

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента **Коваленко Ірини Миколаївни**, доцента ЗВО кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова на дисертаційну роботу аспірантки кафедри мікробіології Бебик Віри Володимирівни на тему: «Мікробіологічне обґрунтування розробки та застосування альтернативних засобів протимікробної дії на антибіотикорезистентних збудників інфекційних ускладнень», представлену до захисту у разову раду ДФ 05.600.150, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 100 від 20 червня 2025 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 11 від 19 червня 2025 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Антибіотикорезистентність є однією з найгостріших проблем сучасної медицини та глобального здоров'я. Вона загрожує поверненням до «доантибіотичної ери», коли звичайні інфекції знову можуть стати смертельними. Поширення стійкості мікроорганізмів до антибіотиків щороку призводить до мільйонів смертей у світі, суттєво впливаючи на якість лікування, тривалість госпіталізації, витрати на охорону здоров'я, ветеринарну практику та безпеку харчових ланцюгів. Проблема резистентності до протимікробних засобів набула міжнародного визнання, що підтверджується впровадженням Глобального плану дій ВООЗ і зобов'язаннями ООН та країн-членів щодо боротьби з нею. Для України ця проблема також є надзвичайно актуальною, оскільки вона напряму впливає на ефективність лікування, національну безпеку та досягнення Цілей сталого розвитку. Вирішення проблеми потребує комплексного підходу – як на національному, так і міжнародному рівнях і має вбачати комплексний підхід з вирішенням різнопланових науково-практичних задач, що в сукупності дозволять

наблизити результативність у вирішенні даної наукової проблеми. Так, робота Бебик В. В. присвячена вирішенню одного з важливих у даному аспекті науково-практичних завдань сучасної мікробіології, а саме науковому обґрунтуванню розробки та застосування альтернативних засобів протимікробної дії на мікроорганізми з антибіотикорезистентними властивостями, яке націлене на підвищення ефективності боротьби зі збудниками інфекційних ускладнень, що володіють множинною стійкістю до антибіотиків. З огляду на це слід визнати, що актуальність обраної теми дисертації є обґрунтованою з урахуванням вимог сьогодення і не викликає сумнівів.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційне дослідження Бебик Віри Володимирівни виконане на високому науковому та методичному рівні, містить системний логічний підхід, дослідження реалізовані відповідно до послідовно сформованого дизайну та виконані з використанням відомих традиційних та сучасних методів мікробіологічних досліджень, аналізу даних молекулярно-генетичного характеристик клінічних штамів мікроорганізмів, а також авторських підходів до інтерпретації антимікробної активності бактеріофагів, одержані в результаті проведених мікробіологічних досліджень.

Теоретичне обґрунтування напряду дисертаційної роботи, методології, обсягу мікробіологічних досліджень базується на проведеному здобувачкою патентно-інформаційного пошуку та аналізі 344 опрацьованих наукових літературних джерел як вітчизняного, так і зарубіжного походження. Чітко сформульована мета дослідження, а також визначений відповідно до мети здобувачкою комплекс наукових завдань, які були реалізовані із застосуванням сучасних мікробіологічних, фізико-хімічних і статистичних методів дозволили одержати достатню доказову базу для досягнення науково релевантних даних, що цілком відповідає сучасним критеріям якості дослідницької роботи у біології та мікробіології зокрема. Надійність результатів підтверджено математико-

статистичною обробкою експериментальних даних, що забезпечило їхню вірогідність, дозволило провести порівняння, узагальнення та сформулювати аргументовані висновки.

Висновки, представлені у дисертації, мають логічно завершений, послідовний характер, відповідають поставленим завданням і демонструють досягнення основної мети дослідження. Наукова робота виконана відповідно до сучасних вимог до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, що характеризує здобувачку як сформованого науковця, яка володіє сучасною методологією наукових досліджень та аналітичного опрацювання даних та вмінню формулювати концептуальні висновки на основі одержаних результатів.

Варто відзначити високий рівень публікаційної активності здобувачки. Так, за результатами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових робіт, серед них у наукових фахових виданнях 7 статей, а саме: 2 статті у фахових наукових виданнях МОН України категорії Б, 1 стаття у фаховому науковому виданні МОН України, яке включено до міжнародної наукометричної бази *Scopus*; 4 статті у міжнародних фахових виданнях, які входять до наукометричної бази даних *Scopus* (2 – у журналах першого квартилю (Q1)). Результати були також оприлюднені на трьох науково-практичних конференціях у вигляді публікації тез доповідей у відповідних матеріалах заходів, що засвідчує високий рівень наукової підготовки здобувачки.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Дисертаційне дослідження вирізняється новизною завдяки комплексному вивченню фенотипових і генотипових характеристик антибіотикорезистентності ключових умовно-патогенних мікроорганізмів (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae complex*, *S. aureus*), що спричиняють інфекційні ускладнення. На основі проведених досліджень авторкою вперше систематизовано домінуючі фенотипові резистотипи цих мікроорганізмів та встановлено характерні

патерни їхньої стійкості до основних груп антибіотиків (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, фторхінолони, аміноглікозиди), що суттєво доповнюють відомі дані про стійкість збудників інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги. Виявлено кореляційні зв'язки між кількістю генів резистентності та фенотиповою стійкістю, зокрема сильну кореляцію для *A. baumannii* ($r=0,87$, $p<0,0001$), помірну для *K. pneumoniae* ($r=0,61$, $p<0,02$) і відсутність кореляції для *P. aeruginosa* ($r=-0,16$, $p<0,55$), що розкриває специфіку генетичних механізмів резистентності, що вказує на потребу в альтернативних терапевтичних підходах.

Новизна полягає в одержанні нових даних щодо антимікробної ефективності катіонних антисептиків та визначенні препаратів лідерів за антимікробною дією на мультирезистентні штами мікроорганізмів (декаметоксин, хлоргексидин, октенідин), де встановлено їхню вищу бактеріостатичну та бактерицидну активність порівняно з полігексанідом і бензалконію хлоридом ($p \leq 0,05 - 0,001$). Вперше кількісно оцінено зниження чутливості антибіотикорезистентних штамів до антисептиків порівняно з референтними штамами, що вказує на адаптаційні ризики, особливо для *P. aeruginosa*, підтверджуючи високу здатність представників даного виду до адаптації.

Дисертантом вперше досліджено вплив біогальванічного мікроструму на зниження біоплівкоутворення *A. baumannii*, *P. aeruginosa* і *S. aureus*, а також синергічну дію з β -лактамами антибіотиками. Авторкою, також, експериментально доведено ефективність біогальванічного мікроструму в зниженні мікробного навантаження мультирезистентних штамів *A. baumannii*, *P. aeruginosa* та *S. aureus* (зниження на 11,89–33,8%, $p<0,05-0,0001$) під безперервною дією цього альтернативного антимікробного фактора. Новизною характеризуються наведені в роботі результати щодо виявленого синергічного ефекту мікрострумів із β -лактамами антибіотиками, що підвищує чутливість *A. baumannii* та *P. aeruginosa* до цефтазидиму й цефепіму.

Суттєво новими є результати щодо комбінованого застосування бактеріофагів і антисептиків, зокрема підтвердження стійкості бактеріофагу «Піофаг» до антисептиків та його здатності пригнічувати біоплівкоутворення у *P. aeruginosa* (у 1,3 рази, $p=0,003$). Принциповою новизною доповнює роботу розроблена оригінальна методика оцінки чутливості *P. aeruginosa* до бактеріофагів на основі денситометричного аналізу з розрахунком індексу чутливості (Is), що дозволило класифікувати штами на чутливі та стійкі. Ці результати створюють наукову основу для розробки нових альтернативних протимікробних підходів до боротьби з антибіотикостійкими збудниками.

Отримані результати наукового дослідження повністю викладені в опублікованих працях (10 статей у наукових виданнях, в т.ч. фахових виданнях рекомендованих МОН України Категорії А та Б, журналах, які належать до наукометричної бази *Scopus* та 3 тезах доповідей).

4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертація виконана в межах науково-дослідного плану кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та є частиною реалізації комплексних тем науково-дослідних робіт «Дослідження біологічних властивостей мікроорганізмів, віднесених Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку «провідних патогенів», що несуть найбільшу загрозу для здоров'я людини, та розробка засобів боротьби з ними» (0117U006903), «Дослідження біологічних властивостей збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, та розробка засобів боротьби з ними» (0123U101070), у межах яких здобувачка виступає співвиконавцем. Дисертаційне дослідження Бебик В.В. є науково обґрунтованим, оскільки під час його аналізу встановлено чітку відповідність усіх етапів наукового дослідження обраній тематиці, логічного, структурованого дизайну дослідження, який було послідовно

реалізовано шляхом проведення різнопланових досліджень та викладено у відповідних розділах дисертації.

Актуальність роботи підкреслюється тим, що досліджувані патогени були ізольовані від пацієнтів з інфекційними ускладненнями бойового походження – опіками та пораненнями. Для досягнення мети та поставлених завдань застосовані сучасні мікробіологічні, фізико-хімічні й статистичні методи, а також розроблений послідовний та логічний дизайн дослідження, який забезпечив повне виконання поставлених задач. Авторкою було обрано методи дослідження відповідно до сучасних вимог експериментальних досліджень у біології та стандартів науково-дослідної роботи в цій галузі.

Одержані результати базуються на достатньому обсязі досліджуваного матеріалу. Проведено мікробіологічне та молекулярно-генетичне дослідження біологічних властивостей клінічних ізолятів пріоритетних збудників інфекційних ускладнень. Так, авторка визначила фенотипові прояви резистентності, проведено тестування чутливості до різних груп антибіотиків, а також ідентифіковано ключові гени, що відповідають за механізми антибіотикорезистентності у 131 клінічного штаму умовно-патогенних мікроорганізмів. Проведено аналіз встановлених біологічних властивостей даних ізолятів, що дозволило визначити провідні механізми резистентності пріоритетних на сьогодні збудників інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги. Проведено порівняльний аналіз одержаних результатів з еталонними культурами референтних штамів досліджуваних видів бактерій.

Представлені результати дисертації демонструють ефективність антисептиків різної хімічної природи щодо клінічних штамів із виявленими генетичними механізмами поліантибіотикорезистентності, що базуються на даних експериментальних мікробіологічних досліджень достатньої вибірки мікроорганізмів та обсягу дослідів з ними. Одержані результати дозволили оцінити потенціал антисептичної терапії як альтернативи в умовах зростаючої

резистентності.

Оригінальними є експериментальні дослідження впливу фізичного чинника (біогальванічний мікрострум) на життєздатність грампозитивних та грамнегативних поліантибіотикорезистентних клінічних штамів мікроорганізмів, які автор провела на репрезентативній вибірці домінуючих проблемних збудників інфекційних ускладнень, а саме антибіотикорезистентних штамів умовно-патогенних грампозитивних бактерій *S. aureus* та грамнегативних збудників *A. baumannii* та *P. aeruginosa*. Вивчено зміни в чутливості неферментуючих грамнегативних бактерій до антибіотиків цефалоспоринів під впливом біогальванічного мікроструму, що дозволило одержати достовірні дані щодо закономірностей впливу біогальванічного чинника на підвищення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків даної групи. Дисертанткою було обрано 54 штами *P. aeruginosa* як одного з найпроблемніших видів збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги для дослідження біологічного протимікробного чинника бактеріофага. В роботі було проведено поглиблене дослідження антимікробної дії «суміші» бактеріофагів як потенційної альтернативи антибіотикам, здійснено фаготипування та оцінено здатність бактеріофагів лізувати резистентні штами *P. aeruginosa*, що демонструють мультирезистентність.

У роботі дисертантка чітко, логічно та послідовно виклала наукові положення і зробила обґрунтовані висновки, що відображають суть дослідження, демонструють його актуальність, достовірність результатів та запропоновані способи вирішення поставлених завдань. Варто відзначити глибоку наукову обґрунтованість аналізу результатів та аргументованої дискусії встановлених авторкою наукових положень та тверджень і їх обговорення в порівнянні з відомими результатами ряду досліджень з даного напрямку. Отримані результати базуються на достатньому обсязі мікробіологічних та експериментальних даних, необхідних для достовірних висновків. Висновки повністю відповідають

отриманим результатам і поставленим у роботі завданням, чітко відображають її зміст і свідчать про досягнення наукової мети.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

На основі ознайомлення з матеріалами роботи Бебик В.В. можна засвідчити високий рівень виконання дисертаційного дослідження, реалізованого в результаті системного та ретельно продуманого науково-методичного підходу до виконання поставлених наукових завдань поставленого. Дисертантка продемонструвала глибоке володіння методологією наукового дослідження та засвідчила високий рівень науково-методичної підготовки у реалізації поставлених завдань. Нею самостійно обґрунтовано актуальність теми, визначено мету і завдання роботи, здійснено інформаційно-патентний пошук та проведено систематичний літературний огляд, а також розроблено концептуальний план дослідження, що характеризує здобувачку як самостійного сформованого дослідника. Первинну обробку експериментальних даних, статистичний аналіз результатів, написання основних розділів дисертації, формулювання висновків і практичних рекомендацій також виконано особисто дисертанткою. Усі наукові публікації, підготовлені в межах дисертаційної теми виконані у тісній співпраці з колегами, науковим керівником і містять вагомий авторський внесок.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Теоретичне значення дисертаційної роботи Бебик В.В. полягає у вагомому доповненні сучасних наукових уявлень щодо антибіотикорезистентності пріоритетних умовно-патогенних збудників інфекційних ускладнень, з наведеними новими даними що фенотипових проявів стійкості та наявності у клінічних штамів генотипово-детермінованих властивостей реалізації резистентних властивостей бактерій. Так, у ході дослідження авторкою було виявлено сильний зв'язок між кількістю генів резистентності та фенотиповою стійкістю у *A. baumannii*, помірний – у *K. pneumoniae* та його відсутність – у

P. aeruginosa, щодволяє доповнити сучасні уявлення про властивості даних мікрорганізмів, які циркулюють в реальних умовах у госпітальному середовищі. Одержані результати засвідчують наявність у *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* видоспецифічних механізмів антибіотикорезистентності та є підґрунтям для вдосконалення інфекційного контролю, моніторингу й профілактичних підходів боротьби з пріоритетними збудниками інфекції.

Досліджено чутливість MDR-штамів (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *S. aureus*) до катіоно-активних антисептиків. Так, одержані дані мають вагоме значення для розуміння того, що попри антибіотикорезистентність, клінічні штами даних бактерій залишались чутливими до декаметоксину, октенідину, хлоргексидину полігексаніду та навіть бензалконію хлориду, що підтверджує перспективність антисептиків як альтернативи антибіотикотерапії. Проте, водночас авторка встановила помітне зниження чутливості клінічних штамів до антисептиків порівняно з референтними, що потребує підвищення концентрацій активної речовини в осередку інфекції у 1,9–16,75 раз, залежно від збудника при застосуванні даних засобів у практиці.

Експерименти з біогальванічним мікрострумом показали його здатність знижувати бактеріальне навантаження та біоплівкоутворення у MDR-штамів (*S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*), а також підвищувати чутливість до цефалоспоринів, що відкриває перспективи застосування цього методу у протимікробній терапії.

Розроблено авторську методику оцінки чутливості *P. aeruginosa* до бактеріофагів, яка дозволяє стандартизувати аналіз фагопрепаратів. Виявлена варіабельність чутливості клінічних ізолятів до фагів, що обґрунтовує необхідність індивідуального тестування перед фаготерапією та розробку адаптивних фагових коктейлів. Результати підтверджують доцільність комбінованого підходу – поєднання антисептиків, фізичних чинників і бактеріофагів з антибіотиками, як ефективної стратегії боротьби з антибіотикорезистентними патогенами при

обмеженому виборі терапії.

Теоретичне значення результатів дисертаційного дослідження Бебик В.В, полягає у їх впровадженні у навчальну та наукову роботу закладів вищої освіти, зокрема на кафедрах мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова; кафедри мікробіології, вірусології, та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; кафедри мікробіології, вірусології, імунології, епідеміології, медико-біологічної фізики та інформатики Дніпровського державного медичного університету МОЗ України; кафедри мікробіології, вірусології, імунології Полтавського державного медичного університету МОЗ України; кафедри загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки з курсом мікробіології та вірусології Одеського національного медичного університету МОЗ України. Вагомість дисертації дослідження полягає впровадженні їх в практику галузі охорони здоров'я, а саме лікувальну роботу КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради», ТОВ «МЦ «Альтамедика».

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження доцільно впроваджувати в навчальний процес і наукову діяльність кафедр мікробіології, біології, хірургії, фармакології, фармації та інших медико-біологічних дисциплін у закладах вищої освіти та медичних закладах.

Одержані дані щодо встановлених фенотипо-генотипових характеристик антибіотикорезистентності пріоритетних на сьогодні збудників інфекційних ускладнень *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *S. aureus*, що свідчать про наявність у мікроорганізмів характерних патернів, які формують для кожного виду домінантні фенотипові резистотипи, які корелюють з наявністю

в клінічних штамів генів резистентності можуть бути покладені в основу практичного застосування у практиці клінічної мікробіології та галузі охорони здоров'я загалом для ефективного управління та протидії антимікробній резистентності збудників інфекційних ускладнень шляхом систематичне фенотипового типування та молекулярно-генетичної діагностики для прогнозування стійкості, коригування терапії та розробки локальних протоколів емпіричної антибіотикотерапії.

Дані щодо високої антимікробної активності антисептичних засобів (декаметоксин, хлоргексидин, октенідин, полігексанід) проти широкого спектру клінічно значущих полірезистентних збудників інфекційних ускладнень можуть слугувати обґрунтування їх практичного застосування для профілактики та лікування інфекцій, пов'язаних із медичною допомогою, шляхом локального введення.

Нові дані щодо ефективності біогальванічного мікроамперного струму знижувати мікробне навантаження *S. aureus*, *A. baumannii* і *P. aeruginosa*, пригнічення формування біоплівки та підвищення чутливості *A. baumannii* і *P. aeruginosa* до цефтазидиму та цефепіму в 2–4 рази ($p \leq 0,001$) свідчать про потенційну практичну перспективність його використання в комплексі заходів для боротьби зі збудниками при локальному лікуванні інфекційно-запальних вогнищ, при високому ризику їх інфікування антибіотикорезистентними ізолятатами цих бактерій, що дозволяє розширити можливості боротьби з такими збудниками в галузі охорони здоров'я в умовах обмеженого вибору антимікробних засобів.

Доведена авторкою антисиньогнійна ефективність засобів на основі полівалентних бактеріофагів в т.ч. пригнічення біоплівкоутворення бактеріями дозволить розширити уявлення про застосування цих засобів та є науковим обґрунтуванням впровадження фаготерапії як альтернативного методу у лікуванні інфекцій, спричинених MDR-штамами. А встановлена синергічна дія фагів з суббактеріостатичними концентраціями антисептиків (декаметоксин,

хлоргексидин, октенідин) дозволяє рекомендувати їх поєднане застосування, що підвищує чутливість фагорезистентних штамів, особливо проти MDR-штамів *P. aeruginosa*.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Принципи академічної доброчесності при написанні роботи були дотримані дисертанткою.

За результатами перевірки матеріалів дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Бебик Віри Володимирівни «Мікробіологічне обґрунтування розробки та застосування альтернативних засобів протимікробної дії на антибіотикорезистентних збудників інфекційних ускладнень» програмним засобом «Strike Plagiarism» рівень оригінальності тексту становить 91,26 %. Згідно відсотка подібності тексту, усі співпадиння стосуються виключно особистих публікацій, опису стандартних загальноприйнятих методик, посилань на літературні джерела, що свідчить про відповідність дисертації принципам академічної доброчесності й етичної наукової практики.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Бебик Віри Володимирівни на тему: «Мікробіологічне обґрунтування розробки та застосування альтернативних засобів протимікробної дії на антибіотикорезистентних збудників інфекційних ускладнень», яка подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія», є завершеною науковою працею, в якій наведено нові, науково обґрунтовані результати власних досліджень здобувача щодо наукового обґрунтування розробки та застосування альтернативних засобів протимікробної дії на мікроорганізми з антибіотикорезистентними властивостями для підвищення ефективності боротьби зі поліантибіотикорезистентними збудниками інфекційних ускладнень. Дисертаційна робота представляє наукове вирішення важливої науково-практичної задачі сучасної біології, оскільки поглиблює наукові уявлення про біологічні властивості пріоритетних збудників інфекційних ускладнень і

розширює уявлення про можливості застосування альтернативних засобів боротьби з антибіотикорезистентними клінічними штамами умовно-патогенних мікроорганізмів.

За основними змістовими ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація у повному обсязі відповідає існуючим вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 (із змінами і доповненнями, внесеними постановами Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 року № 341, від 19 травня 2023 року № 502 та від 3 травня 2024 року № 507) та наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка Бебик Віра Володимирівна заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія» відповідно до встановлених вимог та критеріїв.

Рецензент

к. мед. н., доцент, доцент ЗВО

кафедри мікробіології

Вінницького національного медичного

університету ім. М. І. Пирогова

Ірина КОВАЛЕНКО