

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0826U000139

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 19-01-2026

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гуменюк Наталія Ігорівна

2. Humeniuk Nataliia I.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 091Біологія/Фармакологія

Дата захисту:

Спеціальність за освітою: Мікробіологія, молодший науковий співробітник (біологія), мікробіолог

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Сектор науки: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 11540

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут фармакології та токсикології"
Національної академії медичних наук України

Код за ЄДРПОУ: 02011901

Місцезнаходження: вул. Антона Цедіка, Київ, 03057, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Галузевий

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут фармакології та токсикології"
Національної академії медичних наук України

Код за ЄДРПОУ: 02011901

Місцезнаходження: вул. Антона Цедіка, Київ, 03057, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Галузевий

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.45

Тема дисертації:

1. Фармакодинамічні особливості антибіоплівкової дії похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу
2. Pharmacodynamic features of the antibiofilm action of 4-(1'-adamantyl)-1R-benzene derivatives.

Реферат:

1. Резистентність мікроорганізмів до антимікробних препаратів залишається актуальною проблемою, що становить загрозу для життя людей. Серед важливих факторів, які сприяють поширенню антибіотикорезистентних штамів бактерій, є формування біоплівки. Вони є причиною хронічних рецидивуючих інфекцій (близько 80 %) та неефективності антибіотикотерапії. Одним із шляхів вирішення проблеми є пошук нових речовин, здатних порушувати різні етапи плівкоутворення. Дисертація присвячена вивченню особливостей антибіоплівкової активності нових похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій (метицилін-резистентного *S. aureus* (MRSA), *E. coli*, *P.*

aeruginosa), які віднесені до переліку пріоритетних мікроорганізмів для створення АМП. У дослідженнях використані 2 сполуки: 4-(адамантил-1)-1-(1-амінобутил) бензол (шифр АМ-166) та 1-[4-(1-адамантил)-феноксид]-3-(N-бензил, N-диметиламіно)-2-пропанолу хлорид (шифр KBM-97). В експериментах *in vitro* встановлено, що похідні 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу виявляють виразну антибіоплівкову активність на перших етапах плівкоутворення. За їх дії у суб-МІК та концентраціях, що перевищують 1,0 МІК, спостерігається зменшення біомаси біоплівок (у межах від 22,5 % до 92,3 %) та кількості метаболічно активних клітин MRSA, *E. coli*, *P. aeruginosa*. Похідні 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу впливають на неспецифічні (гідрофобність клітин MRSA (АМ-166), *P. aeruginosa* (KBM-97)) та специфічні фактори адгезії мікроорганізмів (twitching-міграцію *E. coli* та *P. aeruginosa*). Сполуки АМ-166 та KBM-97 не порушують утворення клітин-персистерів *S. aureus*, *P. aeruginosa* та зменшують їх формування у *E. coli*. Персистери *P. aeruginosa* виявляють чутливість до АМ-166 та KBM-97. Ефективність 0,05 % розчину KBM-97 доведена у дослідженнях *in vivo* на моделі хірургічної шкірної рани у щурів, інфікованої мікст-збудниками (*S. aureus* + *P. aeruginosa* + *C. albicans*), відмічено зниження мікробної контамінації на поверхні та у глибині рани. Антимікробна активність похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу спостерігається за умови нанесення на поліпропіленову хірургічну сітку для відновлювальної хірургії, яка більш виразна щодо MSSA, MRSA, *C. albicans*. Сполуки АМ-166 та KBM-97 зумовлюють деструкцію сформованих біоплівок, за їх дії спостерігається зменшення біомаси 2-добових біоплівок MRSA, 5-добових біоплівок *E. coli* та *P. aeruginosa*. Показано, що похідні 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу проникають через матрикс біоплівки MRSA та практично не впливають на його складові. Досліджувані сполуки характеризуються обмеженою проникністю через матрикс біоплівок *E. coli* та *P. aeruginosa*. За їх дії виявлено зміни вмісту білкових та полісахаридних компонентів позаклітинного матриксу. Отримані дані молекулярних досліджень свідчать, що похідні 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу (0,5 МІК) змінюють експресію генів плівкоутворення. За їх дії відмічено зменшення експресії генів *icaADBC*-оперону, генів, що регулюють синтез поверхневих білків-адгезинів (*clfB*, *fib*, *finbB*, *ebpS*, *eno*), вивільнення еДНК та системи Quorum sensing (QS) (*cidA* та *agrA* лише KBM-97), збільшення активності регуляторного гена *icaR* у MRSA. Сполуки зумовлюють геномну мінливість у *S. aureus*. Показано, що АМ-166 та KBM-97 впливають на експресію генів *appB*, *appX* та *malP*, *malZ* (KBM-97), що регулюють енергетичні процеси у *E. coli*, генів *fliC*, *motB*, *fimA* (АМ-166), що забезпечують рухливість та адгезію клітин до субстрату. Встановлено, що адамантавмісні сполуки змінюють транскрипційну активність генів, що регулюють синтез полісахаридних компонентів матриксу *Pel*, *Psl*, альгілату (*pelA*, *pslA*, *algD*, *algL*, *algR*, *algU*, *mucA*) у *P. aeruginosa*. За їх дії відмічено як стимуляцію, так і пригнічення експресії досліджуваних генів. Показано, що похідні 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу у суб-МІК впливають на функціонування QS (знижують експресію генів *lasI*, *lasR*, *pqsR*, підвищують – гена *rhIR*) та QS-залежні процеси (зменшують експресію генів *argA*, *exoS*, *exoA*, призводять до порушення продукції піоціаніну та гемолітичної активності) у *P. aeruginosa*. За дії сполук виявлено зміни транскрипційної активності генів ефлюкських pomp родини RND (*mexB*, *mexY*, *oprM*, *mexR*). Таким чином, похідні 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу виявляють антибіоплівкову активність, більш виразну на початкових етапах плівкоутворення, що підтверджено експериментами *in vitro* та *in vivo*. Їх дія реалізується впливом на гідрофобність клітин, міграцію, експресію генів, що беруть участь у плівкоутворенні, енергетичних процесах, синтезі екзополісахаридів, функціонуванні ефлюкських pomp та QS.

2. The resistance of microorganisms to antimicrobial agents remains a pressing problem that poses a threat to human life. Among the important factors contributing to the spread of antibiotic-resistant strains of bacteria is the formation of biofilms. They are the cause of chronic recurrent infections (about 80 %) and ineffectiveness of antibiotic therapy. One way to solve this problem is search for new substances, which able to disrupt the different stages of biofilm formation. The dissertation is devoted to the study of the antibiofilm activity features of new derivatives of 4-(1'-adamantyl)-1R-benzene against gram-positive and gram-negative bacteria (methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA), *E. coli*, *P. aeruginosa*), which are included in the list of priorities microorganisms for the creation of antimicrobial agents. The studies used 2 compounds: 4-(adamantyl-1)-1-(1-aminobutyl) benzene (code AM-166) and 1-[4-(1-adamantyl)-phenoxy]-3-(N-benzyl,N-dimethylamino)-2-propanol chloride (code KVM-97). In vitro experiments have shown that 4-(1'-adamantyl)-1R-benzene derivatives exhibit antibiofilm activity at the first stages

of biofilm formation. Under their action at sub-MIC and at concentrations exceeding 1.0 MIC a decrease in the biomass of biofilms (in the range from 22.5 % to 92.3 %) and the number of metabolically active cells MRSA, E. coli, P. aeruginosa was found. Derivatives of 4-(1'-adamantyl)-1R-benzene affect nonspecific (the cell hydrophobicity of the MRSA (AM-166), P. aeruginosa (KVM-97)) and specific adhesion factors of microorganisms (twitching-migration of E. coli and P. aeruginosa). The compounds AM-166 and KVM-97 do not disrupt the formation of persister cells of S. aureus, P. aeruginosa and reduce the persisters formation of E. coli. The persister cells of P. aeruginosa are susceptible to AM-166 and KVM-97. The effectiveness of 0.05 % KVM-97 solution was proven in in vivo studies on a model of surgical skin wound in rats infected with mixed pathogens (S. aureus + P. aeruginosa + C. albicans), a reduction in microbial contamination on the surface and in the depth of the wound was note. The antimicrobial activity of 4-(1'-adamantyl)-1R-benzene derivatives is observed when applied to a polypropylene surgical mesh for reconstructive surgery, that a more pronounced against MSSA, MRSA, C. albicans. The compounds AM-166 and KVM-97 cause the destruction of formed biofilms, under their action a decrease in the biomass of 2-day MRSA biofilms, 5-day E. coli and P. aeruginosa biofilms was observed. It was showed that 4-(1'-adamantyl)-1R-benzene derivatives penetrate the matrix of the biofilm formed by MRSA and practically do not affect its components. The studied compounds characterized by limited penetration through the matrix of biofilms of E. coli and P. aeruginosa. Under their action, a changes in the amount of protein and polysaccharide components of the extracellular matrix were detected. The obtained molecular research data indicate that 4-(1'-adamantyl)-1R-benzene derivatives (0.5 MIC) change the expression of biofilm-forming genes. Under their action a decrease in the expression of the genes of the icaADBC operon, genes regulating the synthesis of surface adhesin proteins (clfB, fib, finbB, ebpS, eno), the release of eDNA and the Quorum sensing (QS) system (cidA and agrA only KVM-97), an increase in the activity of the regulatory gene icaR in MRSA was note. The compounds cause genomic variability in S. aureus. It was found that the AM-166 and KVM-97 affects the expression of genes appB, appX and malP, malZ (KVM-97), that regulate energy processes in E. coli, genes fliC, motB, fimA (AM-166), that ensure the motility of E. coli and adhesion of cells to the substrate. It was established that adamantane-containing compounds change the transcriptional activity of genes that regulate the synthesis of polysaccharide components of the matrix Pel, Psl, alginate (pelA, pslA, algD, algL, algR, algU, mucA) in P. aeruginosa. Under their action both stimulation and inhibition of the expression of the studied genes are note. It was showed that 4-(1'-adamantyl)-1R-benzene derivatives at sub-MIC affect the functioning of QS (reduce the expression of the lasI, lasR, pqsR genes, increase – gene rhlR) and QS-dependent processes (reduce the expression of the aprA, exoS, exoA genes, lead to violated of the production of pyocyanin and hemolytic activity) in P. aeruginosa. Under the action of the compounds change the transcriptional activity of the genes of efflux pumps of the RND family (mexB, mexY, oprM, mexR) are observed. Thus, 4-(1'-adamantyl)-1R-benzene derivatives exhibit antibiofilm activity, which is more pronounced at the initial stages of biofilm formation, that was confirmed by in vitro and in vivo experiments. Their action is realized by influencing cell hydrophobicity, migration, expression of genes that regulate biofilm formation, energy processes, exopolysaccharide synthesis, functioning of efflux pumps and

Державний реєстраційний номер ДіР: 0124U000717, 0118U001559, 0121U109291

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Не застосовується

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- Антибактеріальна активність амінопропанолів з адамантільним і N-алкіларильним радикалом відносно біоплівки E. coli / Дудікова Д. М., Вринчану Н. О., Короткий Ю. В., Дронова М. Л., Суворова З. С., Шарова А. О., Гринчук Н. І., Недашківська В. В. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2017. № 6. С. 37-42.

- Вплив 4-(1-адамантил)-фенокси-3-(N-бензил, N-диметиламіно)-2-пропанол хлориду на компоненти матриксу біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* / Дудікова Д. М., Гринчук Н. І., Суворова З. С., Недашківська В. В., Вринчану Н. О. The scientific heritage. 2018. № 25. С. 3–9.
- Біоплівки. Сучасний стан та перспективи антимікробної терапії / Вринчану Н. О., Дудікова Д. М., Гринчук Н. І., Недашківська В. В. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2019. № 5. С. 311–321. <https://doi.org/10.33250.13.05.311>.
- Гринчук Н. І., Бойко І. О., Вринчану Н. О. Антибіоплівкова дія ципрофлоксацину щодо *Pseudomonas aeruginosa*. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2021. Т. 15, № 2. С. 82–91. <https://doi.org/10.33250/15.02.082>.
- Anti-adhesion properties of 4-(adamantyl-1)-1-(1-aminobutyl) benzole against *Escherichia coli* / Hrynychuk N., Bukhtiarova T., Vrynchanu N., Ishchenko L., Vazhnichay E. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2021. Т. 15, № 6. С. 380–393. <https://doi.org/10.33250/15.06.380>.
- Antibiofilm activity of 4-(adamantyl-1)-1-(1-aminobutyl) benzol against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / Hrynychuk N., Zelena L., Bukhtiarova T., Vrynchanu N., Ishchenko L., Vazhnichaya E. Mikrobiolohichniy Zhurnal. 2022. Vol. 84, № 3. С. 39–50. <https://doi.org/10.15407/microbiolj84.03.039>
- Гуменюк Н. І., Вринчану Н. О., Іщенко Л. М. Вплив похідного адамантану на експресію генів плівкоутворення *P. aeruginosa*. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2023. Т. 17, № 1. С. 44–52. <https://doi.org/10.33250/17.01.044>.
- Антивірулентні властивості похідного адамантану 4-(адамантил-1)-1-(1-амінобутил) бензолу щодо *Pseudomonas aeruginosa* / Гуменюк Н. І., Вринчану Н. О., Зелена Л. Б., Іщенко Л. М., Бухтіарова Т. А., Бойко І. О. Innovative Biosystems and Bioengineering. 2023. Vol. 7, № 3. Р. 44–54. <https://doi.org/10.20535/ibb.2023.7.3.282006>
- Effect of adamantane derivative on expression of biofilm-associated genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / Humeniuk N., Zelena L., Vrynchanu N., Ishchenko L., Bukhtiarova T., Korotkiy Y., Vazhnichaya E. Medicine in Drug Discovery. 2023. Vol. 18. Р. 100155. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2023.100155>
- Гуменюк Н. Антиадгезивні властивості 4-(адамантил-1)-1-(1-амінобутил)бензолу щодо *Staphylococcus aureus*. Innovative Biosystems and Bioengineering. 2025. Vol. 9, № 2. Р. 21–28. <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.2.313507>
- Antibiofilm effect of adamantane derivative against *Staphylococcus aureus* / Hrynychuk N. I., Vrynchanu N. O., Buchtyarova T. A., Dudikova D. M., Korotkyi Yu. V., Bondarenko L. B. Mikrobiolohichniy Zhurnal. 2021. Vol. 83, № 1. Р. 58–67. <https://doi.org/10.15407/microbiolj83.01.058>

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: 0124U000717, 0118U001559, 0121U109291

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Вринчану Ніна Олексіївна

2. Nina A. Vrynchanu

Кваліфікація: д. мед. н., старший науковий співробітник, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3450-2108

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут фармакології та токсикології"
Національної академії медичних наук України

Код за ЄДРПОУ: 02011901

Місцезнаходження: вул. Антона Цедіка, Київ, 03057, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Галузевий

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Штриголь Сергій Юрійович

2. Sergiy Y. Shtrygol'

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6832-5643

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Авдеева Лілія Василівна

2. Liliia V. Avdieieva

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-8458-444X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного
Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417087

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, Київ, 03143, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Академічний

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Фаустова Марія Олексіївна

2. Mariia O. Faustova

Кваліфікація: к. мед. н., доц., 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5327-6324

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченка, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Сектор науки: Галузевий

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Григор'єва Ганна Савівна

2. Ganna S. Grygorieva

Кваліфікація: д. х. н., старший науковий співробітник, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0009-0009-5079-4295

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут фармакології та токсикології"
Національної академії медичних наук України

Код за ЄДРПОУ: 02011901

Місцезнаходження: вул. Антона Цедіка, Київ, 03057, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Галузевий

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Коваленко Валентина Миколаївна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Коваленко Валентина Миколаївна

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Таніна Сусанна Салтанатівна

Реєстратор

Юрченко Тетяна Анатоліївна

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна