

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0826U000296

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 13-02-2026

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Надіжко Олена Миколаївна

2. Olena M. Nadizhko

Кваліфікація: 222

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4656-9481

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Медицина

Дата захисту: 03-04-2026

Спеціальність за освітою: Медицина

Місце роботи здобувача: 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:

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

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** PhD 11850

**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:**

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

**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:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76, 76.29, 76.29.11, 76.29.11.13, 76.29.15, 76.29.15.05

**Тема дисертації:**

1. Оцінка стану імунної відповіді за умов постковідного синдрому та посттравматичного стресового розладу з активацією герпесвірусу 6 типу
2. Assessment of the Immune Response Status under Conditions of Post-COVID Syndrome and Post-Traumatic Stress Disorder with Activation of Human Herpesvirus Type 6

**Реферат:**

1. Постковідний синдром (PSS) розвивається після гострого COVID-19 у близько 30% осіб. Водночас у період повномасштабної війни зростає кількість пацієнтів з ПТСР (посттравматичний стресовий розлад). Після перенесеного COVID-19 і під впливом стресу відбувається реактивація імунотропних вірусів, зокрема – герпесвірусу людини 6 типу. Зміна імунної відповіді за умов PSS і ПТСР на тлі реактивованого HHV6 може стати причиною маніфестації імунопатологічних синдромів і тяжких системних захворювань. Метою роботи було вивчення особливостей імунної відповіді за умов PSS, ПТСР і їх комбінації на тлі HHV6, розробка терапевтичної тактики ведення таких пацієнтів і прогнозування ризику формування імунопатологічних синдромів. Обстежено 124 пацієнти з PSS відповідно до тяжкості перебігу COVID-19 в анамнезі (легкий,

середньої тяжкості та тяжкий) та наявності реактивованого HHV6; 79 пацієнтів - з ПТСР з/ без активації HHV6; дві групи пацієнтів - з РСС + ПТСР з/без активації HHV6. Контрольна група - 20 здорових осіб. У пацієнтів після COVID-19 і стресу в анамнезі встановлені клінічні характеристики, що відповідали ПТСР і РСС і супроводжувались достовірними змінами лабораторних показників: лімфопенія - у 18,9 % осіб, лімфоцитоз - у 32,9 %, моноцитоз - у 39,2 %, нейтропенія - 22,8 %, а в 34,1 % пацієнтів - підвищення кількості нейтрофілів, підвищення рівнів СРП - у 23,4 %, ШОЕ - у 24,1 %, печінкових ферментів у 11,4 %. Виявлені клінічні та лабораторні дані свідчили про дисрегуляцію імунної відповіді та вказували на високий ризик формування імунопатології, що посилювався на тлі реактивації HHV-6. У пацієнтів з РСС після тяжкого перебігу COVID-19 в анамнезі на тлі реактивації HHV-6 виявлено: зниження CD3+ Т клітин ( $p=0,009$ ), NK ( $p=0,013$ ), CD8+Т клітин ( $p=0,008$ ), CD4+ Т клітин ( $p=0,045$ ) і Treg клітин на тлі підвищення кількості В лімфоцитів CD19+ ( $p=0,0002$ ) порівняно з відповідними пацієнтами без HHV-6, що свідчить про формування дефіциту за клітинним типом з порушенням регуляторного контролю імунної відповіді. Виявлено, що у пацієнтів з РСС на тлі реактивації HHV-6 були достовірно знижені рівні Fas ( $p<0,01$ ), експресія інгібіторного рецептора TIM-3 ( $p<0,01$ ) і висока експресія активаційно-регуляторного маркера CD38 ( $p<0,01$ ) після середнього ступеня COVID-19 в анамнезі на відміну від пацієнтів після тяжкого перебігу COVID-19. Виявлене посилення експресії CD38 ( $p<0,01$ ) навіть після легкого перебігу COVID-19. У пацієнтів з ПТСР на тлі реактивації HHV-6 виявлене достовірне зниження кількості CD3+, тенденцію до зниження CD8+, Treg клітин, CD4+ при одночасному підвищенні кількості CD19+ і NK. Виявлені зміни вказували, що реактивація HHV-6 розбалансовує хелперно-супресорний тип регуляції і посилює ризик автоагресії за гуморальним і цитотоксичним механізмами. Встановлено, що у пацієнтів з РСС експресія інгібіторного рецептора TIM-3 на NK клітинах була зниженою порівняно з контрольною групою, причому достовірно нижчі рівні виявлені на тлі реактивації HHV-6 ( $p<0,01$ ), що вказувало на пригнічення апоптичної активності з ймовірним ризиком формування аутоімунної патології за Th1-типом. Отримані дані дозволяють розглядати Fas, TIM-3 і CD38+ як предиктивні маркери формування РСС після легкого та середнього перебігу COVID-19. Зниження експресії Fas ( $p=0,019$ ) у пацієнтів із ПТСР може бути використане для прогнозування розвитку неврологічних і когнітивних ускладнень даної патології. Було доведено, що реактивація HHV-6 у пацієнтів з РСС і ПТСР призводить до зниження цитотоксичної активності імункомпетентних клітин і розбалансування активізаційно-регуляторних механізмів імунної відповіді. Рівень експресії TIM-3 доцільно використовувати як обґрунтування необхідності корекції лікувальної тактики з включенням противірусної імуномодулюючої терапії. Пацієнтам з РСС, ПТСР і коморбідною патологією з реактивацією HHV-6 було запропоновано лікування інозин пранобексом протягом 12 тижнів з прямою противірусною та імуномодулюючою дією. Клінічну ефективність становила 60,4%, вірусологічна - 62,9% та імунологічна ефективність супроводжувалась підсиленням процесів апоптозу на NK і CD8 цитотоксичних лімфоцитах з посиленням регуляторної активності Т-хелперів. Встановлений імуномодулюючий ефект інозин пранобексу щодо CD8+ цитотоксичних лімфоцитів реалізувався через активацію механізмів «раннього» апоптозу вірусінфікованих клітин за участю PD-1/PD-L1 шляхом Gal-9/TIM-3 та активації процесу остаточного доведення їх до апоптозу NK- клітинами за участю системи Fas/FasL, що має ключове значення в обмеженні поширення вірусної інфекції в організмі. Ключові слова: постковідний синдром, COVID-19, стрес, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), вірус герпесу людини 6 типу (HHV6), клінічні характеристики, імунна відповідь, клітинний імунітет, субпопуляції Т лімфоцитів, NK клітини, Т цитотоксичні клітини, коморбідність, противірусна та імуномодулююча терапія, інозин пранобекс, прогноз.

2. Post-COVID-19 condition (PCC) develops after acute COVID-19 in approximately 30% of individuals. At the same time, during the period of full-scale war, the number of patients with post-traumatic stress disorder (PTSD) is increasing. After COVID-19 and under stress exposure, reactivation of immunotropic viruses occurs, particularly human herpesvirus type 6 (HHV-6). Alterations in immune responses in PCS and PTSD in the context of HHV-6 reactivation may lead to the manifestation of immunopathological syndromes and severe systemic diseases. The aim of the study was to investigate the features of immune responses in PCC, PTSD, and their combination in the context of HHV-6 reactivation, to develop therapeutic management strategies for such patients, and to predict the

risk of immunopathological syndrome development. **Materials and Methods** A total of 124 patients with PCC were examined according to the severity of previous COVID-19 (mild, moderate, and severe) and the presence of HHV-6 reactivation; 79 patients with PTSD with or without HHV-6 activation; and two groups of patients with combined PCC + PTSD with or without HHV-6 activation. The control group included 20 healthy individuals. **Results** In patients after COVID-19 and stress exposure, clinical characteristics consistent with PCC and PTSD were identified and accompanied by significant laboratory changes: lymphopenia in 18.9%, lymphocytosis in 32.9%, monocytosis in 39.2%, neutropenia in 22.8%, and neutrophilia in 34.1% of patients; elevated C-reactive protein (CRP) levels in 23.4%, erythrocyte sedimentation rate (ESR) in 24.1%, and liver enzymes in 11.4%. These clinical and laboratory findings indicated immune dysregulation and a high risk of immunopathology, which was enhanced by HHV-6 reactivation. In PCC patients after severe COVID-19 with HHV-6 reactivation, a decrease in CD3+ T cells ( $p=0.009$ ), NK cells ( $p=0.013$ ), CD8+ T cells ( $p=0.008$ ), CD4+ T cells ( $p=0.045$ ), and Treg cells was observed, along with an increase in CD19+ B lymphocytes ( $p=0.0002$ ) compared with PCS patients without HHV-6. These findings indicate the development of cellular immune deficiency with impaired regulatory immune control. In PCC patients with HHV-6 reactivation, significantly reduced Fas levels ( $p<0.01$ ), decreased expression of the inhibitory receptor TIM-3 ( $p<0.01$ ), and high expression of the activation-regulatory marker CD38 ( $p<0.01$ ) were detected after moderate COVID-19, in contrast to patients after severe COVID-19. Increased CD38 expression ( $p<0.01$ ) was also detected even after mild COVID-19. In PTSD patients with HHV-6 reactivation, a significant decrease in CD3+ cells and a tendency toward decreased CD8+, Treg, and CD4+ cells were observed, along with an increase in CD19+ and NK cells. These changes indicate that HHV-6 reactivation disrupts helper-suppressor immune regulation and increases the risk of autoaggression via humoral and cytotoxic mechanisms. It was established that in PCC patients, TIM-3 expression on NK cells was reduced compared with controls, with significantly lower levels in the presence of HHV-6 reactivation ( $p<0.01$ ), indicating suppression of apoptotic activity and a probable risk of Th1-type autoimmune pathology. **Conclusion and Clinical Implications** The obtained data allow Fas, TIM-3, and CD38 to be considered predictive markers of PCC development after mild and moderate COVID-19. Reduced Fas expression ( $p=0.019$ ) in PTSD patients may be used to predict neurological and cognitive complications. HHV-6 reactivation in PCC and PTSD patients was shown to decrease cytotoxic activity of immunocompetent cells and disrupt activation-regulatory immune mechanisms. TIM-3 expression levels can be used to justify therapeutic correction with antiviral and immunomodulatory therapy. Patients with PCC, PTSD, and comorbid pathology with HHV-6 reactivation were treated with inosine pranobex for 12 weeks, providing direct antiviral and immunomodulatory effects. Clinical efficacy was 60.4%, virological efficacy 62.9%, and immunological efficacy was associated with enhanced apoptosis in NK and CD8+ cytotoxic lymphocytes and increased regulatory activity of T helper cells. The immunomodulatory effect of inosine pranobex on CD8+ cytotoxic lymphocytes was mediated by activation of early apoptosis mechanisms of virus-infected cells via the PD-1/PD-L1 pathway involving Gal-9/TIM-3 and activation of final apoptosis execution by NK cells through the Fas/FasL system, which is crucial for limiting viral spread in the organism. **Keywords:** post-COVID syndrome, COVID-19, stress, post-traumatic stress disorder, human herpesvirus type 6, clinical characteristics, immune response, cellular immunity, T-lymphocyte subpopulations, NK cells, cytotoxic T cells, comorbidity, antiviral and immunomodulatory therapy, inosine pranobex, prognosis.

**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. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int.* 2022 Sep;42(9):1523-1530. doi: 10.1007/s00296-022-05146-9.
- 2. Зубченко СО, Кріль ІЙ, Надіжко ОМ, Чопяк ВВ. Поширеність герпесвірусних інфекцій серед пацієнтів з посттравматичними стресовими розладами: дані пілотного проекту. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2023;(3-4):5-12. DOI: 10.37321/immunology.2022.3-4-01
- 3. Зубченко С, Надіжко О, Горбаль Н, Гайдучок І, Гаспарян А. Науково-практична конференція X міжнародні Різдвяні читання у Львові «COVID-19, LONG-COVID-19, постковідний синдром : їх багатолікість та імунні порушення» = Zubchenko S, Nadizhko O, Horbal N, Gaiduch I, Gasparyan A. 10th International Scientific-Practical Conference «Christmas Readings in Lviv»: «COVID-19, LONG-COVID-19, POST-COVID-19: their multiplicity and immune disorders». *Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки.* 2022;66(1):22-35. DOI: 10.25040/ntsh2022.01.03
- 4. Zubchenko S, Nadizhko O. Immunological features of COVID-19 in patients with neuropsychiatric symptoms and HHV-6-infection. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2023;(4):12-22. doi: 10.37321/immunology.2023.4-02
- 5. Зубченко С, Кріль І, Надіжко О, Гаєвський В, Гайдучок І, Могильницька Л. Посттравматичний стресовий розлад: клініко-лабораторні зміни та перспектива імунних порушень = Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Gayevsky V, Hayduchok I, Mogylnytska L. Post-traumatic stress disorder: clinical and laboratory changes and potential for immune disorders. *Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки.* 2023;71(1):168-183. DOI: 10.25040/ntsh2023.01.11
- 6. Чопяк ВВ, Гаврилюк АМ, Зубченко СО, Кріль ІЙ, Надіжко ОМ. Дисрегуляція імунної відповіді та її клінічні наслідки при посттравматичному стресовому розладі. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2024;(3-4):5-12. DOI:10.37321/immunology.2024.3-4-01
- 7. Зубченко СО, Гаврилюк АМ, Кріль ІЙ, Надіжко ОМ. Fas-FasL як ключова система функціонування натуральних кілерів при посттравматичному стресовому розладі Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. 2024;77(3):58-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820860>
- 8. Zubchenko S, Havrylyuk A, Kril I, Nadishko O, Kolinkovskyi O, Chopyak V. Changes in the cytotoxic and regulatory functions of NK cells in patients with long-COVID under the influence of the human herpesvirus 6 (pilot study). *Rheumatol Int.* 2024 Dec;44(12):2873-2883. doi: 10.1007/s00296-024-05677-3.
- 9. Зубченко С, Надіжко О, Кріль І, Гаврилюк А, Бакун О-Н, Чопяк В. Дослідження ефективності імунотропної терапії з long COVID на тлі реактивації герпесвірусу людини 6 типу = Zubchenko S, Nadizhko O, Kril I, Havrylyuk A, Bakun O-N, Chopyak V. Study of the effectiveness of immunotropic therapy of long COVID patients with type 6 of human herpes virus reactivation. *Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки.* 2024;73(1):240-253. DOI: 10.25040/ntsh2024.01.17
- 10. Зубченко СО, Надіжко ОМ. Оцінка ефективності препарату Новірин Форте в пацієнтів із тривалим COVID за реактивації вірусу герпесу 6 типу. *Здоров'я України 21 сторіччя.* 2024;(6):11. DOI: <https://surli.cc/xvolwy>
- 11. Zubchenko S, Havryliuk A, Kril I, Nadizhko O, Chopyak V. Immune system distant effects in patients with long-COVID on the background of reactivation HHV-6 infection. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2025;(1):31-42. DOI: 10.37321/immunology.2025.1-03
- 12. Havrylyuk A, Kril I, Zubchenko S, Nadizhko O, Synenkyi O, Nesterovska L, Kurpysz M. Changes in the expression of regulatory receptors on CD8<sup>+</sup> T cells as risk factors for the formation of long-COVID in patients after a severe course of COVID-19. *Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки.* 2025Dec.20;77(2). DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2025.02.11>.

**Наукова (науково-технічна) продукція:** методи, теорії, гіпотези

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

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 118U000110

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

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Зубченко Світлана Олександрівна
2. Svitlana O. Zubchenko

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-4471-4884

**Додаткова інформація:**

**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:**

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

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Литвин Катерина Юріївна
2. Kateryna Y. Lytvyn

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.13

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-4936-5612

**Додаткова інформація:**

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02010681

**Місцезнаходження:** вул. Володимира Вернадського, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

**Форма власності:** Державна

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

## **Ідентифікатор ROR:**

### **Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Лядова Тетяна Іванівна
2. Tetiana I. Liadova

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-5892-2599

### **Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**Код за ЄДРПОУ:** 02071205

**Місцезнаходження:** майдан Свободи, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

## **Ідентифікатор ROR:**

### **Рецензенти**

### **Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Рахман Людмила Володимирівна
2. Liudmyla V. Rakhman

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.16

**Ідентифікатор ORCID ID:** 000-0002-0952-6282

### **Додаткова інформація:**

**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:**

### **Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Капустинська Оксана Степанівна
2. Oksana S. Kapustynska

**Кваліфікація:** к. мед. н., доцент, 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-3280-9141

### **Додаткова інформація:**

**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:**

## VIII. Заключні відомості

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

Скляров Євген Якович

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

Скляров Євген Якович

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Надіжко Олена Миколаївна

**Реєстратор**

Юрченко Тетяна Анатоліївна

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна