

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U000247

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 14-01-2025

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Боророва Олена Леонідівна

2. Olena Bororova

Кваліфікація: 14.01.27

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-2930-6735

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Пульмонологія

Дата захисту: 07-04-2025

Спеціальність за освітою: 222 Медицина

Місце роботи здобувача: Державна установа «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Код за ЄДРПОУ: 45227272

Місцезнаходження: вул. Миколи Амосова, буд. 10, Київ, 03038, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 212

Повне найменування юридичної особи: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Код за ЄДРПОУ: 01896702

Місцезнаходження: вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, 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: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Код за ЄДРПОУ: 01896702

Місцезнаходження: вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.29.35

Тема дисертації:

1. Оптимізація лікування та вторинної профілактики вірусно- бактеріальної негоспітальної пневмонії
2. Optimization of treatment and secondary prevention of viral- bacterial community-acquired pneumonia

Реферат:

1. У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та вирішення актуального завдання, яке полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на негоспітальну пневмонію (НП), проведенні вторинної профілактики вірусно- бактеріальної негоспітальної пневмонії шляхом застосування інгаляційного антисептика декаметоксину та оптимізації діагностичних алгоритмів для виявлення етіопатогена даної нозології. З метою підвищення ефективності виявлення збудника НП запропоновано схему етіологічної лабораторної діагностики збудників у хворих на НП та її модифікацію – для пошуку етіопатогену НП під час високої поширеності COVID-19 або грипу. Розроблені схеми передбачають одночасне застосування трьох різних методичних підходів – класичного бактеріологічного, «експрес»- тестування та молекулярно-біологічного для детекції респіраторних збудників. Саме такий підхід дає можливість максимально підвищити ефективність ідентифікування респіраторних збудників. Виконано вірусологічне дослідження,

результати якого розширили уявлення про антимікробний спектр вітчизняного лікарського засобу, представника групи четвертинних амонієвих сполук, декаметоксину. Встановлено, що цитотоксична дія декаметоксину в дослідженнях *in vitro* залежала від виду культури клітин, повністю реалізувалась через 24 години після його нанесення на клітинні моношари і залишалась незмінною впродовж всього періоду спостереження до 72 год. При оцінці цитотоксичної дози декаметоксину при аналізі життєздатності клітин з використанням МТТ-тесту встановлено, що CD50 декаметоксину через 24 год культивування, за моделлю логістичної регресії, дорівнювала 6,34 мкг/мл, а через 48 годин – 3,63 мкг/мл. Для визначення противірусної дії дезінфекційних засобів обрано суспензійний метод. Саме він дозволяє забезпечити контакт досліджуваного дезінфікуючого засобу з концентрованим вірусомісним матеріалом у рідкому середовищі, надає можливість моделювати умови дезінфекції біологічних рідин і є відносно безпечним при виконанні для персоналу лабораторії. Встановлено, що IBV з інфекційним титром 3,0 lg TCID₅₀/0,1 мл повністю інактивувався розчином декаметоксину в концентрації 0,1 мг/мл (100 мкг/мл) при короткій експозиції – впродовж 30, 60 і 120 секунд при кімнатній температурі. Водночас за умов найменшої експозиції декаметоксину (10 і 20 с) спостерігається часткова противірусна активність антисептика, що становить 1 і 2 lg (TCID₅₀/0,1 мл) через 24 і 48 год культивування відповідно. У той же час у контролі (без обробки декаметоксином), інфекційний титр IBV при культивуванні в аналогічних умовах збільшувався з 3,0 до 4,5 і 5,5 lg TCID₅₀/0,1 мл через 24 і 48 год відповідно. У контролі клітин моношар культури ВНК-21 залишався без порушень цілісності і проявів осередків дегенерації. Не спостерігалось також проявів токсичної дії в контролях нейтралізатора та декаметоксину. Виявлена *in vitro* противірусна активність декаметоксину щодо коронавірусів IBV була підтверджена проведенням дослідження *in silico*. Результати молекулярного докінгу декаметоксину в активному центрі основної протеази IBV демонструють утворення комплексу ліганд-білок з розрахунковою енергією зв'язування –8,6 ккал/моль. Цей ліганд-білковий комплекс стабілізується шістьма водневими зв'язками (2,22–3,66п) з амінокислотами ASN26, GLY141, GLU187 і GLU164, однією електростатичною взаємодією (3,75п) з GLU187 і п'ятьма гідрофобними взаємодіями (53.189п) з амінокислотними залишками ALA140, CYS143, HIS161 і PRO166. З метою оцінки противірусної дії декаметоксину щодо SARS-CoV-2 було досліджено *in silico* подібність первинних та вторинних структур основної протеази IBV та основної протеази SARS-CoV-2 та проведено молекулярний докінг декаметоксину в активний центр SARS-CoV-2 Mpro. Встановлено, що основні протеази IBV і SARS-CoV-2 мають 41 % ідентичності послідовностей і 55 % подібності послідовностей. Продемонстровано структурну подібність їх активних центрів. Виконано молекулярний докінг декаметоксину в активний центр SARS-CoV-2 Mpro. Результати докінгу демонструють утворення ліганд-білкового комплексу за розрахунковою енергією зв'язку –8,4 ккал/моль. Цей комплекс ліганд-білок стабілізується сімома водневими зв'язками (1,94 – 3,68п) з амінокислотами THR24, THR25, ASN142, GLY143, CYS145, HIS164, GLU166, однією електростатичною взаємодією (4,84п) з HIS41 та п'ятьма гідрофобними взаємодіями (3,81 – 4,81п) з амінокислотними залишками HIS41, CYS145, HIS163. Слід підкреслити утворення водневих, електростатичних та гідрофобних зв'язків між декаметоксином та амінокислотами каталітичної діади HIS41 – CYS145 активного центру Mpro.

2. The dissertation provides a theoretical justification and a solution to the current task, which consists of increasing the effectiveness of treatment of patients with community-acquired pneumonia (CAP) and conducting secondary prevention of viral- bacterial community-acquired pneumonia by using the inhaled antiseptic decamethoxin and optimizing diagnostic algorithms for identifying the etiopathogen of this nosology. To increase the effectiveness of identifying the causative agent of CAP, an algorithm for the etiological laboratory diagnosis of pathogens in patients with CAP and its modification – to search for the etiopathogen of CAP during a high prevalence of COVID-19 or influenza – were proposed. The developed algorithm provides for the simultaneous use of three different methodological approaches – classical, rapid and molecular tests for detecting respiratory pathogens. This approach significantly increases the efficiency of etiological diagnostics of CAP. A virological study was performed, the results of which expanded the understanding of the antimicrobial spectrum of the drug developed in Ukraine, a representative of the group of quaternary ammonium compounds, decamethoxin. It was established that the cytotoxic effect of decamethoxin by *in vitro* studies depends on the type of cell culture, fully

realizes during 24 hours after its application to cell monolayers and remains unchanged throughout the observation period up to 72 hours. By assessing the cytotoxic dose of decamethoxin in the analysis of cell viability using the MTT test, it was established that the CD50 of decamethoxin after 24 h of cultivation, according to the logistic regression model, was equal to 6,34 µg/ml, and after 48 hours – 3,63 µg/ml. To determine the virucidal effect of disinfectants, we chose the suspension method. It allows the contact of the studied disinfectant with concentrated virus-containing material in a liquid environment, provides an opportunity to simulate the conditions of disinfection of biological fluids, and is relatively safe to perform for laboratory personnel. It was established that IBV with an infectious titer of 3,0 lg TCD 50 /0,1 ml was completely inactivated by a solution of decamethoxin at a concentration of 0,1 mg/ml (100 µg/ml) during a short exposure – for 30, 60 and 120 seconds at room temperature. At the same time, under the conditions of the smallest exposure of decamethoxin (10 and 20 s), a partial virucidal activity of the antiseptic is observed, which is 1 and 2 lg (TCID 50/0,1 ml) after 24 and 48 h of cultivation, respectively. At the same time, in the control (without decamethoxin treatment), the infectious titer of IBV when cultivated under similar conditions increased from 3,0 to 4,5 and 5,5 lg TCD 50 /0,1 ml after 24 and 48 hours, respectively. In control culture, the monolayer of BHK-21 cells remained without violations of integrity and manifestations of degeneration foci. There were also no manifestations of toxic effects in controls of neutralizer and decamethoxin. The in vitro virucidal activity of decamethoxin against IBV coronaviruses was confirmed by the in silico study. The molecular docking of decamethoxin in the active site of the main IBV protease demonstrates the formation of a ligand-protein complex with an estimated binding energy of -8,6 kcal/mol. This ligand-protein complex is stabilized by six hydrogen bonds (2,22–3,66Å) with amino acids ASN26, GLY141, GLU187 and GLU164, one electrostatic interaction (3,75Å) with GLU187 and five hydrophobic interactions (53,189Å) with amino acid residues ALA140, CYS143, HIS161 and PRO166. To evaluate the virucidal effect of decamethoxin against SARS-CoV-2, the similarity of the primary and secondary structures of the main protease of IBV and the main protease of SARS-CoV-2 was investigated in silico, and molecular docking of decamethoxin into the active center of SARS-CoV-2 Mpro was performed. It was established that the main proteases of IBV and SARS-CoV-2 have 41% sequence identity and 55% sequence similarity. The structural similarity of their active centers has been demonstrated. The molecular docking of decamethoxin into the active center of SARS-CoV-2 Mpro was performed. The docking shows the formation of a ligand-protein complex by the estimated binding energy of -8,4 kcal/mol. This ligand-protein complex is stabilized by the seven hydrogen bonds (1,94–3,68Å) with amino acids THR24, THR25, ASN142, GLY143, CYS145, HIS164, GLU166, the one electrostatic interaction (4,84Å) with HIS41 and the five hydrophobic interactions (3,81–4,81Å) with the amino acid residues HIS41, CYS145, HIS163. It is necessary to emphasize the formation of hydrogen, electrostatic and hydrophobic bonds between decamethoxine and amino acids of the catalytic dyad HIS41 – CYS145 of the Mpro active site.

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: Новий напрямок у науці і техніці

Публікації:

- Дзюблик О.Я., Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Боророва О.Л. Віруліцидна дія декаметоксину in vitro по відношенню до коронавірусу інфекційного бронхіту. Укр. пульмонол. журн. 2020;2:27–30. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-27-30 <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/20/pdf20-2/27.pdf>
Ключові слова: четвертинні амонієві сполуки, декаметоксин, вруліцидна дія, цитопатична дія, коронавірус, вірус інфекційного бронхіту IBV.

- Боророва О.Л. Коронавірусна інфекція: види, клінічні особливості, шляхи профілактики. Астма та алергія. 2021;1:49–57. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-1-49-57 <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa/21/pdf21-1/49.pdf> Ключові слова: коронавіруси, COVID-19, патогенез, клінічний перебіг, лікування, профілактика, декаметоксин.
- Боророва О.Л. Ефективність і безпека застосування декаметоксину в комплексному лікуванні пацієнтів із вірусно-бактеріальною негоспітальною пневмонією III клінічної групи. Інфузія & Хіміотерапія. 2021;1:15–21. DOI: 10.32902/2663-0338-2021-1-15-21 <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/ic/21/pdf21-1/15.pdf> Ключові слова: негоспітальна пневмонія, вірусно-бактеріальна пневмонія, емпірична антибіотикотерапія, ступенева антибіотикотерапія, протимікробні препарати, декаметоксин.
- Дзюблик Я.О., Боророва О.Л., Патюк Ю.О. Доцільність та безпека застосування небулайзерної терапії у пацієнтів з інфекційними захворюваннями дихальних шляхів у період пандемії COVID-19. Укр. пульмонолог. журнал. 2021; 1: 31–38. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-31-38 <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/21/pdf21-1/31.pdf> Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, небулайзер, небулайзерна терапія, аерозоль
- Боророва О.Л., Дзюблик Я.О., Ячник В.А., Сучасні методи етіологічної діагностики гострих негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів. Укр. пульмонолог. журнал. 2021;3:58–65. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-3-58-65 <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/21/pdf21-3/58.pdf> Ключові слова: гострі негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів, етіологічна діагностика, мікробіологічні, серологічні, імунологічні, молекулярно-генетичні методи, ІХА, ПЛР, секвенування, мас-спектрометрія
- Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Соловійов С.О., Трохимчук В.В., Боророва О.Л., Яковенко О.К. Ефективність *in vitro* декаметоксину для швидкої інактивації респіраторного коронавірусу. Фармацевтичний журнал. 2022;77(2):87–101. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.22.09> <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/1286/1206> Ключові слова: четвертинні амонієві сполуки, декаметоксин, віруліцидна дія, коронавірус, вірус інфекційного бронхіту IBV
- Дзюблик І.В., Боророва О.Л., Капітан Г.Б., Яковенко О.К. Алгоритми лабораторної діагностики COVID-19. Укр. пульмонолог. журнал. 2022;30(2–3):63–71. DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-2-63-71 <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/22/pdf22-2-3/63.pdf> Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, діагностика, швидкі тести, метод ампліфікації нуклеїнових кислот
- Semenyuta I.V., Trokhimenko O.P., Dziublyk I.V., Soloviov S.O., Trokhymchuk V.V., Bororova O.L., Hodyna D.M., Smetiukh M.P., Yakovenko O.K., Metelytsia L.O. Decamethoxin virucidal activity: *in vitro* and *in silico* studies. Ukr.Biochem.J. 2022;94(3):81–91. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj94.03.081> http://ukrbiochemjournal.org/wp-content/uploads/2022/09/Semenyuta_94_3.pdf Ключові слова: декаметоксин, IBV штам H120, основна протеаза, молекулярний докінг, ЧАС, SARS-CoV-2, віруліцидна активність

Наукова (науково-технічна) продукція: методичні документи; аналітичні матеріали

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: 0120U000008; 0120U102510

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Соловійов Сергій Олександрович
2. Serhii Soloviov

Кваліфікація: д. фармац. н., с.д., 15.00.01**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-2681-7417**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика**Код за ЄДРПОУ:** 01896702**Місцезнаходження:** вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України**Ідентифікатор ROR:****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Дзюблик Ярослав Олександрович
2. Yaroslav Dziublyk

Кваліфікація: д. мед. н., с.н.с., 14.01.27**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-6497-5267**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України"**Код за ЄДРПОУ:** 02011964**Місцезнаходження:** вул. Миколи Амосова, буд. 10, Київ, 03038, Україна**Форма власності:****Сфера управління:** Національна академія медичних наук України**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується**VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів****Офіційні опоненти****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Варунків Олександр Іванович
2. Oleksandr Varunkiv

Кваліфікація: к.мед.н., доц., 14.01.02**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-9403-9701

Додаткова інформація:**Повне найменування юридичної особи:** Івано-Франківський національний медичний університет**Код за ЄДРПОУ:** 02010758**Місцезнаходження:** вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України**Ідентифікатор ROR:****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Мельник Василь Павлович

2. Vasyl Melnyk

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.26**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-3400-9340**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Приватний вищий навчальний заклад "Київський медичний університет"**Код за ЄДРПОУ:** 16478809**Місцезнаходження:** вул. Бориспільська, буд. 2, Київ, 02099, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України**Ідентифікатор ROR:****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Сушко Віктор Олександрович

2. Viktor Sushko

Кваліфікація: д.мед.н., професор, член-кор., 03.00.01**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-6893-8642**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України"**Код за ЄДРПОУ:** 45350633**Місцезнаходження:** вул. Юрія Ілленка, буд. 53, Київ, 04050, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України**Ідентифікатор ROR:****Рецензенти**

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Коцюбайло Любов Петрівна

2. Liubov Kotsiubailo

Кваліфікація: к.мед.н., доцент, 14.01.13

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-6336-128X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Код за ЄДРПОУ: 01896702

Місцезнаходження: вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

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

Дуда Олександр Костянтинович

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

Дуда Олександр Костянтинович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Серьогіна Наталія Олексіївна

Реєстратор

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна