

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0524U000046

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 07-02-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мельник Оксана Володимирівна

2. Oksana V. Melnyk

Кваліфікація: к. мед. н., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 03.00.04

Назва наукової спеціальності: Біохімія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 08-03-2024

Спеціальність за освітою: 7.110105 Медико-профілактична справа

Місце роботи здобувача: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** Д 58.601.04

**Повне найменування юридичної особи:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

**Код за ЄДРПОУ:** 02010830

**Місцезнаходження:** Майдан Волі, буд. 1, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46001, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

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

**Повне найменування юридичної особи:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 31.27

**Тема дисертації:**

1. Особливості вільнорадикальних, імунних, Ca<sup>2+</sup>- та NO-залежних регуляторних систем клітин та їх взаємозв'язок із мікробіомом за умов розвитку чоловічої неплідності та супутньої аутоімунної патології
2. Peculiarities of free-radical, immune, Ca<sup>2+</sup>- and NO-dependent regulatory systems of cells and their relationship with the microbiome under conditions of development of male infertility and concomitant autoimmune pathology

**Реферат:**

1. Дисертаційна робота присвячена з'ясуванню ролі про- та антиоксидантної, NO- та Ca<sup>2+</sup>-АТФ-залежних регуляторних систем, мікробіому у формуванні чоловічого непліддя та непліддя асоційованого з ревматоїдним артритом. Проведено серію досліджень, що визначають зміни активності ензимів аргіназа/NO-синтазної системи та зміни активності Ca<sup>2+</sup>- і Na<sup>+</sup>-АТФ-залежних гідролазних регуляторних систем у сперматозоїдах, сім'яній плазмі, лімфоцитах і сироватці крові при неплідді обумовленому патоспермією, ідіопатичним непліддям та поєднання непліддя із ревматоїдним артритом. Встановлено, що важливим механізмом у розвитку неплідності при різних формах патоспермії, ідіопатичному неплідді та

неплідді асоційованому з ревматоїдним артритом є дисбаланс про-/антиоксидатної системи, про що свідчить накопичення вторинних токсичних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, зокрема малонового діальдегіду, та виснаження механізмів антиоксидантного захисту, зокрема пригніченням глутатіонової ланки антиоксидантної системи. Здійснено аналіз субпопуляцій лімфоцитів із застосуванням методу проточної цитометрії із моноклональними антитілами. Визначено концентрації цитокінів у сироватці крові та сім'яній рідині за допомогою імуноферментного методу та встановлено імунологічні зміни, що пов'язані зі збільшенням деяких видів цитокінів. Діагностика уrogenітальних інфекцій проводилась методом бактеріального посіву та за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та було встановлено зміна якісного та кількісного показника мікробіому уrogenітального тракту. Вперше запропонована гіпотетична модель, що ілюструє причинно-наслідкові зв'язки між порушеннями прооксидантно-антиоксидантної,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ - та  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФазних, аргіназа/ $\text{NO}$ -синтазної систем і лімфоцитарно-цитокінового стану у чоловіків із непліддям асоційованим із патоспермією, ідіопатичним непліддям і непліддям асоційованим із ревматоїдним артритом. Встановлено, що зміни активностей досліджуваних ензиматичних систем та лімфоцитарно-цитокінових показників корелюють з показниками спермограм усіх досліджуваних груп чоловіків.

2. The dissertation is devoted to elucidating the role of pro- and antioxidant,  $\text{NO}$ - and  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-dependent regulatory systems, the microbiome in the formation of male infertility and infertility associated with rheumatoid arthritis. A series of studies was conducted to determine changes in the activity of arginase/ $\text{NO}$ -synthase enzymes and changes in the activity of  $\text{Ca}^{2+}$ - and  $\text{Na}^+$ -ATP-dependent hydrolase regulatory systems in spermatozoa, seminal plasma, lymphocytes, and blood serum in infertility caused by pathospermia, idiopathic infertility, and a combination infertility with rheumatoid arthritis. It has been established that an important mechanism in the development of infertility in various forms of pathospermia, idiopathic infertility and infertility associated with rheumatoid arthritis is an imbalance of the pro-/antioxidant system, which is evidenced by the accumulation of secondary toxic products of lipid peroxidation, in particular malondialdehyde, and the depletion of antioxidant protection mechanisms, in particular, inhibition of the glutathione link of the antioxidant system. Lymphocyte subpopulations were analyzed using the flow cytometry method with monoclonal antibodies. Concentrations of cytokines in blood serum and seminal fluid were determined using the immunoenzymatic method, and immunological changes associated with an increase in some types of cytokines were determined. Diagnosis of urogenital infections was carried out by the method of bacterial culture and polymerase chain reaction (PCR), and a change in the qualitative and quantitative indicators of the microbiome of the urogenital tract was established. For the first time, a hypothetical model is proposed that illustrates the cause-and-effect relationships between disorders of the pro-oxidant-antioxidant,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ - and  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -ATPase, arginase/ $\text{NO}$ -synthase systems and the lymphocyte-cytokine state in men with infertility associated with pathospermia, idiopathic infertility and infertility associated with rheumatoid arthritis. It was established that changes in the activities of the investigated enzymatic systems and lymphocyte-cytokine indicators are correlated with the indicators of spermograms of all studied groups of men.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

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

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

**Підсумки дослідження:** Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

**Публікації:**

- 1. Fafula R.V., Onufrovych O.K., Iefremova U.P., Melnyk O.V., Vorobets D.Z., Vorobets Z.D. Glutthione content in sperm cells of infertile men. Regulatory Mechanism in Biosystems. 2017;8(2):157-161 (Web of Science). DOI:

10.15421/021725

- 2. Fafula R.V., Meskalo O.I., Lychkovskyy E.I., Yefremova U.P., Onufrovych O.K., Maksymyuk H.V., Melnyk O.V., Nakonechnyi I.A., Vorobets D.Z., Vorobets Z.D. Effect of hydrogen peroxide on Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase activity in spermatozoa of infertile men. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2017;8(4):521-526 (Web of Science). DOI: <https://doi.org/10.15421/021780>
- 3. Fafula R.V., Onufrovych O.K., Yefremova U.P., Vorobets D.Z., Melnyk O.V., Vorobets Z.D. The peculiarities of arginase pathway of L-arginine metabolism in spermatozoa of men with different forms of pathospermia. *International Journal of Physiology and Pathophysiology*. 2017;8(4):309-318. DOI: 10.1615/IntJPhysPathophys.v8.i4.30.
- 4. Fafula R.V., Danylovych G.V., Besedina A.S., Melnyk O.V., Vorobets Z.D. Responsiveness to progesterone and potassium channel blockers 4-aminopyridine, tetraethylammonium and free Ca<sup>2+</sup> concentration in spermatozoa of patients with oligozoospermia/leucocytospermia. *Ukr. Biochem. J.* 2018;90(1):50-59 (Scopus). DOI: 10.15407/ubj90.01.048
- 5. Fafula R.V., Onufrovych O.K., Yefremova U.P., Vorobets M.Z., Nakonechnyi I.A., Melnyk O.V., Fedorovych Z.Ya., Vorobets Z.D. Prooxidant/antioxidant balance in sperm cells of infertile men. *Світ медицини та біології*. 2018;4(66):120-124 (Web of Science). DOI: 10.26724/2079-8334-2018-4-66-120-124
- 6. Melnyk O.V., Vorobets M.Z., Besedina A.S., Pokotylo P.V., Fafula R.V., Vorobets Z.D. Cytokine profile in seminal fluid of infertile men with concomitant pathologies. *Inter Collegas*. 2022;9(2):1-6. DOI:10.35339/ic.9.2.mvb
- 7. Melnyk O.V., Vorobets M.Z., Fafula R.V., Onufrovych O.K., Vorobets D.Z. Oxidative stress in infertile men with concomitant pathology. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022;3:13-18. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13030
- 8. Melnyk O.V., Vorobets M.Z., Besedina A.S., Pokotylo P.B., Fafula R.V., Vorobets D.Z. Cytokine profile in blood serum of infertile men with concomitant pathologies. *Art of Medicine*. 2022;4(24):104-108. DOI: 10.21802/artm.2022.4.24.104
- 9. Melnyk O.V., Vorobets M.Z., Fafula R.V., Kovalenko I.V., Vorobets Z.D. Urogenital infection as a factor of development male infertility. *Microbiological Journal*. 2023;85(2):93-112 (Scopus). DOI:10.15407/microbiolj85.02.093
- 10. Vorobets M.Z., Melnyk O.V., Kovalenko I.V., Fafula R.V., Borzhievsky A.T., Vorobets Z.D. Condition of urogenital tract microbiotes and pro- and antioxidant system in male azoospermia. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*.
- 11. Vorobets M.Z., Fafula R.V., Melnyk O.V., Kovalenko I.V., Borzhievsky A.Ts., Vorobets Z.D. Characteristics of oxidative stress and non-enzymatic link of the glutathione system in sperm plasma and spermatozoa in men with different fertilization potential. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2022;1/2(94):5-12. DOI:10.25040/ecpb2022.01-02.005
- 12. Vorobets M.Z., Melnyk O.V., Fafula R.V., Onufrovych O.K., Borzhievsky A.T., Vorobets Z.D. Testicular ultrasound examination and hemodynamics of patients with azoospermia. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2022;13(4):449-453 (Scopus, Web of Science). DOI: 10.15421/022259
- 13. Vorobets M.Z., Melnyk O.V., Fafula R.V., Borzhievsky A.T., Vorobets Z.D. Morpho-functional characteristics of the testicles of men with different forms of pathospermia. *Art of Medicine*. 2023;1(25): 12-17. DOI: 10.21802/artm.2023.1.25.12
- 14. Fafula R., Melnyk O., Gromnatska N., Vorobets D., Fedorovych Z., Besedina A., & Vorobets Z. Prooxidant-antioxidant balance in seminal and blood plasma of men with idiopathic infertility and infertile men in combination with rheumatoid arthritis. *Studia Biologica*. 2023;17(2):15-26. (Scopus). DOI:10.30970/sbi.1702.719
- 15. Мельник О.В., Корнійчук О.П., Воробець З.Д. Видовий склад інфекційних чинників, що спричиняють розвиток реактивного артриту та їх вплив на аргіназно-NO-синтазну регуляторну систему лімфоцитів периферичної крові. *Мікробіологічний журнал*. 2015;77(6):39-4 (Scopus).

[http://nbuv.gov.ua/UJRN/MicroBiol\\_2015\\_77\\_6\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/MicroBiol_2015_77_6_6).

- 16. Корнійчук О.П., Мельник О.В., Воробець З.Д. Пошук нових сполук – похідних тiazолідину з протимікробними властивостями та вивчення ефективності їх дії. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(127):86–90. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm\\_2016\\_1\(2\)\\_\\_18](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2016_1(2)__18)
- 17. Корнійчук О.П. Мельник О.В. Воробець З.Д. Протимікробна та NO-синтазо-модулююча дія ново синтезованої сполуки – похідної тiazолідину. Світ медицини та біології. 2016;4(58):115–119. <https://womab.com.ua/ua/smb-2016-04/6363>
- 18. Мельник О.В. Імунопатогенез реактивного артриту. Медична та клінічна хімія. 2017;19(3):76–70. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i3.8195
- 19. Мельник О.В., Воробець М.З., Фафула Р.В., Воробець З.Д. Імунофенотипічні властивості лімфоцитів периферичної крові неплідних чоловіків із супутньою патологією. Медична та клінічна хімія. 2022;24(2):5–12. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13088
- 20. Мельник О.В., Воробець М.З., Фафула Р.В., Онуфрович О.К., Воробець З.Д. Прозапальні цитокини в сім'яній плазмі та крові неплідних чоловіків. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;4:137–145. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13345
- 21. Мельник О.В., Воробець М.З., Онуфрович О.К., Беседіна А.С., Фафула Р.В., Воробець З.Д. Взаємозв'язок між показниками оксидативного стресу та ідіопатичною неплідністю чоловіків. Експериментальна і клінічна медицина. 2022;91(2):1–11. DOI:10.35339/ekm.2022.91.2.mvo
- 22. Мельник О.В., Воробець М.З., Фафула Р.В., Воробець З.Д. Характеристика показників спермограми інфертильних чоловіків із супутньою аутоімунною патологією суглобів (ревматоїдним артритом). Буковинський медичний вісник. 2022;4(104):17–23. DOI: 10.24061/2413-0737.XXVI.4.104.2022.3
- 23. Мельник О.В., Воробець М.З., Фафула Р.В., Коваленко І.В., Воробець З.Д. Патогенетичні особливості функціонування аргіназа/NO-синтазної системи в сім'яній плазмі чоловіків з ідіопатичним непліддям. Медична та клінічна хімія. 2022;24(3):5–12. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i3.13357
- 24. Мельник О.В., Шикуча Р.Г., Павляк У.В., Корнійчук О.П. Мікробіом і цитокиновий профіль при неплідді чоловіків, супутній аутоімунній патології суглобів і запальних захворюваннях сечостатевої системи. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2022;3/4(95):25–36. DOI: <https://doi.org/10.25040/ecrb2022.03-04.025>
- 25. Мельник О.В., Воробець М.З., Фафула Р.В., Воробець З.Д. Асоціативний зв'язок між рухливістю сперматозоїдів, оксидативним стресом цитокінами. Медицина сьогодні і завтра. 2022;91(2):26–35. DOI: 10.35339/msz.2022.91.2.mvf
- 26. Мельник О.В., Воробець М.З., Федорович З.Я., Фафула Р.В., Воробець З.Д. Активність Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>-АТФази сперматозоїдів при чоловічому неплідді у поєднанні з ревматоїдним артритом. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2023;1/2(96):30–37.

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 0116U004510, 0117U001078, 0121U100163

**VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

## Офіційні опоненти

### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сагач Вадим Федорович
2. Vadim F. Sagach

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.03.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417093

**Місцезнаходження:** вул. Богомольця, буд. 4, Київ, 01024, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Новікова Світлана Миколаївна
2. Svitlana M. Novikova

**Кваліфікація:** д.мед.н., с.н.с., 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України”

**Код за ЄДРПОУ:** 44884985

**Місцезнаходження:** вул. Святослава Хороброго, буд. 5, Київ, 03151, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України

**Ідентифікатор ROR:**

### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Непорада Каріне Степанівна
2. Karine S. Noporada

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.03.18

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Полтавський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 43937407

**Місцезнаходження:** вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

## **Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Лаповець Любов Євгеніївна

2. Lubov E. Lapovets

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.03.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Пасічник Сергій Миколайович

2. Sergey M. Pasichnyk

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.03.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Ященко Антоніна Михайлівна

2. Yashchenko Antonina

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України

**Код за ЄДРПОУ:** 20847796

**Місцезнаходження:** Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** МОЗ

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## VIII. Заключні відомості

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

Фіра Людмила Степанівна

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

Фіра Людмила Степанівна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Левандовська Н.М.

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна