

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ЗВО

Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова

д.мед.н., професор

Вікторія ПЕТРУШЕНКО



«06» 2025 р.

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації аспірантки кафедри мікробіології Бебик Віри Володимирівни на тему: «Мікробіологічне обґрунтування розробки та застосування альтернативних засобів протимікробної дії на антибіотикорезистентних збудників інфекційних ускладнень», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія»

Комісія створена на засіданні кафедри мікробіології (протокол № 11 від 07.05.2024 р. у складі: професор Ковальчук Валентин Петрович, доктор медичних наук, завідувач кафедри мікробіології штатний співробітник ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (голова), рецензенти – доцент Прокопчук Зоя Миколаївна, кандидат медичних наук, доцент ЗВО кафедри мікробіології штатний співробітник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, доцент Коваленко Ірина Миколаївна, кандидат медичних наук, доцент ЗВО штатний співробітник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, проаналізувала результати виконання здобувачкою ступеня доктора філософії, аспіранткою кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомила з текстом

дисертації, опублікованими науковими статтями та тезами за темою дисертації, висновками комітету з біоетики (протокол № 10 від 02 грудня 2021 р. та протокол № 3 від 17 березня 2025 р.), а також заслухала доповідь здобувачки у вигляді публічної презентації дисертаційної роботи на розширеному засіданні кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та відповіді здобувачки на питання учасників наукового зібрання.

Актуальність обраної теми.

Стійкість до антибіотиків – одна з найсерйозніших загроз глобальному здоров'ю, що ставить під удар безпеку світу. Вона вимагає термінових дій та широкої співпраці між урядами, міжнародними організаціями та приватним сектором. Після пандемії COVID-19 світ стикається з ще однією масштабною кризою – стрімким поширенням стійкості до протимікробних препаратів. Ця «невидима пандемія» загрожує настанням пост-антибіотичної ери.

Загроза повернення до «доантибіотичної ери» спонукала ВООЗ у 2015 році ухвалити Глобальний план дій проти антибіотикорезистентності. Це стало ключовим кроком у формуванні міжнародної стратегії боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів. Україна активно інтегрується в глобальну систему протидії антибіотикорезистентності (АБР), орієнтуючись на Глобальний план дій ВООЗ. У 2019 р. Кабінет Міністрів України ухвалив Національний план дій зі стримування стійкості до протимікробних препаратів на 2019–2023 роки. Його мета – зменшення поширення резистентних інфекцій, контроль за застосуванням антимікробних засобів у медицині, ветеринарії та аграрному секторі, а також підвищення обізнаності населення і медичних працівників.

У 2021 р. Міністерство охорони здоров'я оновило план, врахувавши нові виклики пандемії COVID-19, а також рекомендації ВООЗ та ЄС. У 2023 р. МОЗ України було розроблено новий Національний план дій на 2024–2028 рр., який було презентовано на міжнародній конференції у Стокгольмі в межах Глобального форуму з АБР. Україна підтвердила свою прихильність

принципам «Єдиного здоров'я» (One Health), що охоплює взаємозв'язок між здоров'ям людей, тварин та довкілля.

Міжнародна наукова спільнота наполягає на необхідності розробки альтернатив до традиційних антибіотиків. Серед перспективних напрямів – фаготерапія, антимікробні пептиди, імунотерапія, вакцини, пробіотики та нанотехнології. Ці підходи дають змогу не лише лікувати резистентні інфекції, але й запобігати їх поширенню, зменшуючи залежність від антибіотиків. Успішна реалізація цих стратегій сприятиме досягненню цілей, зокрема у сфері охорони здоров'я, продовольчої безпеки та захисту навколишнього середовища.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих працях.

Дисертаційна робота Бебик В.В., представлена як завершене наукове дослідження, присвячене мікробіологічному обґрунтуванню розробки та застосування альтернативних засобів протимікробної дії на антибіотикорезистентних збудників інфекційних ускладнень.

Результати дисертаційного дослідження базуються на достатній для вирішення поставлених завдань кількості експериментальних мікробіологічних досліджень. Дисертація виконана на сучасному науковому рівні.

Враховуючи завдання дисертаційної роботи, було проаналізовано вітчизняні та світові дослідження щодо існуючих даних про етіологію збудників інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги, їх біологічні властивості, особливості формування стійкості до антибіотичних та відомі на сьогодні успіхи та проблеми ефективності антибіотиків у боротьбі з провідними умовно-патогенними бактерійними патогенами.

Результати дисертаційного дослідження проведеного Бебик В.В. з визначення антибіотикочутливості досліджуваної вибірки клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів вказують на високий рівень фенотипової резистентності та ймовірну наявність генетичних детермінант стійкості серед

клінічно значущих штамів *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*. Це підкреслює потребу у пошуку альтернативних антимікробних засобів з іншими механізмами дії на мікроорганізми. Одним із перспективних підходів є застосування місцевих антисептиків в т.ч. при їх комбінованому застосуванні з системними антибіотиками. Зокрема, катіонні поверхнево-активні речовини демонструють ефективність проти широкого спектру збудників, включно з неферментуючими бактеріями. Також важливу нішу займає вплив фізичних чинників, таких як біогальванічний струм, безпечний для макроорганізму. Отримані дані свідчать, що біогальванічні струми низької інтенсивності ефективно пригнічують утворення біоплівки навіть у мультирезистентних бактерій. Це відкриває перспективи для впровадження фізичних чинників у комплексну антимікробну терапію. Застосування таких струмів без зовнішніх джерел енергії є перспективними для клінічного використання – зокрема для профілактики біоплівки на імплантах, катетерах і перев'язувальних матеріалах.

Методи мікробіологічних, фізичних, та аналіз результатів молекулярно-генетичних досліджень генотипових детермінант резистентності бактерій, спектрофотометричний аналіз кількісного визначення мікробного навантаження та біоплівкоутворювальних властивостей мікроорганізмів, а також статистичні методи, які були використані в роботі, є інформативними та сучасними поставленим для вирішення завданням. Розроблено чіткий план дослідження, який представляє логічне і послідовне розв'язання поставлених автором задач для досягнення мети дисертаційної роботи.

Дисертанткою на основі проведених досліджень було проаналізовано та викладено у дисертаційній роботі оригінальні дані результатів чутливості клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів до антимікробних препаратів. Здобувач у дослідженні клінічних ізолятів провідних збудників інфекційних ускладнень виявила високий рівень антибіотикорезистентності (47,4–100,0 %) до основних груп антибіотиків, зокрема пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів, фторхінолонів та аміноглікозидів. Найвищі

показники стійкості встановлено у *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli* та *E. cloacae complex*. Зокрема, *A. baumannii* – до пеніцилінів, цефалоспоринів, фторхінолонів (52,6 %) або цефалоспоринів, карбапенемів, аміноглікозидів (47,4 %); *P. aeruginosa* – панрезистентність (74,1 %); *K. pneumoniae* – множинна резистентність (до 50 %, у 35,7 % збережена чутливість лише до тетрациклінів); *E. coli* – 100 % стійкість до пеніцилінів і незахищених цефалоспоринів; *E. cloacae complex* – резистентність до β -лактамів, фторхінолонів, нітрофурантоїну та тобраміцину; *S. aureus* – комбінована стійкість до β -лактамів, фторхінолонів, аміноглікозидів і макролідів (41,2–23,5 %).

У проведеному дослідженні проаналізовано чутливість до хіміотерапевтичних препаратів клінічних ізолятів умовно-патогенних мікроорганізмів, які вважаються пріоритетними патогенами у розвитку інфекційних ускладнень у сучасній медичній практиці. Серед штамів *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae complex* та *S. aureus*, що зберігаються у музеї живих культур кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, виявлено високий рівень антимікробної резистентності. Зокрема, ізоляти *A. baumannii* та *P. aeruginosa* показали майже повну стійкість до пеніцилінів, цефалоспоринів, фторхінолонів, аміноглікозидів та карбапенемів (резистентність у межах 74,1–100,0 %).

Встановлено, що штами *K. pneumoniae* виявляли резистентність до більшості β -лактамів (до 100,0 %), за винятком цефтазидиму/авібактаму (64,3 % чутливих). У випадку дослідження *E. coli* зберігалась чутливість до фторхінолонів, аміноглікозидів і тетрациклінів при стійкості до пеніцилінів і цефалоспоринів. Встановлено, що штами *S. aureus* були резистентними до β -лактамів (70,6%) та аміноглікозидів (64,7–76,5%), при цьому ванкоміцин залишався ефективним у 64,7% випадків.

Також вивчено фенотипові резистотипи: у 74,1% штамів *P. aeruginosa* виявлено стійкість до всіх протестованих антибіотиків, а у *K. pneumoniae* –

множинну резистентність. Аналіз генотипових та фенотипових характеристик підтвердив наявність генів резистентності (*bla*OXA, *aph*, *sul*) з високою кореляцією між генотипом і фенотипом у *A. baumannii* ($r = 0,87$) та *K. pneumoniae* ($r = 0,61$).

Визначено чутливість клінічних штамів *S. aureus* і провідних грамнегативних бактерій до антисептиків із відмінним від антибіотиків механізмом дії. Одержані авторкою дані показали достовірні відмінності мінімальних інгібуючих (МІК) та бактерицидних концентрацій (МЦК). Антисептики декаметоксин, хлоргексидину диглюконат та октенідину дигідрохлорид продемонстрували виражену активність проти всіх ізолятів. Для *P. aeruginosa* ці сполуки мали МІК 16,4–22,5 мкг/мл, МЦК 72,1–102,5 мкг/мл, що достовірно перевищувало ефективність полігексаніду та бензалконію хлориду ($p \leq 0,01$). Найвища активність декаметоксину встановлена проти *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli* та *Enterobacter spp.* (МІК 12,22–18,42 мкг/мл, МЦК 23,17–43,27 мкг/мл), у 1,36–8,9 рази ефективніша за інші антисептики ($p \leq 0,001$).

Резистентні штами *S. aureus* демонстрували аналогічну чутливість до декаметоксину, хлоргексидину та октенідину (МІК 10,05–11,51 мкг/мл, МЦК 18,45–23,23 мкг/мл). Порівняння з референтними штамами, які мали значно нижчі МІК/МЦК, підкреслює підвищену резистентність клінічних ізолятів та потребу у персоналізованому виборі антисептиків.

Досліджено вплив біогальванічного струму низької інтенсивності (46–60 мкА) без зовнішніх джерел живлення на штами *S. aureus*, *A. baumannii* та *P. aeruginosa*. Так, авторкою одержано нові дані щодо дії біогальванічного струму на культури антибіотикорезистентних штамів бактерій у фізіологічному розчині та доведено достовірне зниження концентрації клітин *S. aureus* у 3–5,5 разів впродовж 48 годин, у МПБ – менш виражено. Аналогічно, концентрація *A. baumannii* і *P. aeruginosa* достовірно зменшувалась у фізіологічному розчині та МПБ, що вказує на бактеріостатичну дію біогальванічного струму, особливо щодо *S. aureus*.

Біоплівкоутворення клінічних штамів (*S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*) також знижувалось під впливом мікроамперного струму, найбільше у фізіологічному розчині. Штами *P. aeruginosa* проявляли меншу чутливість, що пов'язано з високою стійкістю при дефіциті поживних речовин.

У зв'язку з високим рівнем множинної резистентності штамів *P. aeruginosa* (55,6–66,7%) було досліджено їх чутливість до бактеріофагів. Комбіноване використання антисептиків та препарату «Піофаг» виявило синергічний ефект. Підвищення чутливості до фагів відзначено як у фагорезистентних (у 3,6–4,7 разів), так і у фагочутливих штамів (у 1,16–1,2 разів) ($p \leq 0,003$). «Піофаг» пригнічував біоплівкоутворення на 22,2% ($p = 0,006$), зменшував ріст зрілих біоплівок у 1,3 разів ($p = 0,003$), але не руйнував їх повністю.

Результати проведених досліджень дозволили авторці обґрунтувати застосування альтернативних факторів впливу таких як застосування катіонних поверхнево-активних антисептиків, біогальванічного струму та бактеріофагів на мікроорганізми з антибіотикорезистентними властивостями, а також їх комбінацію в якості перспективної стратегії протидії антимікробній резистентності.

Серед досліджених альтернативних засобів найбільш ефективним виявився декаметоксин, який також має виражений синергічний ефект у поєднанні з бактеріофагами та струмами низької інтенсивності, інгібує біоплівки та підвищує чутливість патогенів до антибіотиків. Це створює підґрунтя для подальшого застосування подібних комбінованих підходів у лікуванні інфекційних ускладнень, спричинених генотипово-резистентними штамми бактерій.

Назва дисертаційної роботи чітко відповідає її змісту. Висновки та практичні рекомендації, які містяться в дисертації, є науково обґрунтованими, логічно витікають з отриманих результатів досліджень, базуються на фактичних даних та проведеному статистичному аналізі.

Основні положення дисертаційної роботи опубліковані у 10 наукових працях, з них 7 статей у наукових фахових виданнях, 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 наукометричних баз даних Scopus (2 з яких належать до Q1) та 3 тези доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій.

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Denysko, T.V., Nazarchuk, O.A., Gruzevskyi, O., Bahniuk, N.À., Dmytriiev, D.V., Chornopyschuk, R.M., and Bebyk, V.V. (2022) In vitro evaluation of the antimicrobial activity of antiseptics against clinical *Acinetobacter baumannii* strains isolated from combat wounds. *Frontiers in Microbiology*. (Авторка особисто брала участь в огляді наукової літератури за темою дослідження, розробляла план наукового дослідження та проведенні мікробіологічного експерименту, виконувала мікробіологічні дослідження з визначення чутливості ряду клінічних штампів до антисептичних засобів та брала участь в аналізі даних, написала відповідний фрагмент рукопису та проводила редагування рукопису).

2. Nagaichuk, V., Nazarchuk, H., Bahniuk, N., Chornopyschuk, R.M., Nazarchuk, O., Bebyk, V., Turzhanska, O. (2023). Occurrence of *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and sensitivity to antibiotics in patients at a tertiary burn center in 2015 – 2020. *Lekarsky obzor*, 72(5), 217-223. (Здобувачка виконала серію мікробіологічних досліджень з виділення чистих культур умовно-патогенних мікроорганізмів з біоматеріалу від пацієнтів з опіками, брала участь у визначенні чутливості пріоритетних збудників до антибіотиків; провела аналіз результатів досліджень, описала результати проведених досліджень).

3. Nazarchuk, O., Nagaichuk, V., Bahniuk, N., Nazarchuk, H., Rymsha, O., Dobrovanov, O., Tulchynskyi, H., Bebyk, V. (2023). Susceptibility to Antimicrobials

of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Strains and Their blaVIM Variants in ICU of Regional Burn Centre. *Lekársky Obzor*. 72, 18-23. (Здобувачка виконала серію мікробіологічних досліджень з виділення чистих культур умовно-патогенних мікроорганізмів з біоматеріалу від пацієнтів з опіками, дослідила фенотипові прояви чутливості клінічних штамів *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* до антибіотиків; провела аналіз результатів досліджень генотипових детермінант резистентності, описала результати проведених досліджень).

4. Ljungquist, O., Nazarchuk, O., Kahlmeter, G., Andrews, V., Koithan, T., Wasserstrom, L., Dmytriiev, D., Fomina, N., Bebyk, V., Matuschek, E., & Riesbeck, K. (2023). Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine, 2022. *The Lancet. Infectious diseases*, 23(7), 784–786. (Особистий внесок дисертантки є визначальним у проведенні попереднього збору та підготовки клінічних ізолятів, що полягало у мікробіологічному виділенні чистих культур, їх ідентифікації та визначенні фенотипових проявів антибіотикочутливості певної вибірки клінічних штамів мікроорганізмів, для їх подальших поглиблених досліджень).

5. Назарчук, О.А., Бебик, В.В., Дениско, Т.В., Назарчук, Г.Г., Пархоменко, О.Г. (2025). Вплив мікроамперного струму на клінічні штами *Acinetobacter baumannii* з ознаками множинної лікарської стійкості та прояв біоелектричного ефекту. *Вісник проблем біології і медицини*, Випуск 1(176), 382-389. (Особистий внесок здобувачки – у розробці дизайну, плануванні дослідження та безпосередньому проведенні мікробіологічних досліджень впливу мікроамперного біогальванічного струму на культури ацінетобактерій, провела аналіз одержаних даних написала рукопис статті).

6. Nazarchuk, O.A., Bebyk, V.V., Denysko, T.V., & Nagaichuk, V.V. (2025). Study of the Effect of Low-Intensity Currents Without External Power Sources on Planktonic Cells of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Strains and Their Susceptibility to Antibiotics. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 29(1), 29-34. (Безпосередня участь здобувачки полягала в розробці

дизайну дослідження, виконанні мікробіологічних досліджень з вивчення дії біогальванічного струму без зовнішніх джерел живлення на клінічні штами антибіотикорезистентних бактерій роду *Pseudomonas*, інтерпретації одержаних результатів та формулюванні основних положень на основі проведеного аналізу даних).

7. Nahaichuk, V.I., Bebyk, V.V., Denysko, T.V., Chornopyschuk, R.M., Nahaichuk, V.V., Leichenko, Y.V., & Nazarchuk, O.A. (2025). Study of the effect of biogalvanic current on biofilm formation of multidrug-resistant clinical strains of opportunistic pathogens of wound infection. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 6(1), 139-146. (Участь дисертантки полягала у безпосередньому проведенні мікробіологічних досліджень з вивчення біоплівкоутворювальних властивостей бактеріями під дією біогальванічного струму без зовнішніх джерел живлення, аналізі та інтерпретації одержаних даних, участі в написанні статті).

Список наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Nazarchuk H., Denysko T., Nazarchuk O., Bahniuk N., Bebyk V. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of antiseptics against clinical *Acinetobacter baumannii* strains isolated from combat wounds of the eye and eyelids. Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE) 2023 15-17 June, 2023, Prague, Czech Republic p. 58. (Здобувачка дослідила чутливість ряду до антисептиків ізольованих від пацієнтів антибіотикорезистентних культур *A. baumannii*, брала участь у аналізі результатів та підготовці матеріалів до друку).

9. Denysko T., Nazarchuk O., Bahniuk N., Hruzevskyi O., Bebyk V., Chornopyschuk R. In vitro evaluation of the antimicrobial and antibiofilm activity of antiseptic agents against clinical *Acinetobacter baumannii* strains with antibiotic resistance phenotype. *FEMS Microbiology Reviews*, June 2022; p. 312. (Дисертантка брала безпосередню участь у мікробіологічному дослідженні чутливості до антисептиків вибірки клінічних штамів бактерій роду

Acinetobacter, виділених від пацієнтів, а також у вивченні їх біоплівкоутворювальних властивостей).

10. Ксенчина К.В., Назарчук О.А., Дмитрієв Д.В., Бебик В.В. Дослідження складу та антибіотикочутливості умовно-патогенної мікробіоти ранових поверхонь у пацієнтів з обмеженими пораненнями кінцівок в ранньому періоді після травми. Практична медицина військового часу: матеріали науково-практичної конференції, 05-06 грудня, 2024, Київ, Харків; С. 21-22. (Здобувачка виконала мікробіологічну ідентифікацію ряду одержаних від пацієнтів клінічних штамів мікроорганізмів, дослідила їх чутливість до антибіотиків).

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Одержані у дисертаційному дослідженні Бебик В.В. результати дозволяють розширити уявлення про домінуючі механізми резистентності у провідних на сьогодні пріоритетних умовно-патогенних мікроорганізмів згідно переліку ВООЗ. Так, результати роботи демонструють наявність сильного кореляційного зв'язку між кількістю генів резистентності та фенотиповою стійкістю у клінічних штамів *A. baumannii*, помірний та відсутність кореляції між провідними фенотиповими резистотипами та молекулярно-генетичним детермінантами у *P. aeruginosa*, що дозволило сформувати наукове підґрунтя для розуміння потенційних видоспецифічних механізмів резистентності серед клінічних штамів цих проблемних бактерій, і відповідно має важливе значення для вдосконалення протоколів інфекційного контролю, локального моніторингу антибіотикорезистентності та розробки цільових терапевтичних стратегій в закладах охорони здоров'я.

Проведені мікробіологічні дослідження дозволили отримати дані, щодо чутливості ряду пріоритетних збудників інфекційних ускладнень (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae* та *S. aureus*), які проявляли фенотипові ознаки множинної антибіотикорезистентності та мали тісні кореляційні зв'язки з наявністю у них генотипових детермінант стійкості, проте володіли чутливістю до антисептичних детергентів на основі катіоно-активних

речовин (декаметоксин, октенідин, хлоргексиди, полігексанід, бензалконію хлорид), є науковим обґрунтуванням розуміння потенційної ефективності готових лікарських форм антисептичних препаратів як альтернативи антибіотикотерапії у вогнищі інфекційного процесу, спричиненого штамми з множинною антимікробною стійкістю.

Встановлені закономірні кількісні відмінності чутливості клінічних штамів до антисептиків переконливо засвідчили необхідність урахування ступеня зниження чутливості ізолятів, які циркулюють в госпітальному середовищі, у порівнянні з відомими згубними концентраціями цих засобів щодо референтних культур мікроорганізмів і відповідно потребують застосування засобів, що забезпечать у вогнищі інфекційного процесу діючу концентрацію активної речовини в 1,9 – 16,75 разів вищу від тієї що діє на референтний штам ($p \leq 0,001$).

Встановлені закономірні кількісні відмінності у чутливості клінічних штамів до антисептиків вказують на потребу врахування зниження чутливості ізолятів, що циркулюють у госпітальному середовищі, у порівнянні з відомою чутливістю референтних культур мікроорганізмів до цих же засобів, що є науковим обґрунтуванням застосування антисептиків із концентрацією активної речовини у вогнищі інфекції, яка перевищує необхідну для референтних штамів у представників родини *Enterobacteriaceae* – у 1,9–7,2 раза ($p \leq 0,001$), *S. aureus* (у 1,9–7,44 раза; $p \leq 0,001$), неферментуючих грамнегативних бактерій *A. baumannii* (у 3,12–7,63 раза; $p \leq 0,001$) та *P. aeruginosa* (3,07–16,75 раза; $p \leq 0,001$).

Згідно одержаних результатів дослідження впливу біогальванічного струму низької інтенсивності на антибіотикорезистентні бактерії достовірно встановлено властивість даного біофізичного чинника впливати на культури мультирезистентних штамів *S. aureus*, *A. baumannii* та *P. aeruginosa*, знижуючи концентрацію клітин в «стресових» та умовах поживного середовища (м'ясо-пептонний бульйон), та чинити супресивний вплив на біоплівкоутворення у даних мікроорганізмів відкриває нові можливості практичного застосування

мікроамперних струмів без зовнішніх джерел живлення в галузі охорони здоров'я безпосередньо в комплексі антимікробної лікувальної тактики, як альтернативного засобу дії на антибіотикорезистентні бактерії. Встановлені дані розширюють уявлення про можливості підвищення чутливості стійких клінічних штамів цих пріоритетних грамнегативних неферментуючих бактерій *A. baumannii*, *P. aeruginosa* до антибіотиків групи спостереження (цефтазидиму та цефепіму) під впливом дії біогальванічного мікроамперного струму без зовнішніх джерел живлення.

На основі проведених досліджень запропонована авторська методика визначення чутливості клінічних ізолятів псевдомонад до біопрепарату на основі бактеріофагів за індексом чутливості (Is) виділеної культури *P. aeruginosa* дозволяє стандартизувати і суттєво спростити оцінку ефективності препаратів на основі бактеріофагів, а також рекомендувати до застосування в лабораторній практиці.

Встановлені дані щодо різної чутливості клінічних штамів *P. aeruginosa*, які мають множинну лікарську стійкість, мають важливе прогностичне і практичне значення, оскільки підтверджують необхідність попереднього тестування чутливості конкретного клінічного ізоляту до фагового препарату перед призначенням фаготерапії, а також потребу у створенні більш широких або індивідуалізованих фагових коктейлів.

Одержані дані дослідження створюють наукову основу обґрунтування доцільності комбінованого застосування антисептиків, фізичних факторів, бактеріофагів як альтернативних в т.ч. із традиційною антибіотикотерапією, що може стати ефективною стратегією боротьби з резистентними бактеріальними збудниками інфекційних ускладнень в умовах обмеженого вибору антимікробних засобів.

Матеріали дисертаційного дослідження Бебик В.В. впроваджено в освітній процес і наукову діяльність медичних ЗВО, вони використовуються на лекціях та практичних заняттях 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; а також, в клінічну практику галузі охорони здоров'я, а саме лікувальну роботу КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради», ТОВ «МЦ «Альтамедика».

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Робота викладена українською мовою на 250 сторінках комп'ютерного тексту (основний текст на 169 сторінках), складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаної літератури, що включає 344 найменування (331 джерело латиницею та 13 кирилицею). Робота ілюстрована 37 таблицями та 18 рисунками.

У «Вступі» дисертації автор підкреслює актуальність теми, поставлені конкретні задачі дослідження, охарактеризовано об'єкт та предмет дослідження. Представлені дані про наукову новизну роботи та практичне значення, апробацію матеріалів дисертації на науково-практичних конференціях, їх впровадження в практику закладів освіти та охорони здоров'я тощо.

«Огляд літератури» базується на аналізі великої кількості сучасних наукових джерел інформації що включає 231 найменування (220 джерел латиницею та 11 кирилицею) та свідчить про вміння дисертанта опрацьовувати літературу, володіти методами синтезу наукової інформації. У огляді

відображені сучасні дані щодо особливостей етіології та ключових біологічних механізмів стійкості до антимікробних засобів, акцентовано увагу на актуальності розробки ефективних методів лікування, таких як поєднання антимікробних та антисептичних препаратів, застосування антимікробних пептидів, бактеріофагів, впливу струмів низької інтенсивності без зовнішніх джерел живлення.

У розділі «Матеріали та методи досліджень» авторка надає відомості про антимікробні препарати, антисептики, та методи, які були використанні з чітким посиланням на бібліографічні джерела. Методи відповідають поставленим завданням та достатньо інформативні.

3-й розділ присвячений дослідженню та аналізу чутливості умовно-патогенних мікроорганізмів *S.aureus*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *A. baumannii* та *P.aeruginosa* до антибіотиків, охарактеризовано основні фенотипові резистотипи клінічних штамів провідних збудників інфекційних ускладнень та встановлено зв'язок між виявленими фенотипами й генотиповими детермінантами антибіотикорезистентності.

4-й розділ присвячений дослідженню чутливості клінічно значущих штамів *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae* та результатам застосування місцевих антисептиків та системних антибіотиків. Зокрема, катіонні поверхнево-активні речовини проявили високу активність проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, включно з неферментуючими бактеріями. Представлені результати демонструють ефективність сучасних антисептиків проти полірезистентних штамів пріоритетних збудників інфекційних ускладнень.

5-й розділ присвячено вивченню антибактеріальної дії мікроамперного біогальванічного струму без зовнішніх джерел живлення на умовно-патогенні грампозитивні бактерії *S. aureus* та грамнегативних збудників *A. baumannii* та *P. aeruginosa* з множинною лікарською стійкістю, а також впливу цього фізичного чинника на чутливість бактерій до цефалоспоринових антибіотиків.

6-й розділ присвячений вивченню впливу фагових коктейлів, що містять бактеріофаги різної видової специфічності, таких як Піофаг, на клінічні штами *P. aeruginosa* до даного засобу для прогнозування ефективності його застосування в практиці лікування псевдомонадних інфекцій. Доведено синергічну дію при застосуванні бактеріофагів та антисептичних поверхнево-активних засобів в суббактеріостатичних концентраціях проти антибіотикорезистентних штамів псевдомонад.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» систематизовано та підсумовано заключні результати, отримані в ході експериментальної роботи. Наведено аналітично обговорення одержаних власних досліджень з відомими результатами інших дослідників, опис яких супроводжується відповідними бібліографічними посиланнями.

Основні результати роботи сформульовані у 6 ретельно конкретизованих висновках, які відображають виконання поставлених завдань та досягнення мети дисертаційного дослідження. Робота ілюстрована табличним та графічним матеріалом (37 таблиць; 18 рисунків). Первинна документація дисертаційної роботи представлена в повному об'ємі і повністю відповідає змісту дисертаційного дослідження. Перевірка первинної документації показала повну вірогідність усіх первинних документів. Під час перевірки узагальнених даних з фактичним матеріалом виявлена їх повна відповідність.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати дисертаційної роботи, а саме дані мікробіологічних досліджень наразі впроваджені у освітньо-наукову діяльність закладів вищої освіти та наукових установ, та використовуються на практичних заняттях, лекціях на кафедрах мікробіології з метою розширення уявлень здобувачів вищої освіти медичних університетів щодо біологічних властивостей пріоритетних на сьогодні збудників інфекційних ускладнень та потенційних шляхів боротьби з ними. Одержані нові дані мікробіологічних досліджень щодо взаємозв'язку фенотипових проявів антибіотикорезистентності і наявності ключових молекулярно-генетичних

детермінант доцільно використовувати для систематизації домінуючих фенотипових резистотипів клінічних штамів *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae complex*, *S. aureus* та при розробці підходів до локальних алгоритмів раціонального застосування антимікробних засобів та посилення антимікробного нагляду.

Результати дослідження містять оновлені оригінальні дані щодо високого рівня мультирезистентності серед клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів з доведеними кореляційними зв'язками між кількістю генів резистентності та фенотиповою стійкістю, які є науковим підґрунтям для розробки та застосування альтернативних протимікробних засобів, спрямованих на подолання антибіотикорезистентності у збудників інфекційних ускладнень.

Важливе практичне значення мають результати дослідження, які засвідчують ефективність біогальванічного мікроамперного струму без зовнішніх джерел живлення, як біофізичного фактора впливу на умовно-патогенних мікроорганізмів з множинною стійкістю до антибіотиків, щодо наукового обґрунтування його застосування на практиці як альтернативного засобу в комплексі антимікробних заходів боротьби з антибіотикорезистентними збудниками інфекційних ускладнень.

Наведені в дисертації результати досліджень маю вагоме практичне значення і можуть бути використані в науково-дослідній та лабораторній практиці при дослідженні антимікробної активності антисептичних лікарських засобів, визначенні біологічної активності бактеріофагів щодо клінічних штамів бактерій.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написання роботи Бебик В.В. на тему: «Мікробіологічне обґрунтування розробки та застосування альтернативних засобів протимікробної дії на антибіотикорезистентних збудників інфекційних ускладнень» не були порушені автором. За результатами перевірки дисертації

на плагіат програмним засобом «*Strike Plagiarism*» рівень оригінальності становить 91,26 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою було визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями та загальноновживаними фразами, описом стандартних загальновідомих методик, а також посиланнями на літературу.

Результати обговорення презентації на засіданні кафедри

На засіданні кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова заслухано доповідь, під час якої дисертантка продемонструвала глибоке володіння матеріалами дослідження, уміння чітко відповідати на поставлені запитання, дотримуватись таймінгу доповіді. Представлена інформація у доповіді змістовно відповідає матеріалам дослідження.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота оформлена згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Узагальнюючи дані, які були представлені у рецензіях, слід відзначити, що на час проведення фахового семінару для апробації дисертації всі неточності були усунені, зауваження рецензентів ліквідовані. Претензій до дисертанта та його дослідження немає. Дисертаційна робота в повній мірі відповідає спеціальності 091 «Біологія».

ВИСНОВОК

Дисертація Бебик Віри Володимирівни на тему: «Мікробіологічне обґрунтування розробки та застосування альтернативних засобів протимікробної дії на антибіотикорезистентних збудників інфекційних ускладнень», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія», є завершеною науковою працею, в якій висвітлені нові науково обґрунтовані результати досліджень, виконаних здобувачем особисто, щодо вирішення науково-практичної задачі,

яка полягає у мікробіологічному обґрунтуванні розробки та застосування альтернативних засобів протимікробної дії на антибіотикорезистентних збудників інфекційних ускладнень.

Результати, які були одержані під час виконання дисертаційної роботи, мають суттєве значення для сучасної біології та медицини, а також підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. За визначеними основними змістовними ознаками, науковою новизною, актуальністю, теоретичним і практичним значенням, висновкам та рекомендаціям дисертація повною мірою відповідає 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 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341 та від 19 травня 2023 р. № 502 та 507 від 03 травня 2024 р. і оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12. 01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та рекомендується до проведення публічного захисту дисертації з метою присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія».

Висновок підготовлено за результатами фахового семінару, який відбувся 13 червня 2025 року на кафедрі мікробіології за участі фахівців кафедр кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Головуючий на засіданні
завідувач кафедри мікробіології
ВНМУ ім. М. І. Пирогова
д.мед.н., професор

13.06.2025 р.

Валентин КОВАЛЬЧУК



Підпис Ковальчук В
завіряю
... відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
...
"13" 06 2025 р.