

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U001077

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 29-02-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Огієнко Тетяна Юріївна

2. Tetiana Y. Ohienko

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-9962-9823

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 221

Назва наукової спеціальності: Стоматологія

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Стоматологія

Дата захисту: 26-02-2024

Спеціальність за освітою: Стоматологія

Місце роботи здобувача: 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:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 4528

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:

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

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:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76, 76.29.55.05, 76.03.43

Тема дисертації:

1. Мікробіологічне обґрунтування нових засобів на основі лікарських рослин для лікування кандидозу ротової порожнини
2. Microbiological substantiation of new means based on medicinal plants for the treatment of candidiasis of the oral mucosa

Реферат:

1. Уточнено наукові дані про видовий склад грибів роду *Candida*, які виявляються в даний час на слизовій оболонці ротової порожнини стоматологічних пацієнтів (без ортопедичних конструкцій та у носіїв знімних ортопедичних конструкцій) з кандидозом слизової оболонки ротової порожнини на фоні супутньої соматичної патології, зокрема, вторинного синдрому Шегрена. Окремі види дріжджоподібних грибів, зокрема *C. lusitaniae*, *C. lipolytica*, *Cryptococcus laurentii*, виявлені на слизовій оболонці ротової порожнини у пацієнтів із синдромом Шегрена вперше. Зібрано актуальну інформацію про стан резистентності до протигрибкових засобів (полієнів, імідазолів і триазолів) та антисептиків (Хлоргексидину, Декасану) у сучасних клінічних штамів кандид, виділених від пацієнтів із кандидозом слизової оболонки ротової порожнини. Встановлено, що від 85,4 % до 92,6 % штамів кандид володіють полірезистентністю до антимікотиків, як мінімум трьох різних хімічних груп. Резистентність до Флуконазолу проявляють 76,2±1,1 %

штамів *C. albicans* і 70,6±1,3 % штамів *Candida non-albicans*. При цьому відповідно 23,8±1,1 % і 17,6±1,1 % клінічних ізолятів характеризуються високим рівнем резистентності (МІС Флуконазолу ≥100 мкг/мл). Водночас як азолочутливі, так і азолорезистентні штами кандид проявляють чутливість до антисептичних засобів Декасану і Хлоргексидину. Проведено цілеспрямований пошук лікарських рослин, сировина яких включена в ДФУ 2.6, які містять біологічно активні речовини з антифунгальною активністю відносно азолорезистентних штамів *C. albicans* і *C. tropicalis*, виділених від пацієнтів із кандидозом слизової оболонки ротової порожнини. Виявлено високу антикандидозну активність екстрактів ряду представників флори України (кореневищ тирлича жовтого, лепехи звичайної, трава тирлича ластівневого, корені перстача прямостоячого, ранника вузлуватого, листків софори японської, квітів бузини чорної, первоцвіту весняного, трави деревію звичайного, вербени лікарської, хвоща польового, подорожника карликового, квіти), а також пряно-ароматичних рослин (трави чебрецю повзучого, плодів коріандру посівного та перцю гострого, кори коричника цейлонського, кореневищ куркуми довгої та імбиря лікарського). Крім того, підтверджено виражену фунгіцидну і фунгістатичну дію стосовно клінічних ізолятів *C. albicans* і *C. non-albicans* від стоматологічних пацієнтів екстрактів листків лавра благородного, плодів мускатника духмяного, трави буркуна білого, родовика лікарського і герані темної, кореневищ купини кільчастої, трави і коренів парила звичайного, квітів глоду одноматочкового. Встановлено, що біологічно активні сполуки лікарських рослин флори України (зокрема, квітів календули лікарської і рудбекії роздільнолистої, трави і коренів парила звичайного, трави чебрецю звичайного, листків горіха волоського, слані ксанторії постінної) володіють здатністю підвищувати чутливість клінічних штамів кандид до Флуконазолу. Уперше продемонстровано, що у штамів кандид низький рівень резистентності до Флуконазолу (який забезпечується ефлюксомним механізмом) у більшій мірі піддається модифікації біологічно активними сполуками лікарських рослин, ніж високий рівень резистентності. Таким чином, результати дослідження теоретично обґрунтовують новий стратегічний напрямок подолання азолорезистентності кандид – комбіноване застосування Флуконазолу з модифікаторами резистентності природного (рослинного) походження. Оптимізовано способи екстрагування трави полину звичайного, полину боже дерево, жовтцю їдкою, горлянки повзучої, жабрію звичайного, рути садової з метою одержання комплексів екстрагованих сполук з антикандидозними властивостями. Виконано мікробіологічне обґрунтування перспективності і доцільності використання рідкого екстракту кореневищ тирличу ваточникового (*Gentiana asclepiadea* L.), виготовленого на 40 % етанолі (1:1) для створення на його основі нового засобу для місцевого лікування кандидозів слизових оболонок, у тому числі ротової порожнини. Розроблено і запатентовано (Патент України № 134453) засіб з водно-етанольних екстрактів кори коричника цейлонського та коренів перстачу прямостоячого (калгана) у співвідношенні 1:1, що володіє протигрибковими і протизапальними властивостями, для лікування кандидозних уражень слизової оболонки ротової порожнини у пацієнтів із протезними стоматитами. Результати проведеного експериментального дослідження слугують мікробіологічним обґрунтуванням можливості створення нових засобів на основі лікарських рослин для лікування кандидозу слизової оболонки ротової порожнини. Ключові слова: слизова оболонка ротової порожнини, дріжджоподібні гриби роду *Candida*, рослинні екстракти, Флуконазол, мікробіом ротової порожнини, протигрибкові препарати, грибкові захворювання порожнини рота, кандидоз, антимікробна активність, антимікробна резистентність. Галузь – Медицина.

2. 209 extracts of medicinal and aromatic herbs and 76 clinical strains of *Candida* yeast-like fungi isolated from patients with candidiasis served as research objects in accordance with the defined objective and tasks. The following microbiological research methods were used: microscopy, selection of pure cultures of *Candida* yeast-like fungi, identification of *Candida* cultures by biochemical properties; determination of *Candida* strains sensitivity to antifungal antibiotics and synthetic antimycotics; determination of minimum fungistatic and fungicidal concentrations of antifungal agents and antiseptics; definition of antifungal activity of plant extracts and their minimum fungistatic and fungicidal concentrations, detection of synergic interection of medicinal plant extracts antifungal action with Fluconazole. 76 strains of *Candida* fungi were isolated and identified during the microbiological examination of swabs from the oral mucosa (gums and tongue) of the dental patients without

dental dentures and the carriers of removable dental dentures with oral mucosa candidiasis associated with the concomitant somatic pathology, including secondary Sjogren's syndrome (mainly on the background of rheumatoid arthritis). *C. albicans* strains were determined to predominate undoubtedly among all *Candida* isolates in patients with oral mucosa candidiasis associated with the concomitant somatic pathology. They constituted $72,5 \pm 0,88$ %. *C. albicans* retained a prominent position, although at a significantly lower level, on the background of concomitant secondary Sjogren's syndrome ($56,0 \pm 1,98$ %, $p < 0,01$). *C. lusitaniae* ($16,0 \pm 1,47$ %) and *C. kefyr* ($12,0 \pm 1,30$ %) prevailed among *Candida non-albicans* species. Certain species of yeast-like fungi, in particular *C. lusitaniae*, *C. lipolytica*, *Cryptococcus laurentii* were detected on the oral mucosa in patients with Sjogren's syndrome for the first time. The massiveness of *Candida* colonization of the mucous membrane of the patients' tongue ($3,95 \pm 0,45$ lg CFU/ml) was higher on the background of concomitant Sjogren's syndrome compared to the gums colonization ($1,48 \pm 0,46$ lg CFU/ml, $p < 0,01$). Extracts of a number of medicinal plants (rhizomes of Yellow Gentian and Willow Gentian, *Acorus Clamus*, roots of Tormentil, Woodland Figwort, leaves of the Chinese Scholar Tree, flowers of *Sambucus Nigra*, Cowslip Paigle, herbs of Common Yarrow, European Verbena, Common Horsetail, Slender Plantain) as well as aromatic herbs (herbs of Creeping Thyme, fruits of Coriander and Hot Pepper, Ceylon cinnamon bark, Turmeric and Ginger rhizomes), the raw materials of which are pharmacopoeia in Ukraine (SPU 2.6), showed high antimicrobial activity against azole-resistant *C. albicans* and *Candida non-albicans* strains of oral origin. In addition, a pronounced fungicidal and fungistatic effect of extracts of Bay Laurel leaves, Nutmeg Tree fruits, herbs of White Sweet Clover, Great Burnet, and Mourning Widow, *Polygonatum verticillatum* rhizomes, herbs and roots of *Agrimonia Eupatoria*, flowers of Common Hawthorn in dilutions up to 1:640 was confirmed regarding clinical isolates of *C. albicans* and *C. non-albicans* from dental patients. This justified the principle possibility of their use for local treatment of candidal lesions of oral mucosa. Biologically active compounds of medicinal plants of the flora of Ukraine have the ability to increase the sensitivity of *Candida* clinical strains to Fluconazole. Dose-dependent synergism of antifungal action with Fluconazole was reliably confirmed for 37 extracts out of 166 studied ($22,3 \pm 0,25$ %) regarding *C. tropicalis* and 5 extracts ($3,0 \pm 0,10$ %) regarding *C. albicans*. Extracts of pharmacopoeial medicinal plants such as Pot Marigold flowers, Common Agrimony herbs and roots, Common Thyme herbs as well as non-pharmacopoeial plants such as Greenheaded Coneflower flowers, leaves of Walnut, thallus of *Xanthoria parietina* had the ability to increase both test strains sensitivity to Fluconazole. The results of the performed research theoretically substantiate a new strategic direction for overcoming *Candida* azole resistance, namely the combined use of Fluconazole with modifiers of natural (plant) origin resistance. The future outlook and expediency of using a liquid extract of *Gentiana asclepiadea* L. rhizomes prepared in 40% ethanol (1:1) for the creation of a new agent based on it for the local treatment of candidiasis of the mucous membranes, including the oral cavity, was microbiologically substantiated. Key words: oral mucosa, *Candida* yeast-like fungi, plant extracts, Fluconazole, microbiome of the oral cavity, antifungal drugs, fungal diseases of the oral cavity, candidiasis, antimicrobial activity, antimicrobial resistance. Branch – Medicine.

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:

- Огієнко ТЮ. Колонізація дріжджеподібними грибами ротової порожнини у хворих із синдромом Шегрена. Галицький лікарський вісник. 2019;26(1):31-4. Web of Science. DOI: <https://doi.org/10.21802/gmj.2019.1.10>

- Куцик РВ, Огієнко ТЮ, Челій АО, Пюрик ЯВ, Гайошко ОБ. Вплив екстрактів лікарських та пряно-ароматичних рослин на протигрибкову дію флюконазолу щодо *C. albicans* та *C. tropicalis*, виділених від пацієнтів з кандидозними протезними стоматитами. *Art of Medicine*. 2023;2:52-9. Фахове наукове видання України. DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2023.2.26.51>
- Ohiienko T, Kutsyk V, Ohiienko S, Kurovets L, Pyuryk Y. Screening of Medicinal and Aromatic Plants Extracts for the Synergism with Fluconazole against *Candida albicans* and *Candida tropicalis* Fungi Associated with Denture Stomatitis. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2023; 76(7):1615-1620. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202307115>
- Ohiienko T. Influence of medicinal plants extracts from the flora of Ukraine on the growth of cultures of *Candida* yeast fungi selected from dental patients. *Archive of Clinical Medicine*. 2023;29(1):42-7. DOI: <https://doi.org/10.21802/acm.2023.1.12>

Наукова (науково-технічна) продукція: мікробіологічне обґрунтування для створення нових протигрибкових засобів для стоматологічної практики на основі вивчення антифунгальної активності екстрактів лікарських та пряно-ароматичних рослин відносно дріжджоподібних грибів роду *Candida*, виділених від пацієнтів із кандидозом слизової оболонки ротової порожнини

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Сорти рослин, породи тварин

мікробіологічне обґрунтування для створення нових протигрибкових засобів для стоматологічної практики на основі вивчення антифунгальної активності екстрактів лікарських та пряно-ароматичних рослин відносно дріжджоподібних грибів роду *Candida*, виділених від пацієнтів із кандидозом слизової оболонки ротової порожнини

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0112U008505 0121U110748

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Куцик Роман Володимирович
2. Roman V. Kutsyk

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-9408-9074

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:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кривцова Марина Валеріївна
2. Maryna V. Kryvtsova

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8454-2509

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. Сидорчук Ігор Йосипович
2. Igor Y. Sydorchuk

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-9494-1041

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:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шнайдер Станіслав Аркадійович
2. Stanislav A. Shnaider

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8857-5826

Додаткова інформація:

