

ВИСНОВОК
ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ
ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Руминської Тетяни Миколаївни

здобувача ступеня доктора філософії

«Протизапальні й протимікробні властивості похідного 4-тіазолідинону та нестероїдного протизапального препарату та їхній вплив на мікроекологічний та біохімічний статус лабораторних тварин»

за спеціальністю 091 Біологія

(галузь знань 09 Біологія)

Актуальність теми дисертації.

Запальна реакція організму є одним з важливих фізіологічних механізмів захисту організму від інфекційних факторів та важливою ланкою розвитку патологічних процесів залежно від активації тих чи інших медіаторів запалення. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), що використовують в лікуванні численних хворіб, можуть спричинювати низку побічних ефектів, основним з яких є ульцерогенна дія на слизові оболонки органів шлунково-кишкового тракту, зокрема НПЗП-гастропатія і розвиток виразкової хвороби 12-палої кишки та шлунку. Тривале вживання НПЗП може призвести до кишкового дисбіозу, наслідком якого є патофізіологічні впливи на гепатобіліарну, серцево-судинну, видільну та дихальну системи, а також нейропсихологічні порушення. Особливі типи кишкового дисбіозу асоціюються з розвитком колоректального раку.

Механізм дії НПЗП базується на інгібуванні активності циклооксигенази (ЦОГ), яка має дві основні ізоформи: конститутивна — ЦОГ-1 та індукбельна — ЦОГ-2, що відрізняються структурно і функціонально. Відповідно усі НПЗП поділяють на селективні та неселективні. Зокрема до селективних інгібіторів ЦОГ-2 відноситься широко вживаний препарат німесулід, який взаємодіє з каскадом

арахідонової кислоти і знижує біосинтез простагландинів шляхом інгібування циклооксигенази. Незважаючи на менш виражений ульцерогенний ефект, селективні НПЗП підвищують ризик появи інфаркту міокарду. Враховуючи численні побічні ефекти існуючих нині НПЗП, активно ведеться розробка нових протизапальних засобів, позбавлених побічної дії.

Одним з перспективних підходів є пошук нових протизапальних молекул серед похідних 4-тіазолідинону. З'явилось підтвердження того, що сполуки на основі 4-тіазолідинону мають потужні протизапальні властивості, а також виявляють активність проти бактерій та грибів. Крім того, ці сполуки мають структурну різноманітність та легко модифікуються, що робить їх перспективним класом молекул для розробки нових лікувальних препаратів. До того, їхня здатність модулювати мікробіоту кишки вказує на можливість додаткових корисних властивостей, окрім протизапальних. Керований вплив на мікробіом організму дає змогу додатково впливати на підтримку гомеостазу та розвиток запального процесу. Кишковий мікробіом, що заселяє травний канал, починає формуватися після народження, характеризується віковими та популяційними особливостями містить трильйони мікроорганізмів, котрі належать до сотень видів, перевищуючи за кількістю клітин організм людини. Мікробіота кишки бере участь у важливих фізіологічних функціях шлунково-кишкового каналу, зокрема моториці, біотрансформації нутрієнтів, імуномодуляції та розвитку імунотолерантності, синтезі багатьох біологічно активних речовин, зокрема тих, які не утворюються в організмі та не поступають із зовні. Метаболіти, продуковані кишковою мікробіотою, зокрема коротколанцюгові жирні кислоти беруть участь у важливих біохімічних та фізіологічних процесах – забезпечують енергетичні потреби кишкового епітелію, регулюють моторику гладенької мускулатури, впливають на рівень гормонів гіпофіза, запобігають злякисному переродженню.

Навіть при наявних методах лікування, все ще існує потреба в нових терапевтичних підходах, які ефективно борються з запаленням та зменшують активність захворювань без значущих побічних ефектів.

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

які входять до дисертаційної роботи були проведенні згідно планів науково-дослідної роботи лабораторії обміну речовин імені С. Гжицького Інституту біології тварин НААН упродовж 2020–2024 років. Дослідження було частково профінансоване Міністерством Охорони Здоров'я України «Дослідження протимікробної та протизапальної активностей гетероциклічних та сполук природного походження» [грант номер: 0123U100153]

Дисертантка досліджувала вплив новосинтезованої сполуки на основі похідних 4-тіазолідинонів на фізіологічні зміни організму лабораторних тварин, з індукованим запальним процесом та без запалення, за гематологічними й біохімічними показниками крові та альтерацію кишкового мікробіому тварин зі застосування метагеномних досліджень.

Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів.

Автором особисто виконано пошук та аналіз наукової літератури за тематикою дисертаційної роботи, проведено експериментальні дослідження на лабораторних тваринах, проведено аналіз та статистичну обробку отриманих експериментальних даних, написано та оформлено дисертаційну роботу. У співпраці з науковими керівниками, док.мед.наук, професоркою О.П. Корнійчук та док.біол.наук, Ю.Т. Салигою сплановано робочу гіпотезу, схему досліджень, мету та завдання, обґрунтовано та підібрано методичні підходи, сформульовано висновки, які представлені у розділах дисертаційної роботи. Опубліковані у співавторстві наукові праці написані на основі фактичного експериментальних даних, отриманих дисертанткою у процесі виконання досліджень

Ступінь достовірності результатів проведених досліджень та обґрунтованість висновків, що викладені в дисертації.

Викладені у дисертації наукові положення та узагальнені на їх підставі висновки зроблені на основі отриманих даних відповідно до первинної документації. Рівень обґрунтованості результатів проведених досліджень достатній, використані сучасні методи досліджень, результати статистично опрацьовані та отримані вірогідні дані. Кількість варіантів у вибірках відповідає критеріям варіаційної статистики й кореляційного аналізу, що дозволило зробити

обґрунтовані висновки та практичні рекомендації. Отримані результати подані в описовому вигляді, опрацьовані статистично, документовані таблицями, фотографіями та рисунками. Результати дисертаційного дослідження широко оприлюднені та обговорені на науково-практичних форумах.

Рукопис дисертації отримав позитивну оцінку при перевірці на академічний плагіат.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уперше було досліджено та охарактеризовано біологічну активність нової сполуки 4-тіазолідінону Les-6490 (гібрид піразол-4-тіазолідінону). 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-тіазолідінону 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, але така дія за результатами метагеномного дослідження проявляється більшою мірою відносно окремих таксонів мікробіоти. 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).

Обсяг публікацій автора за матеріалами дисертаційної роботи. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 4 наукових статей (2 статті у виданнях, які індексуються у міжнародних наукометричних базах Scopus / Web of Science (одна з них Q1-Q2) та 2 статті у фахових журналах категорії Б), 7 тез доповідей на вітчизняних, міжнародних та закордонних наукових конференціях, конгресах, форумах.

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Rumynska, T. M., Hural, A. R., Konechnyi, Y. T., Vynnytska, R. B., Lozynskyi, A. V., Salyha, Y. T., Korniychuk, O. P., & R.B. Lesyk. (2021). Microbial biofilms and some aspects of anti-inflammatory drug use. *Biopolymers and Cell*, 37(4), 247–258. <https://doi.org/10.7124/bc.000a57> (Scopus Q4). (Особистий внесок здобувача: ідея проведення досліджень, аналіз літературних джерел, участь у написання та оформлення публікації).

2. Руминська Т. Вплив німесулід та нового похідного 4-тіазолідинону на гематологічні параметри в умовах експериментального запального процесу. *Біологія тварин*. 2023. Т. 25, № 2. С. 33–36. <https://doi.org/10.15407/animbiol25.02.033> (фахове наукове видання України). (Особистий внесок здобувачки: участь у виконанні лабораторних досліджень, аналіз і обробка отриманих результатів, написання та оформлення публікації).

3. Rumynska, T., & Lavryk, G. (2023). Effect of 4-thiazolidinone derivative and nimesulide on parietal intestinal microbiota of rats during induced inflammation process in vivo. *The Animal Biology*, 25(4), 44–50. <https://doi.org/10.15407/animbiol25.04.044> (фахове наукове видання України) (Особистий внесок здобувачки: ідея проведення досліджень, участь у виконанні лабораторних досліджень, аналіз і обробка

отриманих результатів, написання та оформлення публікації).

4. Konechnyi Y, Rumynska T, Yushyn I, Holota S, Turkina V, Ryviuk Rydel M, Sękowska A, Salyha Y, Korniychuk O, Lesyk R. A New 4-Thiazolidinone Derivative (Les-6490) as a Gut Microbiota Modulator: Antimicrobial and Prebiotic Perspectives. *Antibiotics*. 2024; 13(4):291. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13040291> (*Scopus Q1-Q2*) (*Особистий внесок здобувачки: ідея проведення досліджень, участь у виконанні лабораторних досліджень, аналіз і обробка отриманих результатів, написання та оформлення публікації*).

5. T.Rumynska, I.Yushyn, S.Holota, Adriana Hural, D.Mural, O.Dudok, Y. Salyha, V. Georgiyants, O.Korniychuk, R. Lesyk, Y. Konechnyi. Comparative characteristics of the anti-inflammatory effect of the 4-thiazolidinone derivative Les- 6490 and Nimesulide under the conditions of Freund's adjuvant-induced inflammatory process in rats. *Biopolymers and Cell* (*прийнято до друку станом на 12.01.2024 (Scopus Q4)*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. T. Rumynska A. Hural, Y. Salyha. Influence of NSAIDs on the microbiocenosis of the oral cavity in animals. The first ukrainian-polish scientific forum agrobioperspectives. 29–30 September 2021, Lviv, Ukraine .

2. Руминська Т.М., Корнійчук О.П. До питання мікробіологічної діагностики мікробних процесів у ротовій порожнині. «Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній і клінічній лабораторній медицині» 2020 р. С.36. Дніпро, Україна.

3. Konechnyi, Y., Rumynska, T., Yushyn, I. and Lesyk, R., 2022. Newly synthesized 5-pyrazolyl substituted 2,4-thiazolidinedione as potential anti-inflammatory and antimicrobial agent. ESCMID-ASM Joint Conference on Drug Development to Meet the Challenge of Antimicrobial Resistance, Dublin, Ireland, 4-7 October 2022, <https://www.escmid.org/dates-events/escmid-conferences/escmidas-conference-2022>.

4. М. Сус, Т. Руминська, І. Коваленко. Мікробіом та інтерлейкіновий профіль при запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Українські медичні. XIX конгрес світової федерації українських лікарських товариств. Українські медичні вісті, 27–29.10.2022 С 140-141

5. Т. Руминська, І. Юшин, Ю. Конечний. Вплив нестероїдного протизапального препарату німесулід у та нового похідного 4-тіазолідинону на мікробіоту товстої кишки. XXI All-Ukrainian Scientific and Practical Conference of Young Scientists, Lviv, Ukraine, May 18th–19th 2023 С.75.

6. Гураль А., Руминська Т., Мельник О., Павляк У., Конечний Ю. Взаємодія адгезивних властивостей бактерій із компонентами формування біоплівки. Збірник наукових матеріалів XXIV міжнародної науково-практичної інтернет конференції el-conf.com.ua Новини науки XXI століття. м. Вінниця 2019. с.113-117.

7. Rumynska T., Melnyk O., Pavliak U., Hural A. The connection mechanism of co-operations of biofilm microorganisms and antibiotic resistance. RS Clobal International trends in science and technology Poland. 2019.

Конкретний особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.

Авторка самостійно проаналізувала сучасну літературу за темою дисертації, здійснила патентно-інформаційний пошук, обґрунтувала актуальність теми дисертаційної роботи, визначила мету й сформулювала завдання дослідження. Дисертантка безпосередньо брала участь у експериментальному дослідженні, формувала дизайн дослідження, самостійно провела статистичну обробку отриманих результатів. За консультативної допомоги наукових керівників док.мед.наук, професорки О. П. Корнійчук та док.біол.наук, Ю. Т. Салиги обґрунтувала висновки. Підготувала й опублікувала у вигляді наукових статей результати досліджень, власноруч написала дисертацію. Запозичень ідей та розробок у співавторів публікацій не було, конфлікту інтересів немає.

Наукове значення виконаного дослідження та практична цінність одержаних результатів.

Одержані результати наукового дослідження розширюють знання про мікроекологію кишкового каналу та інтестинальну мікробіоту завдяки результатам дослідження із застосуванням метагеномного аналізу. Виявлені властивості новосинтезованого похідного 4-тіазолідинону вказують на його потенційні

властивості як протизапального та мікроекологічно значущої сполуки з непрямою протизапальною дією і відкривають перспективи подальших досліджень з метою впровадження у фармацевтичну промисловість України та в практичну фармакотерапію.

Результати впроваджено в навчально-педагогічний процес кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Перевірка дисертаційної роботи на наявність академічного плагіату.

Комісія з питань академічної доброчесності та етики в Інституті біології тварин НААН, створена наказом директора №14-к від 09.03.2021 року, перевіряючи дисертацію Руминської Т.М. на тему «Протизапальні й протимікробні властивості похідного 4-тіазолідинону та нестероїдного протизапального препарату та їхній вплив на мікроекологічний та біохімічний статус лабораторних тварин», прийшла до наступного висновку: унікальність дисертаційної роботи становить 99,3 % і відповідно до п.-6 «Положення про виявлення та запобігання академічного плагіату в Інституті біології тварин

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень.

Усі маніпуляції з лабораторними тваринами виконувалися з дотриманням вказівок «Європейської конвенції про захист лабораторних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001). Дозвіл на проведення досліджень отримано від комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 10, 5).

Оцінка структури дисертації, її мови та стилю викладення.

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» за структурою, мовою та стилем виконана відповідно до вимог щодо

оформлення дисертації МОН України (наказ МОН від 12.01.2017 року № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації»). Рукопис написаний українською мовою, матеріали викладені у доступному стилі, складається з анотацій українською та англійською мовами, списку публікацій за темою дисертації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, п'ятих розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

Дисертаційна робота Руминської Т.М. виконана на високому теоретичному і науково-методичному рівні та відповідає сучасним напрямкам досліджень біології та вимогам МОН України, які ставляться до дисертацій науково-освітнього ступеня доктора філософії.

Зауваження до дисертації щодо її змісту та оформлення.

Принципових зауважень до змісту, оформлення та стилю дисертаційної роботи немає. Мали місце деякі стилістичні помилки, на які вказано авторці та які не знижують цінності використаного матеріалу.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії (Постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44), Про внесення деяких змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань підготовки та атестації здобувачів наукових ступенів від 19.05.2023 р №502.

Висновок: за актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням 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» відповідає вимогам ПОРЯДКУ, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Рекомендації дисертації до захисту.

Дисертаційну роботу заслухано та обговорено на міжлабораторному засіданні Інституту біології тварин НААН (протокол № 1 від 29.04.2024 р.). В процесі обговорення дисертаційної роботи Руминської Т.М. суттєвих зауважень, що стосуються суті роботи, не було висунуто.

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» є завершеною науковою працею, у якій вирішено наукове завдання – досліджено протимікробну дію *in vitro* новосинтезованої сполуки на основі похідних 4-тіазолідинонів з виявленою біологічною та фармакотерапевтичною активністю, обґрунтовано ймовірний механізм дії та сформульовано прогностичні характеристики. Проведено оцінку протизапального ефекту похідного 4-тіазолідинону при запальній реакції у тварин, змодельованій ад'ювантом Фрейнда і порівняно одержані дані з результатами дослідження протизапальної дії НПЗП німесулід. Проведено порівняння протизапальної дії новосинтезованої сполуки та НПЗП (німесулід) *in vivo*. Досліджено вплив нового похідного 4-тіазолідинону та НПЗП на фізіологічні зміни організму лабораторних тварин за гематологічними та біохімічними показниками крові; вивчено вплив похідного 4-тіазолідинону та НПЗП на альтерацію кишкового мікробіому тварин із застосування метагеномних досліджень, що має важливе значення для галузі знань 09 «Біологія».

У 11 наукових публікаціях повністю відображені основні результати дисертації, з них 2 статті, опубліковані у журналах, що належать до наукометричної бази Scopus та 2 статті – у фахових наукових виданнях України, а також 7 тез доповідей на конференціях.

Дисертація відповідає вимогам, передбаченим пп. 6, 7, 8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженому Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 з урахуванням змін згідно Постанови Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502.

З урахуванням наукової зрілості та професійних якостей роботи Руминської Т.М. «Протизапальні й протимікробні властивості похідного 4-тіазолідинону та нестероїдного протизапального препарату та їхній вплив на мікроекологічний та біохімічний статус лабораторних тварин» рекомендується для подання до розгляду та захисту у спеціалізованій вченій раді.

За затвердження висновку проголосували:

За — двадцять три

Проти — немає

Утримались — немає

Головуючий на засіданні фахового семінару
завідувач лабораторії обміну речовин
імені Степана Гжицького,
доктор сільськогосподарських наук, професор
29.04.2024 р.



Петро СТАПАЙ

Підпис професора Петра Стапая засвідчую,

вчений секретар
Інституту біології тварин НААН
к.с.-г.н.



Оксана СМОЛЯНІНОВА

