

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0826U003422

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 13-07-2026

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Липей Іван Михайлович

2. Ivan M. Lypei

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0009-0005-2743-4911

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Біологія

Дата захисту: 28-08-2026

Спеціальність за освітою: Фармація

Місце роботи здобувача: ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "УЖФАРМ"

Код за ЄДРПОУ: 22102876

Місцезнаходження: вул. Марії Заньковецької, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Приватна/недержавна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 16028

Повне найменування юридичної особи: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

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

Повне найменування юридичної особи: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.29.29, 76.31.29, 76.03.43

Тема дисертації:

1. Мікробіомні біомаркери посттравматичного стресового розладу та фармабіотичні підходи до його корекції
2. Microbiome biomarkers of post-traumatic stress disorder and pharmabiotic approaches to its correction

Реферат/анотація:

1. Дисертацію присвячено встановленню та науковому обґрунтуванню мікробіомних біомаркерів посттравматичного стресового розладу (ПТСР) на основі комплексного аналізу структурно-функціональних характеристик кишкового мікробіому, а також розробленню фармабіотичних підходів до корекції виявлених порушень. Актуальність зумовлена зростанням поширеності ПТСР серед осіб, які зазнали травматичних подій, зокрема військовослужбовців, та потребою в об'єктивних біологічних маркерах, що доповнюють клініко-психіатричну діагностику й забезпечують персоналізацію лікування. ПТСР розглянуто як системний розлад, що формується внаслідок взаємодії психоемоційних, нейроендокринних, імунних і метаболічних механізмів, з акцентом на осі «кишечник-імунітет-мозок» як ключовому інтегративному механізмі. Дослідження виконано за когортним дизайном за участю військовослужбовців, які перебували на лікуванні у спеціалізованих медичних закладах: до основної групи включено 40 осіб із клінічно верифікованим ПТСР, до

групи порівняння — 42 без ПТСР. Вибірку формували за стандартизованим підходом, що включав первинний скринінг за опитувальником PCL-5 та подальшу клінічну верифікацію діагнозу за критеріями DSM-5 спільно з лікарями-психіатрами. Комплекс методів охоплював культуральне мікробіологічне дослідження фекалій, визначення антибіотикорезистентності ізолюваних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, секвенування 16S rRNA для аналізу таксономічного складу, біохімічні дослідження крові, імунологічне обстеження з визначенням субпопуляцій лімфоцитів і маркерів активації та виснаження, а також *in vitro* моделювання міжмікробних взаємодій та *in silico* оцінку функціонального потенціалу пробіотичних лактобактерій. Встановлено виражені дисбіотичні зміни кишкової мікробіоти: частка умовно-патогенних *Enterobacteriaceae* перевищувала 65% від загальної кількості ізолятів за концентрацій >10³ КУО/мл, концентрації *Enterococcus* spp. варіювали в межах 10³–10⁴ КУО/мл, а в усіх пацієнтів виявлено *Staphylococcus aureus*, зокрема метицилінрезистентні штами (>10³ КУО/мл). Одночасно зафіксовано достовірне зниження *Lactobacillus* spp. нижче референтного рівня, що свідчить про порушення колонізаційної резистентності та бар'єрної функції кишечника. У групі без ПТСР переважала нормобіота — *Bacteroides* spp. (27%) та *Lactobacillus* spp. (18%), що відповідало стану еубіозу. Аналіз резистентності показав зниження чутливості до цефтріаксону (до 62%), азитроміцину (55%), левофлоксацину (48%), меропенему (37%) та імпіненему/циластатину (33%); частка мультирезистентних штамів перевищувала 40%, що свідчить про специфічний резистомний профіль. За секвенуванням 16S rRNA виявлено зниження альфа-різноманіття (індекс Шеннона) з високою міжіндивідуальною варіабельністю, домінування *Prevotella copri*, зростання *Proteobacteria*, зниження *Firmicutes* і дефіцит бутират-продукуючих та бар'єр-асоційованих бактерій (*Akkermansia* spp.). Біохімічно у 40% хворих зафіксовано гіперглікемію (6,23 ± 0,88 ммоль/л), у 33% — підвищення ALT і AST, у 25% — креатиніну, а також зниження загального білка, що свідчить про активацію катаболічних процесів. Імунологічно встановлено зниження CD4⁺ Т-лімфоцитів, підвищення CD8⁺ і зниження індексу CD4/CD8, підвищення CD25 та зниження CD127, зростання PD-1, PD-L1, TIM-3 і Fas/FasL та підвищення IL-6 як маркерів імунного виснаження й хронічного запалення. *In vitro* штами *Lactobacillus plantarum* A та *Lactocaseibacillus rhamnosus* S25 виявили найвиразнішу антагоністичну активність, знижуючи ріст умовно-патогенів на 2–3 порядки з синергічним ефектом при комбінованому застосуванні. *In silico* аналіз підтвердив селективне зв'язування ГАМК-продукуючої GAD лактобактерій із ферментами патогенів за слабшої взаємодії з коменсалами, що обґрунтовує психобіотичний механізм дії. Наукова новизна полягає в тому, що вперше на вітчизняній когорті військовослужбовців виконано комплексну порівняльну характеристику кишкового мікробіому з ідентифікацією мікробіомних відмінностей, релевантних для біомаркерів ПТСР, показано узгоджені зміни мікробіомних, імунологічних і біохімічних показників у межах осі «кишечник–імунітет–мозок» та обґрунтовано персоналізовані фармабіотичні підходи. Практичне значення полягає у створенні підґрунтя для об'єктивної біологічної верифікації ПТСР, стратифікації за рівнем біологічного навантаження та формування персоналізованих програм мікробіом-орієнтованої корекції для впровадження в заклади охорони здоров'я, реабілітаційні центри та навчальний процес. Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, кишковий мікробіом, мікробіомні біомаркери, антибіотикорезистентність, дисбіоз, імунна дизрегуляція, IL-6, 16S rRNA секвенування, пробіотики, психобіотики, фармабіотики, персоналізована медицина.

2. The dissertation is devoted to the establishment and scientific substantiation of microbiome biomarkers of post-traumatic stress disorder (PTSD) based on a comprehensive analysis of the structural and functional characteristics of the gut microbiome, as well as to the development of pharmabiotic approaches for correcting the identified disturbances. Its relevance stems from the rising prevalence of PTSD among people exposed to traumatic events, especially military personnel, and the need for objective biological markers to complement clinical diagnostics and personalise treatment. PTSD is regarded as a systemic disorder arising from the interaction of psycho-emotional, neuroendocrine, immune and metabolic mechanisms, with a focus on the gut-immune-brain axis as a key integrative mechanism. The study used a cohort design involving military personnel treated in specialised institutions: 40 servicemen with clinically verified PTSD and 42 without PTSD. The sample was formed using a standardised approach that included primary screening with the PCL-5 questionnaire

and subsequent clinical verification of the diagnosis against DSM-5 criteria in cooperation with psychiatrists. Methods included culture-based microbiological examination of faeces, antibiotic resistance testing of isolated opportunistic strains, 16S rRNA sequencing, biochemical blood tests, immunological examination with lymphocyte subpopulations and markers of activation and exhaustion, in vitro modelling of inter-microbial interactions and in silico evaluation of probiotic lactobacilli. Pronounced dysbiotic changes of the gut microbiota were established: the proportion of opportunistic Enterobacteriaceae exceeded 65% of all isolates at concentrations $>10^4$ CFU/ml, Enterococcus spp. concentrations varied within 10^3 – 10^4 CFU/ml, and Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant strains ($>10^4$ CFU/ml), was detected in all patients. A significant decrease in Lactobacillus spp. below the reference level indicated impaired colonisation resistance and intestinal barrier function. In the group without PTSD, normal microbiota predominated – Bacteroides spp. (27%) and Lactobacillus spp. (18%) – corresponding to a state of eubiosis. Resistance analysis showed reduced susceptibility to ceftriaxone (up to 62%), azithromycin (55%), levofloxacin (48%), meropenem (37%) and imipenem/cilastatin (33%); the proportion of multidrug-resistant strains exceeded 40%, indicating the formation of a specific resistome profile. 16S rRNA sequencing revealed reduced alpha diversity (Shannon index) with high inter-individual variability of profiles, dominance of Prevotella copri, an increase in Proteobacteria, a decrease in Firmicutes and a deficit of butyrate-producing and barrier-associated bacteria (Akkermansia spp.). Biochemically, hyperglycaemia (6.23 ± 0.88 mmol/L) was recorded in 40% of patients, elevated ALT and AST in 33%, elevated creatinine in 25%, together with a decrease in total protein, indicating activation of catabolic processes. Immunologically, a decrease in CD4+ T-lymphocytes, an increase in CD8+ and a reduced CD4/CD8 index, increased CD25 and decreased CD127, elevated PD-1, PD-L1, TIM-3 and Fas/FasL and increased IL-6 were established as clear markers of immune exhaustion and chronic inflammation. In vitro, the strains Lactobacillus plantarum A and Lacticaseibacillus rhamnosus S25 exhibited the most pronounced antagonistic activity, reducing the growth of opportunistic microorganisms by 2–3 orders of magnitude with a synergistic effect upon combined use. In silico analysis confirmed the selective binding of GABA-producing lactobacilli GAD to pathogen enzymes with weaker interaction with commensals, which substantiates a psychobiotic mechanism of therapeutic action. The scientific novelty is that, for the first time in a domestic cohort of servicemen, a comprehensive comparative characterisation of the gut microbiome identified differences relevant to PTSD biomarkers, demonstrated coordinated changes in microbiome, immunological and biochemical parameters within the gut-immune-brain axis, and substantiated personalised pharmabiotic approaches. The practical significance lies in creating a basis for objective biological verification of PTSD, stratification by the level of biological load and the design of personalised microbiome-oriented correction programmes for implementation in healthcare institutions, rehabilitation centres and the educational process. Keywords: post-traumatic stress disorder, gut microbiome, microbiome biomarkers, antibiotic resistance, dysbiosis, immune dysregulation, IL-6, 16S rRNA sequencing, probiotics, psychobiotics, pharmabiotics, personalised medicine.

Державний реєстраційний номер ДіР: 0124U004303

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Не застосовується

Підсумки дослідження: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- 1. Boyko, N.V., Korol, N.I., Pallah, O.V., Lypei, I.M., & Yusko, L.S. (2025) Molecular docking of GAD to gut pathogen targets: New prospects for probiotic therapy in post-traumatic stress disorder. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 16(4), e25166.

- 2. Lypey, I. M., & Boyko, N. V. (2025). Pharmacological aspects of biological drugs for posttraumatic stress disorder. *Biotechnologia Acta*, 18(6), 5-12.
- 3. Pallah, O., Lypei, I., Burmei, S., Yusko, L., & Boyko, N. (2025). Interaction between gut microbiota and antibiotic resistance in patients with PTSD: Data from a cohort study. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*, 78(11), 2343-2351.
- 4. Липей, І. М., & Бойко, Н. В. (2025). Фармакодинамічні та фармакокінетичні реакції у застосуванні новітніх біопрепаратів (пробіотиків). *Intermedical Journal*, 3, 96-101.
- 5. Lypey, I. M., Yusko, L. S., & Boyko, N. V. (2024). Innovative microbial-based therapies for post-traumatic stress disorder. *Biotechnologia Acta*, 17(5), 14-23.
- 6. Lypei, I., Dmytrenko, Y., Borsch, K., Meleshko, T., & Boyko, N. (2023, November 15-16). "Quick healing"—an innovative approach to the mental recovery and rehabilitation of Ukrainians [Conference presentation]. *Modern Aspects of Microbiology, Virology and Biotechnology in War and Post-War Period*, Kyiv, Ukraine.
- 7. Boyko, N., Ivashko, M., Lypei, I., Tymoshchuk, S., Meleshko, T., Lohoida, V., & Chendey, T. (2025, March 27-28). Microbiome and atherosclerosis biomarkers or how could we prevent age- and stress-relevant diseases individually [Conference presentation]. *Yakult Beneficial Microbes*, São Paulo, Brazil.
- 8. Липей, І. М., Паллаг, О. В., Юсько, Л. С., Бурмей, С. А., & Бойко, Н. В. (2025, June 2-6). Мікробіом та психічне здоров'я: перспективи використання мікробних біомаркерів та підходів до персоніфікованої діагностики і лікування посттравматичного стресового розладу [Conference presentation]. XVI з'їзд Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, Тернопіль, Україна.
- 9. Boyko, N., Meleshko, T., Chendey, T., Lypei, I., Pallah, O., Burmei, S., Drobnich, V., Artyomenko, V., & Yusko, L. (2025, October 18-19). Microbiome biomarkers in precise diagnostics and nutrition, mental health and longevity of working and elderly populations. *BIO Web of Conferences*, 187, Article 07003.
- 10. Липей, І. М. (2025, October 27-30). Кишкова мікробіота та антибіотикорезистентність у пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом: результати когортного дослідження [Conference presentation]. Чаргафські читання: XX Міжнародна наукова конференція, Чернівці, Україна.

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: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0124U004303

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бойко Надія Володимирівна

2. Nadiia V. Boiko

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2467-7513

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Пилипенко Дар'я Михайлівна

2. Daria M. Pylypenko

Кваліфікація: д.філософ, доцент, 162

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4727-0476

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державний біотехнологічний університет

Код за ЄДРПОУ: 44234755

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Чоп'як Валентина Володимирівна

2. Valentyna V. Chopiak

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.03.08

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3127-2028

Додаткова інформація: Scopus Author ID: 14830243300

Повне найменування юридичної особи: Державне некомерційне підприємство "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького"

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Коваль Галина Миколаївна

2. Halyna M. Koval

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4391-2950

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сірчак Єлизавета Степанівна

2. Yelyzaveta S. Sirchak

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.36

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6738-0843

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

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

Кривцова Марина Валеріївна

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

Кривцова Марина Валеріївна

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Сабов Вікторія Іванівна

Реєстратор

Юрченко Тетяна Анатоліївна

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна