

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U000220

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 09-01-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Чухран Юрій Юрійович

2. Yurii Y. Chukhran

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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: Медицина

Дата захисту: 26-02-2024

Спеціальність за освітою: лікарська справа

Місце роботи здобувача: Комунальне некомерційне підприємство "Ужгородський міський пологовий будинок" Ужгородської міської ради

Код за ЄДРПОУ: 38802040

Місцезнаходження: вул. Грибоедова, 20Б, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, 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):** ДФ 61.051.129

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02070832

**Місцезнаходження:** вул. Підгірна, буд. 46, 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, буд. 46, 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:** 76.29.47, 76.29.47.37

**Тема дисертації:**

1. Клініко-морфологічні особливості внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених, поліморфність симптоматики, варіабельність перебігу, корекція.
2. Clinical and morphological features of intrauterine infections in newborns, polymorphism of symptoms, course variability, correction.

**Реферат:**

1. Дисертаційна робота присвячена оптимізації діагностичного та лікувального алгоритму внутрішньоутробної інфекції у новонароджених немовлят від матерів з підтвердженою TORCH-інфекцією з урахуванням етіопатогенетичних складників, варіативності клінічного перебігу та можливостей корекції патологічного стану. Для оцінки функціонального стану, новонародженим дітям з групи дослідження проводилося клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження. Значення параметрів цитокінового профілю (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) варіювали у межах референтних величин, але з достовірними відмінностями зі значеннями контрольної групи, що складало 9,24; 20; 11 разів відповідно. Значне підвищення рівнів ІЛ-6 обох груп у 24 рази ( $22,23 \pm 14,79$  та  $22,31 \pm 14,43$  пг/мл) у порівнянні з контрольною групою немовлят ( $0,78 \pm$

0,06 пг/мл,  $p=0,98$ ;  $p_1<0,001$ ;  $p_2<0,001$ ), а також у 2,2 рази перевищують верхню межу референтних значень. Рівні запальних медіаторів ( $\alpha$ -IFN, прокальцитоніну, неоптерину, TNF- $\alpha$ , P $\beta$  E2) достовірно відрізнялися від даних контрольної групи немовлят та перевищували верхню межу референтних величин у 2,4; 40; 8,9; 25; 3,5 рази, відповідно. Переважальним ускладненням у передчасно народжених дітей спостерігалися внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК), які складають, за нашими даними, 22,9% від досліджуваної групи немовлят. Кількість випадків ВШК II ступеню складає найвищий відсоток у структурі розподілу ступенів ВШК (46%) та I ступеню – 28%. Проведений кореляційний аналіз отриманих даних на стартовому етапі дослідження виявив достовірні кореляційні взаємозв'язки IL-1 та гестаційного віку ( $r=0,22$ ,  $p=0,02$ ), IL-10 та елементів крові, зокрема, до пулу паличкоядерних нейтрофілів ( $r=0,37$ ,  $p<0,001$ ). Спостерігаються позитивні кореляційні взаємозв'язки IgM із рівнями лімфоцитів ( $r=0,39$ ,  $p<0,001$ ), загального білка ( $r=0,51$ ,  $p<0,001$ ), калію ( $r=0,49$ ,  $p<0,001$ ), натрію ( $r=0,47$ ,  $p<0,001$ ), хлору ( $r=0,42$ ,  $p<0,001$ ) та гестаційним віком ( $r=0,19$ ,  $p=0,05$ ). Отримані дані свідчать про прямі достовірні впливи рівнів лімфоцитів, як продуцентів; загального білка, як джерела синтезу антитіл; гестаційного віку, як стану зрілості органів і систем новонародженого. Показник Ig G презентує позитивні кореляційні взаємозв'язки із рівнем лімфоцитів ( $r=0,32$ ,  $p=0,001$ ), Ig E ( $r=0,42$ ,  $p<0,001$ ), сироваткового заліза ( $r=0,34$ ,  $p<0,001$ ), IL-8 ( $r=0,35$ ,  $p<0,001$ ) та сечовини. Від'ємні кореляційні взаємозв'язки спостерігаються із рівнем моноцитів ( $r=-0,35$ ,  $p<0,001$ ), загального білка ( $r=-0,26$ ,  $p=0,006$ ), ЛФ ( $r=-0,40$ ,  $p<0,001$ ), IL-6 ( $r=-0,36$ ,  $p<0,001$ ). Різноманітна кореляційна залежність між рівнями  $\alpha$ -IFN та ФНП- $\alpha$  ( $r=-0,44$ ,  $p<0,001$ ). Спостерігається позитивний взаємозв'язок високого рівня прокальцитоніну ( $r=0,91$ ,  $p<0,001$ ) зі значеннями  $\alpha$ -IFN. Згідно проведених клініко-лабораторних, морфометричних та інструментальних методів досліджень отримано актуальну інформацію про виникнення та перебіг внутрішньоутробної інфекції у передчасно народжених немовлят. У досліджуваних немовлят спостерігалось переважання фетопатій ( $n=99$ , 90,8%) та ембріопатій ( $n=10$ , 9,2%), що свідчить про переважне інфікування плоду у фазі плацентарного розвитку. За нашими даними при морфометричних дослідженнях, хронічна фетоплацентарна недостатність (ХФПН) матерів з перенесеними TORCH-інфекціями в анамнезі спостерігалася у 37 (33,91 $\pm$ 2,16%) породіль з ідентифікованою TORCH-інфекцією. Підтверджено, що внутрішньоутробна інфекція може викликати передчасні пологи через секрецію прозапальних цитокінів, що виділяються матір'ю та/або плодом у відповідь на інфекцію. Значне підвищення рівнів IL-6 у обох груп у 24 рази (22,23 $\pm$  14,79 та 22,31 $\pm$ 14,43 пг/мл) у порівнянні з контрольною групою немовлят (0,78 $\pm$ 0,06 пг/мл,  $p=0,98$ ;  $p_1<0,001$ ;  $p_2<0,001$ ), а також у 2,2 рази перевищують верхню межу референтних значень. Рівні запальних медіаторів ( $\alpha$ -IFN, прокальцитоніну, неоптерину, TNF- $\alpha$ , P $\beta$  E2) достовірно відрізнялися від даних контрольної групи немовлят та перевищували верхню межу референтних величин у 2,4; 40; 8,9; 25; 3,5 рази відповідно. Обґрунтовано застосування оптимізованої схеми лікування немовлят із внутрішньоутробною інфекцією із додаванням імуномодельюючого складника терапії до стандартного лікування шляхом проведення деталізованого аналізу порівняльної характеристики маркерів запальної відповіді дитячого організму. Виокремлено основні чинники розвитку запальної патології немовляти, такі як IL-1,6 та рівні  $\alpha$ -IFN, прокальцитоніну, неоптерину, TNF- $\alpha$ , P $\beta$  E2. Доведено, що взаємозв'язки Anti -CMV-Ig G та IL-1 ( $r=0,75$ ,  $p<0,001$ ) свідчать про стимуляцію ініціації запального процесу дитячого організму та пригнічення синтезу IL-10 ( $r=-0,29$ ,  $p=0,002$ ).

2. The dissertation is devoted to the optimization of the diagnostic and treatment algorithm of intrauterine infection in newborns from mothers with confirmed TORCH infection, considering the etiopathogenetic components, the variability of the clinical course, and the possibilities of correcting the pathological condition. To assess the functional state, newborn children from the research group underwent a clinical, laboratory and instrumental examination. The values of cytokine profile parameters (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) varied within the reference values, but with significant differences from the values of the control group, which was 9,24; 20; 11 times accordingly. A significant increase in IL-6 levels of both groups by 24 times (22,23  $\pm$  14,79 and 22,31  $\pm$  14,43 pg/ml) compared to the control group of infants (0,78  $\pm$  0,06 pg/ml,  $p=0,98$ ;  $p_1<0,001$ ;  $p_2<0,001$ ), and also exceed the upper limit of reference values by 2,2 times. The levels of inflammatory mediators ( $\alpha$ -IFN, procalcitonin, neopterin, TNF- $\alpha$ , P $\beta$  E2) were significantly different from the data of the control group of infants and exceeded the upper limit of reference values in 2,4; 40; 8,9; 25; 3,5 times accordingly. Predominant complications in premature newborns

were intraventricular hemorrhages (IVH), which, according to our data, account for 22,9% of the studied group of infants. The number of cases of II degree IVH is the highest percentage in the structure of distribution of IVH stages (46%), and for the I degree – 28%. A correlation analysis of the data obtained at the initial stage of the study revealed trustworthy correlations between IL-1 and gestational age ( $r=0,22$ ,  $p=0,02$ ), IL-10 and blood elements, in particular, to the pool of band neutrophils ( $r=0,37$ ,  $p<0,001$ ). There are positive correlations between IgM and levels of lymphocytes ( $r=0,39$ ,  $p<0,001$ ), total protein ( $r=0,51$ ,  $p<0,001$ ), potassium ( $r=0,49$ ,  $p<0,001$ ), sodium ( $r=0,47$ ,  $p<0,001$ ), chlorine ( $r=0,42$ ,  $p<0,001$ ) and gestational age ( $r=0,19$ ,  $p=0,05$ ). The obtained data indicate the direct and trustworthy effects of the levels of lymphocytes as producers; total protein as a source of antibody synthesis; gestational age, as a state of maturity of organs and systems of the newborn. The Ig G indicator shows positive correlations with the level of lymphocytes ( $r=0,32$ ,  $p=0,001$ ), Ig E ( $r=0,42$ ,  $p<0,001$ ), serum iron ( $r=0,34$ ,  $p<0,001$ ), IL-8 ( $r=0,35$ ,  $p<0,001$ ) and urea. Negative correlations are observed with the level of monocytes ( $r=-0,35$ ,  $p<0,001$ ), total protein ( $r=-0,26$ ,  $p=0,006$ ), lymphocytes ( $r=-0,40$ ,  $p<0,001$ ), IL-6 ( $r=-0,36$ ,  $p<0,001$ ). There is a multidirectional correlation between the levels of  $\alpha$ -IFN and TNF- $\alpha$  ( $r=-0,44$ ,  $p<0,001$ ). A positive interaction between high procalcitonin level ( $r=0,91$ ,  $p<0,001$ ) and  $\alpha$ -IFN values was observed. According to the conducted clinical-laboratory, morphometric, and instrumental research methods, relevant information has been obtained regarding the occurrence and course of intrauterine infections in prematurely born infants. In the studied infants, there was a predominance of fetopathies ( $n=99$ , 90,8%) and embryopathies ( $n=10$ , 9,2%), indicating the predominant infection of the fetus during the placental development phase. According to our data from morphometric studies, chronic fetoplacental insufficiency (CFPI) in mothers with a history of TORCH infections was observed in 37 (33,91 $\pm$ 2,16%) cases of childbirth with identified TORCH infection. It is confirmed that intrauterine infection can lead to premature labor due to the secretion of pro-inflammatory cytokines produced by the mother and/or the fetus in response to the infection. There was a significant increase in the levels of IL-6 in both groups, 24 times higher (22,23 $\pm$ 14,79 and 22,31 $\pm$ 14,43 pg/ml) compared to the control group of infants (0,78 $\pm$ 0,06 pg/ml,  $p=0,98$ ;  $p_1<0,001$ ;  $p_2<0,001$ ), and they also exceeded the upper limit of reference values by 2,2 times. Levels of inflammatory mediators ( $\alpha$ -IFN, procalcitonin, neopterin, TNF- $\alpha$ , Pg E2) significantly differed from the data of the control group of infants and exceeded the upper limit of reference values by 2,4; 40; 8,9; 25; 3,5 times, respectively. The application of an optimized treatment regimen for infants with intrauterine infections, which includes the addition of an immunomodulatory component to standard therapy, is justified. This justification is based on a detailed analysis of the comparative characteristics of inflammatory markers in the patient's organism. The main factors contributing to the development of inflammatory pathology in infants have been identified, such as IL-1, IL-6, and levels of  $\alpha$ -IFN, procalcitonin, neopterin, TNF- $\alpha$ , and Pg E2. It has been demonstrated that the correlations between Anti-CMV-IgG and IL-1 ( $r=0,75$ ,  $p<0,001$ ) indicate the stimulation of the initiation of the inflammatory process in the child's body and the suppression of IL-10 synthesis ( $r=-0,29$ ,  $p=0,002$ ).

**Державний реєстраційний номер ДіР:** 0117U007148, 0122U200611

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

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Не застосовується

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

**Публікації:**

1. Horlenko OM, Chuhuran YuYu, Prylypko LB, Kossey GB, Debraetseni OV, Peresta MI, et al. Inflammatory response status in infants with intrauterine infection from mothers with identified TORCH-infection. *Wiadomosci lekarskie*. 2022Apr;75(4(2)):974-981.
2. Горленко ОМ, Чухран ЮЮ. Запальна відповідь у немовлят із внутрішньоутробною інфекцією від матерів із діагностованою TORCH-інфекцією. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2022;1:43-52.

- 3. Горленко ОМ, Чухран ЮЮ. Динаміка кореляційних взаємозв'язків між досліджуваними показниками у дітей із внутрішньоутробними інфекціями, народжених від матерів із TORCH-інфекцією. Проблеми клінічної педіатрії. 2022;4:38-45.
- 4. Чухран ЮЮ. Клініко-морфологічні особливості внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених, поліморфність, варіабельність перебігу, корекція. Проблеми клінічної педіатрії. 2021;3:35-41.
- 5. Горленко ОМ, Дубініна УГ, Томей АІ, Пушкаренко ОА, Курах ДЙ, Чухран ЮЮ. Кольки у немовлят: сучасні погляди на відому проблему. Проблеми клінічної педіатрії. 2017;1-2:15-9.

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

**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:** 0117U007148, 0122U200611

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

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Горленко Олеся Михайлівна
2. Olesia M. Horlenko

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.10

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02070832

**Місцезнаходження:** вул. Підгірна, буд. 46, 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. Яблонь Ольга Степанівна
2. Olga S. Yablon

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.10

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-0739-9101

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

**Код за ЄДРПОУ:** 02010669

**Місцезнаходження:** вул. Пирогова, буд. 56, Вінниця, Вінницький р-н., 21018, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Колоскова Олена Костянтинівна

2. Olena K. Koloskova

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.10

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-8878-7041

**Додаткова інформація:**

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02010971

**Місцезнаходження:** площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Рецензенти****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:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02070832

**Місцезнаходження:** вул. Підгірна, буд. 46, 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. Томей Адріан Іванович

2. Adrian I. Tomei

**Кваліфікація:** к.мед.н., доцент, 14.01.10

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02070832

**Місцезнаходження:** вул. Підгірна, буд. 46, 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**

Корчинська Оксана Олександрівна

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

Корчинська Оксана Олександрівна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Сабов Вікторія Іванівна

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна