Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0521U100167

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 24-02-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Книш Оксана Василівна

2. Knysh Oksana Vasylivna

Кваліфікація: к. мед. н., 03.00.07, 14.01.35

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 03.00.07

Назва наукової спеціальності: Мікробіологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 16-02-2021

Спеціальність за освітою: 7.110101 - лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Державна установа "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02012208

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 14-16, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61057, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 64.618.01

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02012208

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 14-16, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61057, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02012208

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 14-16, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61057, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.03.43

Тема дисертації:

1. Теоретичне та експериментальне обґрунтування нового напрямку створення метабіотиків на основі дериватів Bifidobacterium bifidum та Lactobacillus reuteri

2. Theoretical and experimental justification for a new direction of metabiotics creation based on the Bifidobacterium bifidum and Lactobacillus reuteri derivatives

Реферат/анотація:

1. Об’єкт дослідження: пробіотичні штами біфідо- і лактобактерій; референтні штами та клінічні ізоляти патобіонтів; токсичність, біохімічний склад, антиоксидантні, бактеріотропні, імунотропні та пробіотичні властивості безклітинних постбіотичних продуктів з дезінтегратів і культур Bifidobacterium bifidum і Lactobacillus reuteri. Мета дослідження: теоретично обґрунтувати та розробити нові підходи до створення метабіотиків на основі дериватів виробничих штамів Bifidobacterium bifidum 1 і Lactobacillus reuteri DSM 17938, дослідити їх біологічні властивості і ефективність застосування in vivo при експериментальному

моделюванні інфекційного процесу у тварин на тлі антибіотик-асоційованого дисбіозу. Методи дослідження: мікроскопічні, бактеріологічні, фізико-хімічні, біохімічні, імунологічні, біологічні, аналітичні та медико-статистичні. Обладнання: денситометр; pH-метр мілівольтметр pH-410; мікроскопи: «Біолам», «Primo Star», MPI-5; проточний цитометр FACS Calibur; аналізатори: «Lisa Scan EM», «Elise microplate reader with PC software Utrao SM 600», «Stat-Fax 3000+», Sapphire-400, «AAA 339M»; флуориметр «Qubit 3.0 Fluorometer»; спектрофотометри: СФ-56, «Specord UV VIS»; обладнання для гель-хроматографії, ВЕРХ-система Milichrome A-02. Дисертація присвячена розробці нових теоретично обґрунтованих підходів до створення метабіотиків на основі дериватів виробничих штамів Bifidobacterium bifidum 1 і Lactobacillus reuteri DSM 17938. Вперше отримані біологічно активні деривати бактерій пробіотичних штамів шляхом їх дезінтеграції термоциклюванням та наступного культивування пробіотичних клітин у власних дезінтегратах. Обґрунтовано режим заморожування-відтавання суспензій клітин B. bifidum і L. reuteri для їх ефективної дезінтеграції та отримано постбіотичні продукти, що містять як структурні компоненти, так і метаболіти пробіотичних бактерій. Встановлено рівень кількісної і функціональної збереженості пробіотичних бактерій після термоциклювання. У результаті проведеного in vivo токсикологічного скринінгу вперше встановлено відсутність токсичності отриманих оригінальним способом безклітинних екстрактів при одноразовому і повторних введеннях у дозі, що відповідає добовій терапевтичній дозі клітинних пробіотиків і можливість їх тривалого перорального застосування за умови строгого дозування. При дослідженні цитотоксичності in vitro виявлено здатність безклітинних екстрактів істотно впливати на метаболічну активність еукаріотичних клітин. Встановлено залежність характеру і спрямованості впливу від концентрації, способу отримання безклітинних екстрактів та виду тест-клітин. Одержано нові дані щодо біохімічного складу безклітинних екстрактів з B. bifidum і L. reuteri та виявлені відмінності між екстрактами з дезінтегратів та екстрактами з культур пробіотичних бактерій, що культивувалися у власних дезінтегратах, за вмістом біологічно активних компонентів та антиоксидантними властивостями. У результаті проведеного скринінгу потенційних сполук-попередників при застосуванні пробіотичних культур B. bifidum і L. reuteri як систем біохімічної модифікації вперше виявлено ефект потенціювання аскорбіновою кислотою інгібіторної активності безклітинних дериват-вмісних постбіотичних продуктів (безклітинних супернатантів та екстрактів) щодо патобіонтів, зокрема, ізолятів, резистентних до протимікробних засобів. Значно поглиблено рівень знань про стимуляторні властивості похідних пробіотичних бактерій: виявлена здатність більшості безклітинних екстрактів з дезінтегратів та культур B. bifidum і L. reuteri підвищувати адгезивні властивості, проліферацію та біоплівкоутворення пробіотичних бактерій in vitro. Вперше продемонстрована здатність отриманих оригінальним способом безклітинних екстрактів до модуляції функціональної активності клітин вродженого імунітету в умовах бактеріального впливу in vitro та in vivo; до модуляції ліпополісахарид-індукованої продукції цитокінів (TNFα, IL-6 та IL-10) мононуклеарами крові людини in vitro. Встановлена здатність екстрактів збільшувати виживаність тварин при експериментальному моделюванні генералізованого летального інфекційного процесу, здійснювати протиінфекційний захист та корегувати мікроекологічні порушення in vivo при моделюванні кишкової інфекції у мишей на тлі антибіотик-асоційованого дисбіозу. Ступінь упровадження: 3 патенти, 3 акти впровадження та 1 технологія. Сфера (галузь) використання: охорона здоров'я (медицина: корекція дисбіозів, лікування інфекційно-запальних захворювань).

2. Object of study: probiotic strains of bifidobacteria and lactobacilli; reference strains and clinical isolates of pathobionts; toxicity, biochemical composition, antioxidant, bacteriotropic, immunotropic and probiotic properties of cell-free postbiotic products from disintegrates and cultures of Bifidobacterium bifidum and Lactobacillus reuteri. The purpose of the research: to theoretically substantiate and develop new approaches to the creation of metabiotics based on derivatives of Bifidobacterium bifidum 1 and Lactobacillus reuteri DSM 17938 industrial strains, to investigate their biological properties and the effectiveness of in vivo application in experimental modeling of the infectious process in animals against the background of antibiotic-associated dysbiosis. Methods of research: microscopic, bacteriological, physicochemical, biochemical, immunological, biological, analytical and medical-statistical. Equipment: densitometer «Densi-La-Meter»; pH meter millivoltmeter pH-410; microscopes: «Biolam», «Primo Star», MPI-5; flow cytometer FACS Calibur; analyzers: «Lisa Scan EM»,

«Elise microplate reader with PC software Utrao SM 600», «Stat-Fax 3000+», Sapphire-400, «AAA 339M»; fluorometer «Qubit 3.0 Fluorometer»; spectrophotometers: SF-56, «Specord UV VIS»; equipment for gel chromatography, HPLC system Milichrome A-02. The dissertation is devoted to development of new theoretically substantiated approaches to creation of metabiotics based on derivatives of Bifidobacterium bifidum 1 and Lactobacillus reuteri DSM 17938 industrial strains. For the first time biologically active derivatives of bacteria of probiotic strains were obtained by their disintegration by thermal cycling and subsequent cultivation of probiotic cells in their own disintegrates. The freezing-thawing regime of suspensions of B. bifidum and L. reuteri cells for their effective disintegration is substantiated and postbiotic products containing both structural components and metabolites of probiotic bacteria are obtained. The level of quantitative and functional preservation of probiotic bacteria after thermal cycling is established. As a result of in vivo toxicological screening for the first time established the lack of toxicity obtained by the original method of cell-free extracts with single and repeated administration at a dose corresponding to the daily therapeutic dose of cellular probiotics and the possibility of their long-term oral administration under strict dosing. In vitro cytotoxicity studies revealed the ability of cell-free extracts to significantly affect the metabolic activity of eukaryotic cells. The dependence of the nature and direction of the effect on the concentration, method of obtaining cell-free extracts and the type of test cells is established. New data on the biochemical composition of cell-free extracts from B. bifidum and L. reuteri were obtained. Differences between extracts from disintegrates and extracts from cultures of probiotic bacteria cultured in own disintegrates on the content of biologically active components and antioxidant properties are revealed. For the first time screening of potential precursor compounds using probiotic cultures of B. bifidum and L. reuteri as biochemical modification systems revealed the potentiation effect of ascorbic acid on the inhibitory activity of cell-free derivative-containing postbiotic products (cell-free supernatants and extracts) against patobionts, in particular isolates, resistant to antimicrobials. The level of knowledge about the stimulatory properties of probiotic bacterial derivatives has been significantly deepened. The ability of most cell-free extracts from disintegrates and cultures of B. bifidum and L. reuteri to increase the adhesive properties, proliferation and biofilm formation of probiotic bacteria in vitro has been revealed. For the first time, the ability of cell-free extracts obtained by the original method to modulate the functional activity of innate immune cells under the influence of bacteria in vitro and in vivo was demonstrated. Also for the first time the ability of cell-free extracts to modulate lipopolysaccharide-induced cytokine production (TNFα, IL-6 and IL-10) by human blood mononuclear cells in vitro was shown. The ability of extracts to increase the survival of animals at the experimental modeling of generalized lethal infection, to provide anti-infective protection and to correct microecological disorders in vivo at the modeling of intestinal infection in mice on the background of antibiotic-associated dysbiosis was established. The degree of implementation: 3 patents, 3 acts of implementation and1 technology. Sphere (industry) of use: health care (medicine: correction of dysbiosis, treatment of infectious and inflammatory diseases).

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бабич Євгеній Михайлович
2. Babych Yevhenii Mykhailovych

Кваліфікація: д. мед. н., 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бабич Євгеній Михайлович
2. Babych Yevhenii Mykhailovych

Кваліфікація: д. мед. н., 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бірюкова Світлана Василівна
2. Biriukova Svitlana V

Кваліфікація: д. мед. н., 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ковальчук Валентин Петрович
2. Kovalchuk Valentyn P

Кваліфікація: д. мед. н., 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кременчуцький Геннадій Миколайович
2. Kremenchutskyi Hennadi Mykolaiovych

Кваліфікація: д.мед.н., 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Степанський Дмитро Олександрович

2. Stepanskyi Dmytro Oleksandrovych

Кваліфікація: д. мед. н., 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Волянский Андрій Юрійович

2. Volianskyi Andrii Yuriiovych

Кваліфікація: д. мед. н., 14.03.08

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бірюкова Світлана Василівна

2. Biriukova Svitlana Vasylivna

Кваліфікація: д. мед. н., 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Мінухін Валерій Володимирович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Мінухін Валерій Володимирович
Відповідальний за підготовку облікових документів	
Реєстратор	
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Т.А.