

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0823U100143

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 07-03-2023

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**



## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Іщенко Оксана Володимирівна

2. Ishchenko Oksana V

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Шифр наукової спеціальності:** 222

**Назва наукової спеціальності:** Медицина

**Галузь / галузі знань:**

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Не застосовується

**Дата захисту:** 02-03-2023

**Спеціальність за освітою:** Педіатрія

**Місце роботи здобувача:** Дніпровський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010681

**Місцезнаходження:** вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н.,  
Дніпропетровська обл., 49044, Україна

**Форма власності:**

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

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Не застосовується

### **III. Відомості про дисертацію**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** ДФ 08.601.068

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02010681

**Місцезнаходження:** вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49044, Україна

**Форма власності:**

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

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Не застосовується

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

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02010681

**Місцезнаходження:** вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49044, Україна

**Форма власності:**

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

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Не застосовується

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.47, 76.03.43

**Тема дисертації:**

1. Стан респіраторного мікробіоценозу при муковісцидозі у дітей та експериментальне обґрунтування його корекції
2. Respiratory microbiome in children with cystic fibrosis and experimental grounding of its correction

**Реферат:**

1. Мета дослідження – підвищення ефективності кліренсу патобіотів в респіраторному тракті дітей з МВ на основі вивчення спектру колонізаторів, їх чутливості до антибактеріальних засобів, пробіотичних мікроорганізмів та умов середовища. В дисертаційному дослідженні з використанням розширеного культурального методу вперше описано стан респіраторного мікробіоценозу при МВ у дітей Дніпровського регіону та вперше встановлено локальний профіль хіміотерапевтичної чутливості патобіонтів, асоційованих з захворюванням. Мікробіом дихальних шляхів дітей хворих на МВ відрізнявся пригніченням нормальної

мікробіоти та надмірним різноманіттям патогенів, які, зазвичай, не є характерними для загальної популяції. Різноманіття коменсалів дихальних шляхів дітей з МВ було бідним, видовий склад включав представників родів *Corynebacterium*, *Streptococcus* та *Aerococcus*. Якісна та кількісна характеристика коменсальної мікробіоти змінювалася з віком негативно – сумарно частка коагулаза-негативних *Staphylococcus* spp., а також *Streptococcus*, *Aerococcus* spp., *Corynebacterium* spp. *Lactobacillus* spp. та *Neisseria* spp. становила 61,1% ізолятів у віці до 2 років, 48,0% – від 6 до 12 років і 35,3% – старше 15 років ( $p < 0,05$ ). Поширеність коменсалів також негативно корелювала з віком. Тож, у віці до 2 років поширеність коменсалів становила 111,1%, від 2 до 6 років – 64,2%, від 6 до 12 років – 51,4%, а у віці старше 15 років – 43,8% ( $p < 0,001$ ). Основними патогенами в дитячому віці були *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Aspergillus fumigatus*. В нашому дослідженні описано патогномонічні властивості основних патобіонтів, асоційованих з МВ. Для *S. aureus* було характерно утворення малих колоніальних форм (МКФ) – 11,1% після лікування аміноглікозидами та/або сульфаніламидами, а також при ко-інфекції з *P. aeruginosa* ( $p < 0,001$ ). Чутливими до усіх  $\beta$ -лактамів були лише 20,4% (95%ДІ 53,7-79,6) ізолятів *S. aureus*, частка метицилін-резистентних (MRSA) складала 5,3%. *S. aureus* з ауксотрофною модифікацією були більш стійкими до  $\beta$ -лактамів та гентаміцину ( $p < 0,05$ ). Профіль хіміотерапевтичної чутливості *P. aeruginosa* був варіабельним: сприйнятливими до усіх пеніцилінів були 62,1% (95%ДІ 52,1-71,5) ізолятів, в той час, як чутливість при збільшеній експозиції до цефтазидиму і цефепіму становила 82,5% і 72,8% відповідно. Мукоїдні ізоляти були більш стійкі, ніж немуюїдні до пеніцилінів ( $p < 0,001$ ) та цефалоспоринів ( $p < 0,05$ ). В нашому дослідженні доповнено знання про адгезивний та біоплівкоутворюючий потенціал основний патобіонтів асоційованих з МВ. *S. aureus* та *P. aeruginosa*, мали значний адгезивний потенціал та біоплівкоутворюючу здатність. Між адгезивним потенціалом *S. aureus* і *P. aeruginosa* та їх біоплівко-утворюючою активністю виявлено пряму кореляційну залежність,  $r_s = 0,84$  ( $p < 0,001$ ) і  $r_s = 0,95$  ( $p < 0,001$ ) відповідно. В нашому дослідженні вперше визначено антагоністичні властивості аутопробіотиків та несимбіонтних мікроорганізмів проти патобіонтів, асоційованих з МВ, що наділені високими вірулентними властивостями. Симбіонти *Aerococcus viridans*, музейний штам *A. viridans* 167 та *Bacillus clausii* мали виражений антагоністичний потенціал проти опортуністів та патогенів, виділених з дихальних шляхів дітей з МВ, проте ендогенна мікробіота була більш активною проти *S. aureus* та *E. coli*. В науково-дослідній роботі вперше показано, що визначено концентрацію антимікробних пептидів (АМП) hBD-2 та hCAP-18/LL-37 в мокротинні дітей, хворих на МВ та показано залежність рівня кателіцидину hCAP-18/LL-37 в дихальних шляхах при МВ від колонізації *P. aeruginosa* ( $r_s = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ). Нами підтверджено важливість мікробіологічного моніторингу при МВ, як одного з ключових аспектів медичного супроводу. Результати, отримані в роботі, висвітлюють основні мікробіологічні особливості патобіонтів зазвичай асоційованих з МВ. За результатами роботи та на основі світового досвіду та найкращих практик вперше в Україні розроблено методичні рекомендації для роботи з біологічним матеріалом від хворих на МВ на всіх етапах мікробіологічного дослідження з метою покращення ефективності нагляду та якості надання медичної допомоги. Нами також отримано дані про локальний профіль чутливості до протимікробних засобів, що враховується при призначенні протимікробної терапії лікарями клініцистами. Динаміка показників неспецифічного імунітету в залежності від мікробного профілю дихальних шляхів та щільності і типу клітинної інфільтрації може бути використана лікарями-клініцистами при плануванні протизапальної терапії при МВ у дітей.

2. The study aimed to boost the efficiency of clearance of the respiratory pathobionts in children with CF based on the study of the spectrum of colonizers, their sensitivity to antimicrobial agents, probiotic microorganisms, and environmental conditions. For the first time using the expanded cultural method the respiratory microbiome of children with CF living in Dnipro region and the local chemotherapeutic susceptibility of pathobionts was described in the study. The respiratory microbiome in children with CF was characterized by a suppression of normal microbiota and an excessive diversity of pathogens that are usually not characteristic of the general population. The diversity of respiratory tract commensals was poor in children with CF, the species composition included representatives of the genera *Corynebacterium*, *Streptococcus*, and *Aerococcus*. The qualitative and quantitative characteristics of commensal microbiota changed negatively with age, the aggregated proportion of

coagulase-negative Staphylococcus spp., Streptococcus, Aerococcus spp., Corynebacterium spp. Lactobacillus spp. and Neisseria spp. occupied 61.1% of isolates in children under 2 years of age, 48.0% - from 6 to 12 years, and 35.3% - over 15 years ( $p < 0.05$ ). The prevalence of the mentioned commensals also negatively correlated with age. So, under 2 years old, the prevalence of commensals was 111.1%, 2 to 6 years - 64.2%, 6 to 12 years - 51.4%, above 15 years - 43.8% ( $p < 0.001$ ). The main pathogens in childhood included Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa and Aspergillus fumigatus. The pathognomic changes of the main pathobionts associated with CF were described in the study. The share of small colony variant (SCVs) was 11.1%. Auxotrophic cultures were isolated after treatment with aminoglycosides and/or sulfonamides and in case of P. aeruginosa infection ( $p < 0.001$ ). Only 20.4% (95% CI 53.7-79.6) of S. aureus isolates were sensitive to all  $\beta$ -lactams. The share of methicillin-resistant S. aureus (MRSA) was 5.3%. Auxotrophic S. aureus were more resistant to  $\beta$ -lactams and gentamicin ( $p < 0.05$ ). The share of P. aeruginosa mucoids was 27.2% ( $n = 26$ ), SCVs - 5.83% ( $n = 6$ ). The chemotherapeutic sensitivity profile of the pathogen was variable: only 62.1% (95% CI 52.1-71.5) of the isolates were susceptible to all penicillins, while the sensitivity with increased exposure to ceftazidime and cefepime was 82.5% and 72.8%, respectively. Mucoid isolates were more resistant than non-mucoid to penicillins ( $p < 0.001$ ) and cephalosporins ( $p < 0.05$ ). In our study we described adhesive and biofilm-forming potential of the main pathobionts associated with CF. S. aureus P. aeruginosa had significant adhesive potential and biofilm-forming ability. There was a direct correlation between the adhesive potential of S. aureus and P. aeruginosa and their biofilm-forming activity,  $r_s = 0.84$  ( $p < 0.001$ ) and  $r_s = 0.95$  ( $p < 0.001$ ), respectively. In our study, the activity of autoprobiotics and nonsymbiotic bacteria against pathobionts associated with CF was described for the first time. The symbionts Aerococcus viridans, the museum strain A. viridans 167 and Bacillus clausii had a pronounced antagonistic potential against opportunists and pathogens isolated from the respiratory tract of children with CF. When comparing the antagonistic potential of the symbionts of A. viridans and the museum strain A. viridans 167, it was established that the endogenous microbiota is more active against S. aureus and E. coli. At the next stage of our work, for the first time we evaluated the levels of antimicrobial peptides (AMPs) hBD-2 and hCAP-18/LL-37 in the sputum of children with CF and their correlations with microbial profile of lungs. The concentration of cathelicidin hCAP-18/LL-37 in the CF-sputum correlated with the colonization of P. aeruginosa between the levels of determined AMPs weren't found ( $r_s = 0.63$ ;  $p < 0.001$ ). We have confirmed the importance of microbiological monitoring in cystic fibrosis as one of the key aspects of medical follow up. The results obtained in this work highlight the main microbiological features of pathobionts commonly associated with cystic fibrosis. Considering the results of the study and basing on the world best practices, for the first time a guideline for working with biological material from patients with cystic fibrosis at all stages of microbiological research were developed in Ukraine to improve the effectiveness of surveillance and quality of care. In addition, data on the local profile of antimicrobial susceptibility was obtained and is constantly considered by clinicians when prescribing antimicrobial therapy. The dynamics of non-specific immunity depending on the microbial profile of the respiratory tract and the density and type of cellular infiltration can be used by clinicians in planning anti-inflammatory therapy for children with cystic fibrosis

**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. Степанський Дмитро Олександрович
2. Stepanyi Dmytro Oleksandrovych

**Кваліфікація:** 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

**Сектор науки:** Не застосовується

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

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Корнійчук Олена Петрівна
2. Korniiichuk Olena Petrivna

**Кваліфікація:** 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

**Сектор науки:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Ковальчук Валентин Петрович
2. Kovalchuk Valentyn Petrovych

**Кваліфікація:** 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**Сектор науки:** Не застосовується**Рецензенти****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Абатуров Олександр Євгенович
2. Abaturov Oleksandr Ye

**Кваліфікація:** 14.01.10**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:****Код за ЄДРПОУ:****Місцезнаходження:****Форма власності:****Сфера управління:****Ідентифікатор ROR:** Не застосовується**Сектор науки:** Не застосовується**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Бордій Тіна Андріївна
2. Bordiy Tina Andriivna

**Кваліфікація:** 14.01.10**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Не застосовується

## **VIII. Заключні відомості**

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

Кременчуцький Геннадій Миколайович

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

Кременчуцький Геннадій Миколайович

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

**Реєстратор**

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



Юрченко Т.А.