

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U001400

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 29-04-2025

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гринзовська Анастасія Анатоліївна

2. Anastasiia A. Hrynzovska

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2273-3331

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: 11-06-2025

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, 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 8684

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, 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 медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 62.37.43.19, 76.33

Тема дисертації:

1. Набуття лікарської стійкості патогенних грибів під впливом фунгіцидних пестицидів
2. Acquirement of drug resistance of pathogenic fungi under the influence of fungicidal pesticides

Реферат:

1. Дисертація присвячена вирішенню актуальної наукової задачі – з'ясуванню можливості набуття лікарської стійкості патогенних грибів внаслідок використання фунгіцидних пестицидів в агропромисловості. Аналіз наукової літератури свідчить, що широке застосування хімічних пестицидів і добрив у сільському господарстві має негативні екологічні наслідки, зокрема, впливає на здоров'я людей, та сприяє зростанню захворюваності. Особливу загрозу становить використання фунгіцидів, хімічно подібних до протигрибкових препаратів для лікування людей, у боротьбі з фітопатогенними грибами. Серед таких мікроорганізмів слід виділити *Aspergillus fumigatus*, який не є фітопатогеном, але є частиною ґрунтової мікрофлори, співіснує з іншими грибами, які піддаються обробці пестицидами. Використання сільськогосподарських фунгіцидів призводить до того, що мікроскопічні гриби, включаючи *A. fumigatus*, потрапляючи під селективний тиск, можуть стати джерелом поширення резистентних штамів. Постійне використання таких фунгіцидів зменшує

кількість чутливих штамів, що дозволяє резистентним формам поширюватися і ставати домінуючими. Це викликає занепокоєння, оскільки поширення стійких штамів грибів є серйозною загрозою для здоров'я людей. Мета – встановлення зв'язку між використанням сільськогосподарських фунгіцидів та розвитком резистентності до медичних антимікотиків у клінічних штамів грибів, на основі мікробіологічного обґрунтування особливостей формування перехресної резистентності до препаратів похідних імідазолів та триазолів. Дослідження проводили на базі Інституту гігієни та екології та в науководослідній бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології Навчально-наукового інституту профілактичної медицини та громадського здоров'я Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, Україна). Дослідження проводилося не лише на території України, а і у рамках співпраці з провідною лабораторією Іспанії («Мікологічна референс-лабораторія, Національний центр мікробіології, Інститут Здоров'я Карлоса III, Махадаонда, Мадрид, Іспанія» (Mycology Reference laboratory, National Centre for Microbiology, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain), з якою було забезпечено обмін методиками, сучасними підходами до аналізу та інтерпретації отриманих результатів, що суттєво підвищило якість та достовірність проведеного експерименту. Під час визначення біологічної активності фунгіцидів немедичного призначення були використані клінічні штами *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, виділені від хворих на кандидоз, які отримували лікування в медичних установах м. Києва та м. Вінниці (Україна), з використанням референс штамів *Candida albicans* DSM 1386 (<https://www.dsmz.de/collection/catalogue/details/culture/DSM-1386>) музею культур університету Лейпцигу, *Candida krusei* RN 7106, *Candida glabrata* Y199, які зберігаються в музеї культур мікроорганізмів кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (м. Київ, Україна). В роботі також використані клінічні штами *A. fumigatus* від лікарні Universitario 12 de Octubre (Мадрид, Іспанія) та штами *A. fumigatus* із навколишнього середовища (Мадрид, Іспанія) за однаковий період (з лютого 2022 року по лютий 2024 року), відбувався відбір зразків та ідентифікація ізолятів з подальшою екстракцією ДНК *A. fumigatus*, генотипування та характеристика молекулярних механізмів стійкості до азолів. Усі клінічні штами *A. fumigatus* та деякі від навколишнього середовища були генотиповані відповідно до методу типування TRESPERG. Було проаналізовано послідовності гена сур51А стійких до азолів ізолятів *A. fumigatus*. Молекулярні механізми резистентності до азолів вивчені шляхом ампліфікації та секвенування повної послідовності гена сур51А, включаючи його промотор для штамів, які були стійкі принаймні до одного азолу. Ген сур51А, включаючи його промотор, ампліфікували та секвенували.

2. Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge I "Health care and social security" in the specialty I2 "Medicine". Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv. The dissertation is dedicated to solving a pressing scientific problem - to clarify the possibility of pathogenic fungi acquiring resistance as a result of the use of fungicidal pesticides in the agricultural industry. Analysis of scientific literature shows that the widespread use of chemical pesticides and fertilizers in agriculture has negative environmental consequences, in particular, affects human health, and contributes to the growth of morbidity. A particular threat is the use of fungicides, chemically similar to antifungal drugs for the treatment of humans, in the fight against phytopathogenic fungi. Among such microorganisms, *A. fumigatus* should be highlighted, which is not a phytopathogen, but is a part of the soil microflora, coexisting with other fungi that are amenable to pesticide treatment. The use of agricultural fungicides leads to the fact that microscopic fungi, including *A. fumigatus*, falling under selective pressure, can become a source of the spread of resistant strains. The constant use of such fungicides reduces the number of sensitive strains, which allows resistant forms to spread and become dominant. This is a concern because the spread of resistant strains of fungi is a serious threat to human health. The aim is to establish a connection between the use of agricultural fungicides and the development of resistance to medical antifungals in clinical strains of fungi, based on microbiological substantiation of the features of the formation of crossresistance to drugs derived from imidazoles and triazoles. The research was conducted at the Institute of Hygiene and Ecology and in the research bacteriological laboratory of the Department of Microbiology and Parasitology with Fundamentals of Immunology of the Educational and Scientific

Institute of Preventive Medicine and Public Health of the Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine). The research was conducted not only in Ukraine, but also in cooperation with a leading laboratory in Spain “Mycological Reference Laboratory, National Center for Microbiology, Carlos III Health Institute, Majadahonda, Madrid, Spain” (Mycology Reference laboratory, National Centre for Microbiology, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain), with which the exchange of methods, modern approaches to the analysis and interpretation of the results obtained was ensured, which significantly increased the quality and reliability of the experiment. When determining the biological activity of non-medical fungicides, clinical strains of *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata* were used, isolated from patients with candidiasis who received treatment in medical institutions in Kyiv and Vinnytsia (Ukraine), using reference strains *C. albicans* DSM 1386 (<https://www.dsmz.de/collection/catalogue/details/culture/DSM-1386>) from the culture museum of the University of Leipzig, *C. krusei* RN 7106, *C. glabrata* YI99, which are stored in the culture museum of microorganisms of the Department of Microbiology and Parasitology with Fundamentals of Immunology of the Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine). The work also used clinical strains of *A. fumigatus* from the Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid, Spain) and environmental strains of *A. fumigatus* (Madrid, Spain) for the same period (from February 2022 to February 2024), sampling and identification of isolates were carried out with subsequent extraction of *A. fumigatus* DNA, genotyping and characterization of molecular mechanisms of resistance to azoles. All clinical and some environmental *A. fumigatus* strains were genotyped according to the TRESPERG typing method. The *cyp51A* gene sequences of azoleresistant *A. fumigatus* isolates were analyzed. The molecular mechanisms of azole resistance were studied by amplifying and sequencing the complete *cyp51A* gene sequence, including its promoter, for strains that were resistant to at least one azole. The *cyp51A* gene, including its promoter, was amplified and sequenced.

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: Широке застосування технологій більш чистого виробництва та охорони навколишнього природного середовища

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- Hrynzovska A.A., Bobir V.V., Shirobokov V.P., Vovk I.M., Poniatovsky V.A., Nazarchuk O.A. (2025) ANTIFUNGAL THERAPY AND PESTICIDES: IS THERE A CONNECTION? *Clinical and Preventive Medicine*, №2(2025).
- Hrynzovska A., & Bobyr, V. (2024). NEW STRATEGIES IN COMBATING FUNGAL PATHOGENS. *Medical Science of Ukraine (MSU)*, 20(2), 115-125.
- Hrynzovska, A., & Bobyr, V. (2024). Formation of resistance of *Candida* fungi to fungicidal drugs. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 146(2), 60-67. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.60-67](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.60-67)
- Гринзовська А.А., Бобир В.В. (2024) STUDY OF THE SENSITIVITY OF CANDIDA ADAPTED TO FUNGICIDES TO MEDICAL ANTIFUNGAL DRUGS «Bulletin of problems biology and medicine», 2024 Issue 2, 173, 348-357 pages, index UDC 615.282.015.8:579.61. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-2-173-348-357>
- Гринзовська А.А., Бобир В.В. (2023) Формування механізмів перехресної резистентності *A. fumigatus* за рахунок хімічної подібності азольних антимікотиків та фунгіцидів. *Україна. Здоров'я нації*, № 3, 27-33.
- Гринзовська А.А., Бобир В.В., Вовк І.М., Назарчук О.А. (2023) Структурно-морфологічні зміни грибів роду *Candida* в процесі штучного формування у них резистентності до азолів. *Перспективи та інновації науки*, №14(32), 941-955.
- Гринзовська, А., & Бобир, В. (2023). Сучасні погляди на проблему антимікотикорезистентності штамів грибів родів *Fusarium* та *Aspergillus* в розрізі концепції One Health. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 141(3), 103-111.

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

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення стану навколишнього середовища; 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: 0122U200344; 0122U200343; 0122U002347

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бобир Віталій Васильович

2. Vitalii V. Bobyr

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 03.00.06

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-8310-8011

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, 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. Степанський Дмитро Олександрович

2. Dmytro O. Stepanskyi

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6350-8176

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, 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. Кирик Дмитро Леонідович
2. Dmytro L. Kyryk

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.02.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8521-3782

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:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Хайтович Микола Валентинович
2. Mykola V. Khaitovich

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6412-3243

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Зінченко Тетяна Іванівна
2. Tetiana I. Zinchenko

Кваліфікація: к.мед.н., доц., 14.02.01

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-3541-9480

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

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

Вавріневич Олена Петрівна

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

Вавріневич Олена Петрівна

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Паливода Роман

Реєстратор

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна