... (стр.143). Можна припустити, що ця частина бере участь у взаємодії з LCC-каналами і модуляції їх властивостей.» (стр. 143) він залишає його для подальшої перевірки додатковими дослідженнями (стр. 141), чим дещо збіднює розділ «Обговорення» і іноді робить його схожим на повтори «Результатів» та «Висновків».

- Зводячи «Обґрунтування теми дослідження» до перевірки дії модуляторів холінорецепторів та адренорецепторів на LCC-канали для визначення і аналізу «...особливостей хімічної будови модуляторів, які опосередковують регулювання окремих параметрів електрофізіологічної активності LCC-каналів» (стр. 20), якими були амплітуда трансмембранного струму та вірогідність існування відкритого стану каналу автор нехтує фактом, що у більшості випадків дія досліджених ним лігандів адрено- і холіноергічних

рецепторів зводилася до блокування амплітуди струму LCC-каналами або зменшення часу їхнього існування у відкритому стані, що загалом дозволяє охарактеризувати ці речовини як блокатори різного ступеня спорідненості з каналом (стр. 139). Відтоді, з огляду на певні особливості будови іонопровідних пор вже досліджених каналів у розділі «Обговорення...» ефективного блокування ацетилхоліном провідності LCC-каналів з перинуклеарного боку ядерної мембрани можна було би, наприклад, пояснювати кращим проникненням молекули блокатора в порожнину каналу через ширший за розміром отвір в'їстя каналу, що в класичних моделях іонопровідних пор (A.Marty and A.Finkelstein (1975) Pores formed in lipid bilayer membranes by nystatin, J.Gen.Physiol., 65, 515-526) знаходиться з зовнішнього боку мембрани. Також, можна було би приблизно оцінити ефективний розмір отвору пори LCC-каналу за його провідністю та розмір молекул блокаторів, що могло би дозволити пояснювати причину утворення вибіркового ряду цих блокаторів, побудованого за спроможністю зменшувати амплітуду струму LCC-каналом при позитивних потенціалах з перинуклеарного боку, (атропін > платифілін > пілокарпін) (стр. 135) за зменшенням збігу між розміром отвору пори і молекули блокатора. Причому, зв'язування молекул цих речовин з LCC-каналом могло відбуватись, наприклад, завдяки позитивному заряду молекули азоту, присутньому у всіх відзначених блокаторів та негативного заряду карбоксильної групи LCC-каналу. Так само, як і в випадку зауваження 1, хоча дисертант є цілком свідомим можливості такого типу обговорення отриманих ним результатів, він в основному залишає його на майбутнє для подальшої перевірки додатковими дослідженнями коли «Встановлення і подальше вивчення структурних особливостей, які забезпечують інгібування LCC-каналів, зможе допомогти вибудувати краще розуміння структури самих LCC-каналів, оскільки молекули модулятора зазвичай є комплементарними регуляторному сайту модульованого білка, такого, як іонний канал.» (стр. 141). У такий спосіб, аналогічно зауваженню 1, автор дещо збіднює розділ «Обговорення» чим іноді робить його схожим на повтори «Результатів» та «Висновків».

- З огляду на невелику кількість припущень, які могли би логічно поєднати блокувальні спроможності лігандів холіно- та адренорецепторів на LCC-каналах, часто вживаний для деяких речовин проміжний висновок про гетерогенність структури LCC-каналу з різних боків мембрани типу: «...різниця в ефекті карбахоліну залежно від того, з якого боку мембрани його апліквали, може свідчити про те, що структура LCC-каналів також є

гетерогенною залежно від сторони мембрани ...» (стр. 69) краще переносити із «Результатів...» в «Обговорення...» і «Висновки».

- Ураховуючи відносно невелику спроможність інструментарію, використаного автором в роботі до змін концентрації задіяних блокувальних речовин (в більшості репрезентативних випадків від 0,5 до 10 ммоль/л) чи розглядає автор в подальших дослідженнях можливість реконструкції LCC-каналів у штучних мембранах з метою полегшення доступу значно більших або менших концентрацій використаних ним або інших речовин до різних боків LCC-каналу для остаточного визначення їхньої блокувальної дії та ступеня спорідненості до каналу?

Результати відкритого голосування:

«За» 5 членів ради,

«Проти» 0 членів ради.

На підставі результатів відкритого голосування разова спеціалізована вчена рада присуджує **Надтоці Сергію Олександровичу** ступінь доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Відеозапис трансляції захисту дисертації додається.

Голова разової спеціалізованої вченої ради



Олена ЛУК'ЯНЕЦЬ