

**ВІДГУК  
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора кафедри мікробіології, вірусології,  
імунології, Тернопільського національного медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського,

**Камишного Олександра Михайловича**

на дисертаційну роботу

**Руминської Тетяни Миколаївни**

«Протизапальні й протимікробні властивості похідного 4-тіазолідинону та  
нестероїдного протизапального препарату та їхній вплив на мікроекологічний  
та біохімічний статус лабораторних тварин»  
представлену до захисту Разової Спеціалізованої вченої ради ДФ 35.368.008  
Інституту біології тварин НААН на здобуття ступеня доктора філософії в галузі  
знань «09-Біологія» за спеціальністю «091 Біологія».

**Актуальність теми дисертаційної роботи.**

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є одними з найбільш використовуваних засобів у лікуванні різних запальних і больових станів, таких як ревматоїдний артрит, остеоартрит, мігрень та гострий біль. Попри їхню ефективність, традиційні НПЗП мають значні побічні ефекти, що обмежує їх тривале застосування. Вони можуть спричиняти ульцерогенну дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, призводити до гастропатій, виразок, кровотеч та онкології. Крім того, НПЗП можуть викликати серцево-судинні ускладнення, дисбіоз кишечника та інші системні порушення. З огляду на ці ризики, існує гостра потреба в розробці нових НПЗП, які б мали менше побічних ефектів і були безпечнішими для тривалого використання. Це підвищує актуальність дослідження нових хімічних сполук, що можуть стати основою для таких препаратів. Використання новосинтезованих сполук, таких як похідні 4-тіазолідинону, відкриває нові перспективи у створенні ефективних і безпечних протизапальних препаратів. Ці сполуки демонструють не лише потужні протизапальні властивості, але й можуть володіти антибактеріальною та протигрибковою активністю, що розширює їхнє потенційне застосування.

Похідні 4-тіазолідинону характеризуються високою структурною різноманітністю та легкістю модифікації, що дозволяє створювати препарати з необхідними властивостями, зокрема зменшувати побічні ефекти і покращувати терапевтичний профіль. Деякі з цих сполук можуть модулювати мікробіоту кишечника, що додатково сприяє підтримці гомеостазу та зменшенню запальних процесів. Це є додатковою перевагою, оскільки порушення мікробіоти часто асоціюється з різними захворюваннями.

Враховуючи вищесказане, тема дисертаційної роботи «Протизапальні й протимікробні властивості похідного 4-тіазолідинону та нестероїдного протизапального препарату та їхній вплив на мікроекологічний та біохімічний статус лабораторних тварин» є актуальною, а проведене дослідження значущим та важливим з науково-теоретичної та практичної точки зору.

#### **Зв'язок теми роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконувалась згідно плану науково-дослідної роботи лабораторії обміну речовин С.З. Гжицького, Інституту біології тварин НААН відповідно до тематики ДР№0121U108826 «Дослідити вплив екологічних і кліматичних чинників на обмін речовин у тварин та розробити методи попередження метаболічних порушень». Була частково профінансована «протизапальної активностей гетероциклічних та сполук природнього походження» [грант номер: 0123U100153].

#### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації; їх достовірність.**

Дисертаційна робота Руминської Тетяни виконана на високому сучасному рівні і ґрунтується на експериментальному дослідженні. Формування експериментальних груп та підбір методик відповідають сучасним стандартам, чітко співвідносяться з поставленою метою та завданнями дослідження, повністю дозволяючи їх реалізувати. Проведені експериментальні дослідження відповідають вимогам біоетики та морально-етичним нормам, що підкреслює відповідальність та етичність наукової роботи.

Ця робота є актуальним і завершеним науковим дослідженням, що має значний внесок у науку. Дисертантка використала сучасні методи дослідження,



такі як метагеномні секвенування, що забезпечило високу точність і надійність отриманих результатів. Крім того, було опрацьовано достатню кількість фактичного матеріалу – 290 джерел, здебільшого зарубіжних та за останні 5 років, що свідчить про глибоке ознайомлення з сучасним станом досліджуваної проблематики.

Статистична обробка матеріалу дозволила досягти мети дослідження відповідно до поставлених завдань, сформулювати обґрунтовані висновки та розробити практичні рекомендації. Наукові положення та висновки дисертації, що базуються на фактичному матеріалі, є добре обґрунтованими та узагальненими, що підкреслює високу якість наукової роботи.

#### **4. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.**

Дисертанткою уперше було досліджено та охарактеризовано біологічну активність нової сполуки 4-тіазолідинону Les-6490 (гібрид піразол-4-тіазолідинону). Виявлена антимікробна активність сполуки щодо стандартних та клінічних штамів патогенних бактерій і грибків, а саме виявлено активність проти *Staphylococcus aureus* та *Saccharomyces cerevisiae*.

Вперше новосинтезована сполука та НПЗП були вивчені на моделі запального процесу в щурів, індукованого ад'ювантом Фрейнда.

Проведено аналіз мікробного вмісту тонкої та товстої кишки мікробіологічними методами та співставлено з дослідженнями з використанням метагеномних послідовностей 16s рРНК. Виконано аналіз таксонів, альфа-різноманіття, бета-різноманіття, аналіз головних координат, аналіз головних компонентів, неметричне багатовимірне шкалювання, метод парних груп з арифметичним середнім, аналіз різниці спільнот, аналіз варіації між групами та метастатичний аналіз між групами.

Встановлено, що похідний 4-тіазолідинону значно впливає на зростання кількісного рівня протизапальних мікроорганізмів (*Blautia*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Succivibionaceae*, *Coriobacteriales*) та відновлення еубіотичного складу кишкової мікробіоти, порушеної внаслідок індукованого запального процесу. Також було виявлено ймовірну антитрепонемну активність *in vivo*. Досліджувана сполука Les-6490 має потенційну пребіотичну активність з

непрямим протизапальним ефектом; сполука Les-6490 впливає на склад мікробіомів кишкового каналу щурів подібно до нестероїдного протизапального препарату німесулід. Вивчено вплив сполуки на показники запального процесу та маркери ліпідного, фосфорно-кальцієвого обміну та визначено маркери гепатотоксичності в умовах дії досліджуваної сполуки та препарату порівняння (німесулід).

#### **Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Отримані результати наукового дослідження значно розширюють розуміння мікроекології кишкового каналу та інтестинальної мікробіоти завдяки застосуванню метагеномного аналізу. Виявлені властивості новосинтезованого похідного 4-тіазолідинону вказують на його потенційні протизапальні властивості та мікроекологічне значення як сполуки з непрямим протизапальним впливом, що відкриває перспективи для подальших досліджень і впровадження у фармацевтичну промисловість України та практичну фармакотерапію.

Ці результати успішно інтегровані в навчально-педагогічний процес кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

#### **Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях.**

Результати досліджень опубліковані в 11 наукових працях, з яких 4 статті у наукових фахових виданнях (2 у виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus (Q1 і Q4) та 2 статті у фаховому виданні категорії Б), 7 тез у матеріалах наукових конференцій, конгресу і форуму. Усі наукові праці повністю відображають результати й основні положення дисертації Руминської Т. М. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднено й обговорено на багатьох міжнародних і всеукраїнських наукових конференціях.

#### **Оцінка структури, змісту та форми дисертації.**

Дисертація викладена на 214 сторінках друкованого тексту. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, п'ятих розділів власних досліджень, висновків, списку використаної літератури (290 джерел) та 6 додатків. Робота ілюстрована 17 таблицями та 36 рисунками.



Рукопис написано за класичною структурою, літературною українською мовою. Всі розділи дисертації викладено чітко із дотриманням структури роботи відповідно до дизайну дослідження.

*Анотації* оформлені українською та англійською мовами згідно вимог. Авторка стисло виклала основні наукові положення та результати досліджень дисертаційної роботи.

У *вступі* розкрито актуальність теми, сформульовано мету й завдання, визначено об'єкт, предмет і методи дисертаційного дослідження, наведено новизну і практичне значення отриманих результатів, інформацію про особистий внесок здобувачки, результати апробації та публікації за темою дисертації, а також її обсяг і структуру.

*Розділ 1 «Огляд літератури»* містить 7 підрозділів, у яких представлено ретельно проведений аналіз сучасної вітчизняної та зарубіжної наукової літератури.

Обґрунтовано необхідність проведення дослідження, що відбувається на основі сучасних наукових публікацій, більшість з яких англійські та опубліковані впродовж останніх 5 років.

У розділі дисертації наведено наукові дані щодо механізмів дії нестероїдних протизапальних препаратів і висвітлено важливість пошуку нових засобів з подібними властивостями, але з меншою побічною дією. Особлива увага приділена ролі мікробіоти у розвитку різних захворювань, а також на біологічні ефекти нових тіазолідинонів та їхній потенційний вплив на мікробіоценоз.

У *другому розділі «Матеріали та методи дослідження»* описано дизайн, матеріали та використані методи дослідження. Наведено характеристику досліджуваних сполук похідних 4-тіазолідинонів, обсяг методів мікробіологічного дослідження матеріалу, методик вивчення чутливості мікроорганізмів до новосинтезованих сполук, методи молекулярно-генетичного дослідження та клініко-лабораторні методи.

У *третьому розділі «Мікробіологічні дослідження»* подано дані щодо антимікробної активності похідних 4-тіазолідинонів. Досліджено вплив лідера

серед них, похідного 4-тіазолідинону Les-6490, на утворення бактеріальних біоплівки, а також проведено аналіз впливу Les-6490 та препарату німесулід на мікрофлору кишківника щурів в умовах індукованого запалення.

У *четвертому розділі* дисертаційної роботи викладено результати впливу досліджуваної сполуки та препарату порівняння на протеїновий, ліпідний та мінеральний обмін в умовах без запалення та індукованим запальним процесом. Описано зміни гематологічних параметрів крові щурів за дії досліджуваних речовин. Встановлено, що досліджувана сполука Les 6490 з хімічної групи похідних 4-тіазолідинонів за маркерами запального процесу (загальна кількість лейкоцитів та ШОЕ) не поступається рівнем протизапальної активності НПЗП німесулід.

У даному розділі дисертантка аналізує токсичність сполуки Les-6490 і встановлює, що вона відноситься до 4 класу токсичності, що робить її придатною для використання в експериментальних дослідженнях та вважає, що сполуку можна розглядати як перспективну для подальших досліджень у якості засобу з протизапальним впливом та гіполіпідемічним ефектом.

Відповідно до результатів дослідження сформульовано висновки.

У *розділі 5 «Дослідження розвитку запального процесу індукованого ад'ювантом Фрейнда»* викладено результати спостереження за дією сполуки Les- 6490 та німесулід в умовах запалення, індукованого ад'ювантом Фрейнда. Дослідження показало, що новосинтезована сполука сповільнює розвиток та зменшує інтенсивність запального процесу. Розділ містить фотографії, графіки та таблиці що покращує сприйняття матеріалу. Зауважень до даного розділу немає.

*Розділ 6. «Метагеномний аналіз»* складається з чотирьох підрозділів. Підрозділ 6.1 присвячений аналізу складу мікробіомів кишкового каналу експериментальних тварин. Описано результати відносної кількості таксонів у біоматеріалі окремих групах. Проведено аналізу альфа- та бета-різноманіття, аналіз кривої біорізноманіття та головних компонентів з кластерним перетворенням. У підрозділі 6.2 *Міжгруповий аналіз мінливості видів* з метою виявлення впливу сполуки Les-6490 на мікробіоту шлунково-кишкового каналу



(ШКК) проведено дослідження складу виявлених таксонів, які відрізнялися за кількісними показниками в різних групах тварин. У підрозділі 6.3 проведено аналіз міжгрупових варіацій із застосуванням  $t$ -тестового аналізу та 6.4 проведено MetaStat – аналіз таксонів із значними внутрішньогруповими варіаціями.

Даний розділ проілюстровано сучасними графіками та діаграмами. За допомогою ґрунтовних статистичних розрахунків були констатовані достовірні результати. В цьому розділі містяться таблиці, які перевищують сторінку, що ускладнює їх розуміння та огляд.

Розділ 7 «Порівняльна дія німесулідну та похідної 4-тіазолідинону сполуки Les-6490 на парієтальну мікробіоту кишки *in vivo* при індукованому запальному процесі». У процесі проведення дослідження дисертантка вивчила вплив новосинтезованої сполуки Les-6490 та німесулідну на мікробіоту тонкої кишки. Вона прийшла до висновку, що Les-6490 збільшує ріст *Helicobacter*, але пригнічує *Stenotrophomonas*. Крім того, сполука сприяє розвитку більшої видової різноманітності в мікробіомі кишки в цілому.

У 8 розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» об'єднано та систематизовано отримані результати дисертаційного дослідження. Для обґрунтування основних положень дисертації авторкою проведено широке обговорення результатів власних досліджень, що побудоване на об'єднанні власне одержаних фактичних даних та їх порівняння з відомими даними наукової літератури.

Автор дисертації підкреслила актуальність наукової задачі, зокрема, важливість впливу мікробіоти на організм.

Дисертація завершується чітко сформульованими автором конкретними висновками, які базуються на результатах проведених досліджень та експериментально обґрунтованими практичними рекомендаціями.

Висновки, які наведені в дисертації, роблені на основі визначення їх статистичної вірогідності, повністю відповідають поставленим завданням дисертаційного дослідження, відображають зміст роботи та свідчать про досягнення поставленої мети, викладені логічно і послідовно.

Більшість використаних у дисертаційній роботі літературних джерел є сучасними, що підкреслюють актуальність проблеми дисертації.

Список використаних джерел представлений у відповідності до вимог МОН України (бібліографія оформлена за АРА стилем), містить першоджерела вітчизняних і зарубіжних авторів включно до 2024 р.

#### **Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.**

Дисертаційна робота Руминської Т.М. «Протизапальні й протимікробні властивості похідного 4-тіазолідинону та нестероїдного протизапального препарату та їхній вплив на мікроекологічний та біохімічний статус лабораторних тварин» перевірено на плагіат та встановлено, що дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності та не містить ознак плагіату.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Спільно з науковими керівниками було обрано вибір напрямку роботи, сформульовані мета та завдання дослідження.

#### **Зауваження до змісту та оформлення дисертаційної роботи.**

При оцінці дисертаційної роботи, яка отримала загалом позитивну оцінку, було виявлено деякі зауваження щодо змісту та оформлення:

1. У роботі присутні поодинокі стилістичні та пунктуаційні неточності, які потребують уваги.
2. В розділі "Матеріали і методи" зустрічаються загальновідомі стандартні методики, для яких достатньо посилання на літературне джерело з характеристикою методики, замість деталізованого опису.
3. Відсутній висновок щодо прогнозування мішеней біоактивних молекул;

Під час ознайомлення з роботою до дисертанта виникли такі запитання, на які бажано дати відповідь у процесі наукової дискусії:

1. Чому було обрано саме похідні 4-тіазолідинону для дослідження їх протизапальних властивостей;
2. Які обмеження метагеномного аналізу ви виявили під час свого дослідження і як плануєте їх врахувати у майбутніх роботах?
3. У чому полягає перевага сполуки Les-6490 перед іншими нестероїдними протизапальними препаратами, такими як німесулід?



### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Руминської Тетяни Миколаївни «Протизапальні й протимікробні властивості похідного 4-тіазолідинону та нестероїдного протизапального препарату та їхній вплив на мікроекологічний та біохімічний статус лабораторних тварин» за актуальністю, новизною, науково-методичним рівнем виконання роботи, практичним значенням, кількістю публікацій подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія», галузь знань 09 «Біологія» є завершеною науковою працею.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Представлена дисертаційна робота повністю відповідає «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (із змінами і доповненнями, внесеними постановами Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 року № 341, від 19 травня 2023 року № 502 та від 3 травня 2024 року №507), а її авторка, Руминська Тетяна Миколаївна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія», галузь знань 09 «Біологія».

### **Офіційний опонент**

професор кафедри мікробіології, вірусології, імунології  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І.Я. Горбачевського  
доктор медичних наук

  
**Олександр КАМИШНИЙ**  
Особистий підпис  
Заступник ректора кафедри клінічних психіатричних дисциплін  
Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського

