

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М.І. ПИРОГОВА  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

**ФАУСТОВА МАРІЯ ОЛЕКСІЇВНА**

УДК: 579:616.31-002.-/-022:616-084/-085-06:615.28./33.015.8

ДИСЕРТАЦІЯ

**МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СТРАТЕГІЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА  
ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ  
ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ В УМОВАХ  
АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ**

03.00.07 – мікробіологія

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ М.О. Фаустова

Науковий консультант - **Назарчук Олександр Адамович**,  
доктор медичних наук, професор

**Вінниця 2026**

## АНОТАЦІЯ

*Фаустова М.О.* Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – Мікробіологія (22 – Охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2026.

Робота присвячена підвищенню ефективності профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань (ІЗЗ) м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) в умовах антибіотикорезистентності збудників шляхом мікробіологічного обґрунтування нової стратегії застосування протимікробних засобів.

Дослідження проводили у два етапи протягом 2019-2025 рр. Перший етап включав відбір пацієнтів згідно критеріїв включення у дослідження та забір зразків біологічного матеріалу. На другому етапі з отриманих зразків проводили виділення та ідентифікацію домінуючих збудників з наступним вивченням їх біологічних властивостей. Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД в умовах антибіотикорезистентності збудників здійснювали на основі аналітичного узагальнення отриманих результатів проведених мікробіологічних досліджень з урахуванням рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та нормативних документів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України щодо адміністрування протимікробних препаратів.

У дослідженні взяли участь 425 хворих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, які були розподілені відповідно від етіології розвитку запального процесу на дві групи: пацієнти з одонтогенними та неодонтогенними процесами, кожен з яких, у свою чергу, додатково підрозділяли на групи пацієнтів з флегмонами та абсцесами.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що мікробіота ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД була представлена переважно умовно-патогенними та патогенними коками – представниками нормобіоти ротової порожнини, а також неферментуючими грамнегативними бактеріями (НФГНБ). Домінували серед них грампозитивні коки родів *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* та *Kocuria*. При цьому *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. і *Kocuria* spp. виявляли відповідно на 14,6 %, 7,5 % і 10,9 % достовірно частіше при одонтогенних інфекціях. Дані збудники, також переважали у хворих із флегмонами порівняно з абсцесами. Натомість *Acinetobacter* spp. і *Pseudomonas* spp. виділяли виключно при неодонтогенних ІЗЗ, причому при флегмонах їх частота була вищою на 29,7 % і 12,2 % відповідно ( $p=0,01$ ). Встановлено, що мікробне навантаження при одонтогенних інфекціях становило  $(8,43 \pm 0,71)$  lg КУО/мл, що у 1,3 раза перевищувало показник при неодонтогенних процесах  $(6,35 \pm 0,43)$  lg КУО/мл;  $p < 0,05$ ).

Дослідження антибіотикочутливості засвідчили високий рівень резистентності збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Серед клінічних штамів *S. aureus* 24,5 % були резистентними до пеніцилінів, також відзначали значну стійкість до аміноглікозидів (47,2–55,7 %), кліндаміцину (61,3 %) і тетрацикліну (42,5 %) та низькі показники резистентності до ванкоміцину (6,6 %) і фторхінолонів (10,4 %), що дозволило виділити 5 фенотипових резистотипів. Коагулазонегативні стафілококи (CONS) демонстрували резистентність до  $\beta$ -лактамінів (50,0–54,3 %) і кліндаміцину (65,3 %) з формуванням 3 резистотипів. *Enterococcus* spp. характеризувалися високою стійкістю до гентаміцину (53,7 %) і ванкоміцину (35,4 %) (4 резистотипи), тоді як *Streptococcus* spp. – до  $\beta$ -лактамінів (61,7 %) і фторхінолонів (71,7 %) при нижчій резистентності до ванкоміцину (18,3 %) (2 резистотипи). *Kocuria* spp. виявляли стійкість до аміноглікозидів (59,4 %).

Серед грамнегативних збудників найвищі показники резистентності продемонстрували *Acinetobacter* spp. – до фторхінолонів (64,8-72,2 %) і

карбапенемів (55,6-61,1 %) (4 резистотипи), тоді як *Pseudomonas* spp. були стійкими до фторхінолонів і аміноглікозидів (близько 54-59 %) (2 резистотипи). *Klebsiella* spp. характеризувалися високою резистентністю до пеніцилінів (50,0-70,8 %) і карбапенемів (37,5-54,2 %), а *Sphingomonas* spp. – до фторхінолонів (46,7 %).

Отримані результати стали підґрунтям для визначення за допомогою експоненційного згладжування прогностичних показників антибіотикорезистентності серед мікроорганізмів, які найчастіше виділяли за умов ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Прогностичний аналіз виявив тенденцію до подальшого зростання антибіотикорезистентності: у *S. aureus* очікувалося підвищення стійкості до макролідів на 35,0 %, гентаміцину – на 33,3 % і фторхінолонів – на 20,0 %; у *Enterococcus* spp. – до ампіциліну на 35,7 %; у *Streptococcus* spp. – до фторхінолонів на 26,3 % упродовж наступних п'яти років.

Оцінка чутливості мультирезистентних збудників (МРТ) ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД показала, що декаметоксин (ДКМ) мав найвищу ефективність: його мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) і мінімальні бактерицидні концентрації (МБЦК) були у 2–4 рази нижчими порівняно з хлоргексидином біглюконатом (ХГ) та мірамістином (МРМС;  $p < 0,0005$ ). Для *Pseudomonas* spp. активність ДКМ і МРМС була майже однаковою, але перевищувала ХГ у 3–4 рази. Щодо *Acinetobacter* spp. і *Klebsiella* spp. ДКМ перевищував ефективність інших антисептиків у 1,5–3,7 рази.

Генетичний аналіз виявив широкий спектр генів резистентності: у *S. aureus* – гени до  $\beta$ -лактамінів, тетрацикліну та фосфоміцину; у *Enterococcus* spp. – до аміноглікозидів, макролідів, тетрациклінів і лінкозамідів; у грамнегативних бактерій – загалом 59 генів, зокрема до аміноглікозидів,  $\beta$ -лактамінів і макролідів. Встановлено, що їх чутливість до антисептиків не залежала від кількості генів резистентності, проте мала достовірний зв'язок із фенотиповими проявами стійкості.

Дослідженнями встановлено що місцеві анестетики (МА), які широко застосовують в щелепно-лицевій хірургії, володіють антимікробними властивостями. Доведено, що артикаїн мав найвищу антимікробну активність щодо грампозитивних коків, перевищуючи лідокаїн у 1,5 раза, а мепівакаїн – майже вдвічі ( $p < 0,05$ ). Щодо грамнегативних бактерій найефективнішим виявився лідокаїн. Комбінації МА з антисептиками, особливо з артикаїном, знижували МІК останніх у 1,4–2,0 раза та проявляли переважно адитивний протимікробний ефект.

На основі отриманих результатів та їх ретельного аналізу встановлено концептуальний підхід до раціонального застосування антимікробних засобів в умовах антибіотикорезистентності збудників, який полягає у комплексному підході до вибору антимікробних засобів та передбачає використання антимікробних системних та локальних засобів різного механізму дії з чіткою пріоритезацією вибору за антимікробною ефективністю. Застосування антисептиків передбачає врахування оптимального порядку за їх ефективністю щодо антибіотикрезистентних збудників інфекцій щелепно-лищевої ділянки: ДЖМ → МРМС → ХГ. Для місцевої анестезії при грампозитивних інфекціях доцільно застосовувати артикаїн → лідокаїн → мепівакаїн, тоді як при інфекціях, спричинених грамнегативними збудниками – лідокаїн → артикаїн → мепівакаїн. Виявлено, що проти збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД усі досліджувані антисептики проявляли адитивний протимікробний ефект з артикаїном, за виключенням ХГ щодо *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, що варто враховувати на етапі вибору препарату для знеболення та антисептичної обробки рани.

Враховуючи розподіл антибіотиків згідно класифікації AWaRe, можна означити наступний порядок препаратів для емпіричного лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, спричинених грампозитивними мікроорганізмами: гентаміцин/кліндаміцин/бензилпеніцилін (група А) → ванкоміцин/норфлуксацин/азитроміцин/моксифлуксацин/klarитроміцин/еритроміцин/цефоксицин (група W). Поряд з цим, для грамнегативних бактерій встановлено такий загальний порядок

застосування антимікробних препаратів при емпіричному лікуванні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД: (група А) амікацин/гентаміцин→ (група W) меропенем/іміпенем→ (група R) меропенем вербактам/іміпенем релабактам.

**Ключові слова:** антибіотикорезистентність, анестетики, антибіотики, антисептики, антимікробна дія, інфекції, інфекційно-запальні захворювання, щелепно-лицева ділянка, м'які тканини, флегмони, абсцеси, одонтогенна інфекція, декаметоксин, мірамістин, хлоргексидин.

### ANNOTATION

*Faustova, M.O.* Microbiological substantiation of a strategy for the prevention and treatment of infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial soft tissues under conditions of antimicrobial resistance of pathogens. – Qualifying scientific work presented as a manuscript.

Dissertation submitted for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 03.00.07 – Microbiology (22 – Healthcare). – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2026.

This study is devoted to improving the effectiveness of prevention and treatment of infectious and inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region under conditions of pathogen antimicrobial resistance, through the microbiological substantiation of a novel strategy for the use of antimicrobial agents.

The study was conducted in two consecutive stages over the period 2019-2025. The first stage involved patient enrollment in accordance with predefined inclusion criteria, along with the collection of biological specimens.

During the second stage, dominant etiological agents were isolated and identified from the obtained samples, followed by a comprehensive characterization of their biological properties.

The microbiological substantiation of a strategy for the prevention and treatment of infectious and inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region under conditions of antimicrobial resistance was carried out through an analytical

synthesis of the results of the conducted microbiological investigations. This process was performed with due consideration of the recommendations of the World Health Organization (WHO) and the regulatory guidelines of the Ministry of Health of Ukraine regarding antimicrobial stewardship.

A total of 425 patients with infectious and inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region were enrolled in the study. Participants were stratified according to the etiology of the inflammatory process into two primary groups: patients with odontogenic and non-odontogenic conditions. Each of these groups was further subdivided into subgroups comprising patients diagnosed with phlegmons and abscesses.

The findings of the present study demonstrated that the microbiota associated with infectious and inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region was predominantly represented by opportunistic and pathogenic cocci, which are members of the normal oral microbiota, as well as by non-fermenting Gram-negative bacteria (NFGNB). Among these, Gram-positive cocci of the genera *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, and *Kocuria* were found to predominate. Notably, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., and *Kocuria* spp. were detected significantly more frequently in odontogenic infections, by 14.6%, 7.5%, and 10.9%, respectively. These pathogens also prevailed in patients with phlegmons compared to those with abscesses. In contrast, *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. were isolated exclusively in non-odontogenic IIDs, with their detection rates being higher in cases of phlegmon by 29.7% and 12.2%, respectively ( $p = 0.01$ ). It was established that the microbial load in odontogenic infections reached  $8.43 \pm 0.71$  log CFU/mL, which was 1.3-times higher than that observed in non-odontogenic processes ( $6.35 \pm 0.43$  log CFU/mL;  $p < 0.05$ ).

Antimicrobial susceptibility testing revealed a high level of resistance among pathogens isolated from infectious and inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region. Among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, 24.5% were resistant to penicillin. Additionally, substantial resistance was observed to aminoglycosides (47.2 – 55.7%), clindamycin (61.3%), and tetracycline (42.5%), whereas

lower resistance rates were noted for vancomycin (6.6%) and fluoroquinolones (10.4%), enabling the identification of five distinct phenotypic resistotypes. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) exhibited resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics (50.0 – 54.3%) and clindamycin (65.3%), with the formation of three resistotypes. *Enterococcus* spp. was characterized by high resistance to gentamicin (53.7%) and vancomycin (35.4%), corresponding to four resistotypes. In contrast, *Streptococcus* spp. demonstrated marked resistance to  $\beta$ -lactams (61.7%) and fluoroquinolones (71.7%), alongside comparatively lower resistance to vancomycin (18.3%), forming two resistotypes. *Kocuria* spp. displayed notable resistance to aminoglycosides (59.4%).

Among Gram-negative pathogens, *Acinetobacter* spp. exhibited the highest levels of antimicrobial resistance, particularly to fluoroquinolones (64.8 – 72.2%) and carbapenems (55.6 – 61.1%), with four distinct resistotypes identified. *Pseudomonas* spp. demonstrated resistance to both fluoroquinolones and aminoglycosides, with rates ranging from approximately 54% to 59%, corresponding to two resistotypes. *Klebsiella* spp. were characterized by high resistance to penicillins (50.0 – 70.8%) and carbapenems (37.5 – 54.2%), while *Sphingomonas* spp. exhibited resistance primarily to fluoroquinolones (46.7%).

The obtained results served as the basis for determining predictive indicators of antimicrobial resistance among the microorganisms most frequently isolated in infectious and inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region (MFR), using exponential smoothing methods. The prognostic analysis revealed a trend toward a further increase in antimicrobial resistance. Specifically, in *Staphylococcus aureus*, resistance was projected to increase by 35.0% to macrolides, by 33.3% to gentamicin, and by 20.0% to fluoroquinolones. In *Enterococcus* spp., resistance to ampicillin was expected to rise by 35.7%, while in *Streptococcus* spp., resistance to fluoroquinolones was projected to increase by 26.3% over the next five years.

The assessment of susceptibility of multidrug-resistant (MDR) pathogens isolated from IIDs of the soft tissues of the MFR demonstrated that decamethoxine (DCM)

exhibited the highest antimicrobial efficacy. Its minimum inhibitory concentrations (MICs) and minimum bactericidal concentrations (MBCs) were 2-4 times lower compared to chlorhexidine биглюконат (CHG) and miramistin (MRM;  $p < 0.0005$ ). For *Pseudomonas* spp., the antimicrobial activity of DCM and MRM was nearly equivalent; however, both agents were 3-4 times more effective than CHG. In relation to *Acinetobacter* spp. and *Klebsiella* spp., DCM demonstrated superior efficacy, exceeding that of the other antiseptics by 1.5 – 3.7- times.

Genetic analysis revealed a broad spectrum of antimicrobial resistance genes. In *Staphylococcus aureus*, genes conferring resistance to  $\beta$ -lactams, tetracyclines, and fosfomycin were identified. In *Enterococcus* spp., resistance determinants were detected for aminoglycosides, macrolides, tetracyclines, and lincosamides. Among Gram-negative bacteria, a total of 59 resistance genes were identified, including those associated with resistance to aminoglycosides,  $\beta$ -lactams, and macrolides. It was established that susceptibility to antiseptic agents was not dependent on the number of resistance genes present; however, a statistically significant association was observed with phenotypic expressions of antimicrobial resistance.

Studies have demonstrated that local anesthetics (LAs), which are widely used in maxillofacial surgery, possess antimicrobial properties. It was shown that articaine exhibited the highest antimicrobial activity against Gram-positive cocci, exceeding that of lidocaine by 1.5-times and of mepivacaine by nearly 2-times ( $p < 0,05$ ). In contrast, lidocaine proved to be the most effective against Gram-negative bacteria. Combinations of local anesthetics with antiseptics, particularly with articaine, reduced the MICs of the antiseptics by 1.4 – 2.0-times and predominantly exhibited an additive antimicrobial effect.

Based on the results obtained and their comprehensive analysis, a conceptual approach to the rational use of antimicrobial agents under conditions of pathogen antimicrobial resistance has been established. This approach is grounded in a multifaceted strategy for selecting antimicrobial agents, incorporating both systemic and local agents

with different mechanisms of action, and emphasizing a clear prioritization of choice based on antimicrobial efficacy. The application of antiseptics should take into account their optimal hierarchy of effectiveness against antibiotic-resistant pathogens in maxillofacial infections: decamethoxine (DCM) → miramistin (MRM) → chlorhexidine (CHG). For local anesthesia in Gram-positive infections, the recommended order is articaine → lidocaine → mepivacaine, whereas for infections caused by Gram-negative pathogens, the preferred sequence is lidocaine → articaine → mepivacaine. It was also found that all investigated antiseptics exhibited an additive antimicrobial effect when combined with articaine against pathogens of infectious and inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region, with the exception of CHG against *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. This should be considered when selecting agents for anesthesia and antiseptic wound management.

Considering the classification of antibiotics according to the AWaRe framework, the following sequence of agents can be recommended for empirical treatment of infectious and inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region caused by Gram-positive microorganisms: aminoglycosides (gentamicin) / lincosamides (clindamycin) / penicillin G (Group A) → glycopeptides (vancomycin) / fluoroquinolones (norfloxacin, moxifloxacin) / macrolides (azithromycin, clarithromycin, erythromycin) / cephalosporins (cefoxitin) (Group W). For Gram-negative bacteria, the general order of antimicrobial use for empirical management of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region is as follows: aminoglycosides (amikacin, gentamicin) (Group A) → carbapenems (meropenem, imipenem) (Group W) → carbapenem- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations (meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam) (Group R).

**Keywords:** antibiotic resistance, anesthetics, antibiotics, antiseptics, antimicrobial activity, infections, infectious and inflammatory diseases, maxillofacial region, soft tissues, phlegmons, abscesses, odontogenic infection, decamethoxine, miramistin, chlorhexidine

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Loban, H. A., Faustova, M. O., Ananieva, M. M., & Basarab, Y. O. (2019). The unique properties of microorganisms that form a biofilm of the oral cavity. *Zaporozhye medical journal*, 21(3), 391-396. (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія А, Web of Science; Особистий внесок\* - загальна концепція дослідження, пошук та аналіз наукової літератури, участь у написанні статті).
2. Shaprynskyi, V., Nazarchuk, O., Faustova, M., Mitiuk, B., Dmytriiiev, D., Dobrovanov, O., & Babina, Y. (2020). Some aspects of infectious complications in patients with surgical diseases. Multycentr trials. *Lekársky obzor*, (7-8), 257-260. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q4; \* - збір клінічного матеріалу, дослідження чутливості мікроорганізмів до протимікробних препаратів, участь у написанні статті).
3. Nahaichuk, V. I., Nazarchuk, O. A., Faustova, M. O., Turzhanska, O., & Ananieva, M. M. (2020). Correlation of susceptibility to antiseptics with biofilm-forming properties in *Acinetobacter baumannii* as a pathogen of surgical infection. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 16(1), 230-234. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q4; \* - дослідження впливу антисептиків на біоплівкоутворення мікроорганізмів, статистична обробка даних, участь у написанні статті).
4. Nazarchuk, O., Dmyrtriiiev, D., Babina, Y., Faustova, M., & Burkot, V. (2022). Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Biomedica*, 93, e2022003. doi: 10.23750/abm.v93i1.1184 (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q3; \* -

дослідження впливу антисептиків та анестетиків щодо клінічних ізолятів мікроорганізмів, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

5. Faustova, M., Nazarchuk, O., Dmytriiev, D., Babina, Y., Nazarchuk, H. & Dudar, A. (2023) The effect of local anesthetics against planktonic forms and film formation of *S. aureus* strains and its dependence on antiseptics activity. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1199899. doi: 10.3389/fmicb.2023.1199899 (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q1; \* - дослідження впливу антисептиків та анестетиків на планктонні та плівкові форми мікроорганізмів, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

6. Loban', G., Faustova, M., Dobrovolska, O., & Tkachenko, P. (2023). War in Ukraine: incursion of antimicrobial resistance. *Irish Journal of Medical Science*, 192(6), 2905-2907. doi: 10.1007/s11845-023-03401-x (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q2; \* - пошук наукової літератури, участь у написанні статті).

7. Faustova, M. O., Chumak, Y. V., Loban', G. A., Ananieva, M. M., & Havryliev, V. M. (2023). Decamethoxin and chlorhexidine bigluconate effect on the adhesive and biofilm-forming properties of *Streptococcus mitis*. *Frontiers in Oral Health*, 4, 1268676. doi: 10.3389/froh.2023.1268676 (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q1; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

8. Faustova, M., Nazarchuk, O., Loban', H., Ananieva, M., Chumak, Y., Lokes, K., ...Vidiscak, M. (2024). Cluster Analysis Revealed Antibiotics with the Highest Efficacy Against Bacteria Isolated from Patients with Infectious and Inflammatory Diseases of the Soft Tissues of the Facial Area. *Lekársky obzor*, 73 (9), 318-329. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q4; \* - створення загальної концепції дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

9. Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., ... Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomedica*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q3; \* - визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

10. Lozano, C. P., Faustova, M. O., & Loban, G. A. (2024). Editorial: Odontogenic infection as a complication of dental caries: microbiological and molecular aspects. *Frontiers in Oral Health*, 5, Februa 1385026. doi: 10.3389/froh.2024.1385026. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q1; \* - загальна концепція дослідження, пошук та аналіз наукової літератури, участь у написанні статті).

11. Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2025). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Frontiers in Oral Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q1; \* - створення загальної концепції дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

12. Nazarchuk, O., Riesbeck, K., Kovalchuk, V., Denysko, T., Faustova, M., Chornopryshchuk, R., ... Nagaichuk, V. (2025) Modern antiseptics against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, emerging from war-related injuries in Ukraine. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1656270. doi: 10.3389/fmicb.2025.1656270 (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q1; \* - визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

13. Фаустова, М., Чумак, Ю., Локес, К., Лобань, Г., Стебловський, Д., Волошина, Л., & Аветіков, Д. (2025). Декаметоксин знижує адгезивні властивості

стрептококів, виділених у пацієнтів з альвеолітом. *Харківський стоматологічний журнал*, 2(4(6)), 594-605. <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-6-06> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія А, Scopus; \* - дизайн дослідження, ідентифікація та визначення чутливості бактерій до антисептика, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

14. Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217 (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б).

15. Bobrova, N. A., Vazhnichaya, E. M., Loban, G. A., Faustova, M. O., & Ananieva, M. M. (2020). Staphylococcus warneri clinical isolate susceptibility to antibiotics and its modification by emoxupine. *International Journal of Medicine and Medical Research*, 6(1), 61-67. doi: 10.11603/ijmmr.2413-6077.2020.1.10893 (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості бактерій до антибіотиків, участь у написанні статті).

16. Ананьєва, М. М., Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., & Фаустова, М. О. (2021). Дослідження протимікробної дії декасану хлоргексидину та йодоформу на стандартні штами мікроорганізмів. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 21(3 (75)), 190-195. doi: 10.31718/2077-1096.21.3.190 (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - визначення чутливості бактерій до антисептиків, участь у написанні статті).

17. Чумак, Ю. В., Ананьєва, М. М., Фаустова, М. О., Лобань, Г. А., & Гаврильєв, В. М. (2021). Антимікробна дія йодоформу і хлоргексидину на музейні штами мікроорганізмів. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 21(1 (73)), 93-97. doi: 10.31718/2077-

1096.21.1.93 (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - визначення чутливості бактерій до антисептиків, участь у написанні статті).

18. Faustova, M., Nazarchuk, O., Loban, G., Chumak, Y., Ananieva, M., & Bondarenko, V. (2022). Retrospective sensitivity analysis of *Kocuria* spp. to antibiotics. *The Medical and Ecological Problems*, 26(5-6), 16-19. <https://doi.org/10.31718/mer.2022.26.5-6.04> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості бактерій до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

19. Фаустова, М. О. (2022). Чутливість грамнегативних збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин лицевої ділянки до антибіотиків. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 22(3-4), 169-172. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.169> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б).

20. Chumak, Y., Loban, G., Ananieva, M., Faustova, M., & Havryliev, V. (2022). Вивчення чутливості типових штамів та клінічних ізолятів *Staphylococcus* spp. до декасану, хлоргексидину і йодоформу диско-дифузійним методом EUCAST. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 22(1), 134-137. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.134> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, статистична обробка даних, написання статті).

21. Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open*

*Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535> (У закордонному науковому періодичному фаховому виданні; \* - створення загальної концепції дослідження, пошук та аналіз наукової літератури, написання статті).

22. Faustova, M., Nazarchuk, O., Loban, G., Chumak, Y., & Avetikov, D. (2023). Чутливість збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої локалізації до антибіотиків. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(3), 154-160. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.3.154> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - створення загальної концепції дослідження, виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

23. Bahniuk, N., Faustova, M., Riesbeck, K., Prokopchuk, Z., Paliy, V., Nazarchuk, O., & Loban, G. (2023). The correspondence of the carbapenemase genotype and phenotypic antimicrobial profiles of *Pseudomonas aeruginosa*. *The Medical and Ecological Problems*, 27(5-6), 45-50. <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.5-6.06> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

24. Chumak, Y., Loban, G., Faustova, M., Ananieva, M., & Havryliev, V. (2023). Оцінка антибактеріальних та антиадгезивних властивостей антисептиків відносно клінічних ізолятів *Kosciusia spp.* *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(2.2), 59-63. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.2.2.59> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення антибактеріальних властивостей

антисептиків щодо мікроорганізмів, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

25. Фаустова, М. О. (2025). Мікробіологічна лабораторія в програмі антимікробного адміністрування всесвітньої організації охорони здоров'я. *Перспективи та інновації науки (Серія Педагогіка, Серія Психологія, Серія Медицина)*, 1, 2532-2541. (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б).

26. Faustova, M., Nazarchuk, O., Loban, G., & Shlykova, O. (2025). Combined action of antiseptics with local anesthetics against multidrug-resistant strains of *S. aureus*. *The Medical and Ecological Problems*, 29(2), 51-56. <https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.2.06> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення антибактеріальних властивостей антисептиків та анестетиків щодо мікроорганізмів, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

27. Ivanytska, O. S., Tkachenko, P. I., Bilash, S. M., Voloshina, L. I., Faustova, M. O., Yaroshenko, I. R., & Abdelrazik, H. (2025). Application of immunostimulants in combination with antioxidants in the comprehensive treatment of patients with odontogenic phlegmons. *Bulletin of problems in biology and medicine*, 1(176), 500-506. doi 10.29254/2077-4214-2025-1-176-500-506 (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - дослідження імунологічних показників при лікуванні одонтогенних флегмон, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

28. Faustova, M., Nazarchuk, O., Bereza, Y., Mykytenko, V., Sorokoumova, L., & Loban, G. (2025). Procedure for prescribing antibiotics for soft tissue infections of the maxillofacial region caused by gram-negative bacteria. *The Medical and Ecological Problems*, 29(3), 43-48. <https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.3.06> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \*

- дизайн дослідження, ідентифікація та визначення чутливості бактерій до антибіотиків, створення кумулятивних антибіотикограм, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дисертації:**

29. Лобань, Г. А., Фаустова, М. О., Ананьєва, М. М., & Чумак, Ю. В. (2021). Мікробіологічна діагностика інфекційно-запальних захворювань порожнини рота. У А. А. Котвіцька (Ред.), *Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин* (с. 89-90). Харків: НФаУ. (\* - пошук наукової літератури, участь у написанні тез).

30. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., Ананьєва, М. М., & Фаустова, М. О. (2021). Антистафілококова активність антисептичних препаратів, що застосовуються в оральній стоматології. У *Сучасні досягнення та перспективи розвитку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії* (с. 145-146). Полтава: ПДМУ. (\* - визначення активності антисептичних препаратів щодо стафілококів, участь у написанні тез).

31. Фаустова, М. О., Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., & Ананьєва, М. М. (2021). Вплив антисептиків на адгезивні властивості *Staphylococcus* spp. як збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки. У *Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині* (с. 25-26). Харків: НФаУ. (\* - визначення впливу антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів, участь у написанні тез).

32. Чумак, Ю. В., Фаустова, М. О., & Лобань, Г. А. (2022). Зміни адгезивних властивостей стрептококів під впливом антисептиків. У *Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини* (с. 108-110). Полтава: ПДМУ. (\* - визначення впливу антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів, участь у написанні тез).

33. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., & Фаустова, М. О. (2023). Вплив розчину декаметоксину на адгезивні властивості стрептококів виділених від хворих з інфекційно-запальним постекстракційним ускладненням. У *Досягнення експериментальної та клінічної медицини* (с. 60). Полтава: ПДМУ. (\* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення впливу антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів, участь у написанні тез).

34. Фаустова, М. О., Назарчук, О. А., Лобань, Г. А., Чумак, Ю. В., & Береза, Є. М. (2025). Чутливість генотипово та фенотипово мультирезистентних ESKAPE-патогенів до антисептиків. У *XVI з'їзд Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського* (с. 65). Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського (\* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, участь у написанні тез).

35. Фаустова, М. (2025). Роль кумулятивних антибіотикограм у практиці щелепно-лицевого хірурга на прикладі грампозитивних збудників інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації. У *Актуальні питання хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, присвячена пам'яті М. Б. Фабриканта* (с. 67-68). Полтава: ПДМУ.

36. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., & Фаустова, М. О. (2025). Вплив антисептиків на біоплівкоутворюючі властивості мікроорганізмів виділених у пацієнтів з інфекційно-запальними постекстракційними ускладненнями. У *Актуальні питання хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, присвячена пам'яті М.Б.Фабриканта* (с. 72-75). Полтава: ПДМУ. (\* - визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, участь у написанні тез).

### **Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

37. Ananieva, M., Faustova, M., Loban, G., & Chumak, Y. (2022). Сучасні підходи комітету EUCAST до визначення чутливості збудників одонтогенних

інфекцій до антибіотиків. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 22(1), 168-174. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.168> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - створення загальної концепції дослідження, пошук наукової літератури, участь у написанні статті).

38. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., Фаустова, М. О., Ананьєва, М. М., & Аветіков, Д. С. (2024). *Спосіб визначення чутливості Staphylococcus aureus до дії антисептиків* (Патент України № 155159). Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій. (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка способу).

39. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., Фаустова, М. О., Ананьєва, М. М., & Аветіков, Д. С. (2024). *Спосіб визначення чутливості Staphylococcus epidermidis до дії антисептиків* (Патент України № 155160). Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій. (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка способу).

40. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., Фаустова, М. О., & Аветіков, Д. С. (2025). *Спосіб оцінки антибактеріальних властивостей Kosciusia spp. до дії антисептиків* (Патент України № 159576). Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій. (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка способу).

41. Гаврильєв, И. М., Лобань, Г. А., Ананьєва, М. М., Чумак, Ю. В., & Фаустова, М. О. (2022). *Антимікробна дія йодоформу і хлоргексидину на музейні штами мікроорганізмів* (Реєстраційна картка технології № 0622U000024). (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка технології).

42. Гаврильєв, В. М., Лобань, Г. А., Ананьєва, М. М., Чумак, Ю. В., & Фаустова, М. О. (2022). *Технологія вивчення чутливості типових штамів та клінічних ізолятів staphylococcus spp. до декасану, хлоргексидину і йодоформу диско-*

*дифузійним методом eucast* (Реєстраційна картка технології № 0623U000075). (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка технології).

43. Лобань, Г. А., Ананьєва, М. М., Чумак. Ю. В., & Фаустова, М. О. (2022). *Технологія протимікробної дії декасану хлоргексидину та йодоформу на стандартні штами мікроорганізмів* (Реєстраційна картка технології № 0622U000025). (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка технології).

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	<b>26</b>
ВСТУП.....	<b>28</b>
РОЗДІЛ 1. МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	<b>41</b>
1.1 Мікробіологічні аспекти етіології інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки.....	<b>42</b>
1.2 Молекулярні основи антимікробної резистентності та проблема антибіотикорезистентності збудників у стоматології .....	<b>49</b>
1.3 Досвід застосування антисептиків у стоматології та їх ефективність за умов антибіотикорезистентності збудників .....	<b>59</b>
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	<b>69</b>
2.1. Загальна характеристика роботи.....	<b>69</b>
2.2. Характеристика об'єктів дослідження.....	<b>70</b>
2.3. Методи культивування та видова ідентифікація мікроорганізмів.	<b>72</b>
2.4. Вивчення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків.....	<b>76</b>
2.5. Вивчення чутливості мікроорганізмів до антисептиків та місцевих анестетиків.....	<b>78</b>
2.6. Визначення мультирезистентних штамів мікроорганізмів.....	<b>80</b>
2.7. Характеристика антисептичних препаратів та місцевих анестетиків, використаних у дослідженні.....	<b>81</b>
2.8. Методи статистичного аналізу результатів дослідження.....	<b>88</b>

РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОБІОТИ ВОГНИЩ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ.....	<b>92</b>
3.1. Якісна характеристика мікробіоти вогнищ інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки.....	<b>92</b>
3.2. Кількісна характеристика мікробіоти вогнищ інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки.....	<b>99</b>
РОЗДІЛ 4. МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЧУТЛИВОСТІ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ.....	<b>103</b>
4.1. Характеристика чутливості до антибіотиків домінуючих грампозитивних збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки та їх основних фенотипових резистотипів.....	<b>104</b>
4.2. Характеристика чутливості домінуючих грамнегативних збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки до антибіотиків та їх основних фенотипових резистотипів.....	<b>117</b>
4.3. Ретроспективний аналіз та прогнозування антимікробної резистентності домінуючих збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки.....	<b>127</b>
РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ЧУТЛИВОСТІ ДОМІНУЮЧИХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ ДО АНТИСЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ.....	<b>147</b>

5.1. Характеристика чутливості фенотипово мультирезистентних збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки до антисептичних засобів.....	<b>147</b>
5.2. Порівняльна характеристика чутливості генотипово та фенотипово мультирезистентних штамів мікроорганізмів до антисептичних засобів.....	<b>168</b>
РОЗДІЛ 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ЧУТЛИВОСТІ ДОМІНУЮЧИХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ ДО МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ ТА ЇХ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ З АНТИСЕПТИКАМИ.....	<b>194</b>
6.1. Чутливість домінуючих мультирезистентних збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки до місцевих анестетиків.....	<b>194</b>
6.2. Чутливість домінуючих мультирезистентних збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки до комбінованого впливу антисептиків та місцевих анестетиків.....	<b>202</b>
РОЗДІЛ 7. ОБҐРУНТУВАННЯ СТРАТЕГІЇ ПРОФІЛКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ В УМОВАХ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ.....	<b>220</b>
7.1. Розробка рекомендацій щодо профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки.....	<b>221</b>
7.2. Розробка кумулятивних антибіотикограм для домінуючих збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки.....	<b>227</b>

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	<b>240</b>
ВИСНОВКИ.....	<b>259</b>
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	<b>267</b>
СПИСОК ВИКОРИСТАНИЙ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	<b>270</b>
ДОДАТКИ.....	<b>339</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

- CDC – Центр з контролю і профілактики хвороб
- CoNS – коагулазонегативні стафілококи
- EUCAST – Європейський комітет тестування антимікробної чутливості
- GLASS - Глобальна система епіднадзора за резистентністю до антимікробних препаратів та її використанням
- Ig – десятковий логарифм
- MRSA - метицилінорезистентний *Staphylococcus aureus*
- PBP - пеніцилін-зв'язуючий білок
- AMP – антимікробна резистентність
- АРТК – артикаїну гідрохлорид
- БЛРС - β-лактамази розширеного спектру
- ВНМУ – Вінницький національний медичний університет
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ГП – Глобальний план дій
- ДДМ – диско-дифузійний метод
- ДКМ – декаметоксин
- ІАА – індекс активності антисептика
- ІААнес – індекс активності анестетика
- ІЗЗ - інфекційно-запальні захворювання
- КП – комунальне підприємство
- КУО – колонієутворюючі одиниці
- ЛДК – лідокаїну гідрохлорид
- МА – місцевий анестетик
- МБЦК – мінімальна бактерицидна концентрація
- МІК – мінімальна інгібуюча концентрація
- млрд. - мільярд

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

МПА – м'ясо-пептонний агар

МПК – мепівакаїну гідрохлорид

МРМС - мірамістин

МРТ - мультирезистентний

НФГНБ – неферментуючі грамнегативні бактерії

ПАР – поверхнево-активні речовини

ПДМУ – Полтавський державний медичний університет

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ФПК - фракційний індекс інгібуючих концентрацій

ХГ – хлоргексидину біглюконат

ЧАС – четвертинні амонієві сполуки

ЩЛД – щелепно-лицева ділянка

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження та її актуальність.** За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) захворювання порожнини рота уражають більше 3,5 млрд. людей у світі, оціночна глобальна поширеність яких складає 45% і значно перевищує розповсюдження інших хвороб як інфекційного, так і неінфекційного генезу [1, 2]. Загалом кількість випадків захворювань ротової порожнини на 1 млрд. перевищує кількість випадків ментальних розладів, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, хронічних респіраторних захворювань та раку разом узятих [2, 3]. Світові витрати на забезпечення здоров'я ротової порожнини сягають майже 400 млрд. доларів США, вказуючи на те, що це глобальна проблема громадського здоров'я з важкими соціальними та економічними наслідками [2, 4].

В свою чергу, інфекційно-запальні захворювання (ІЗЗ) м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) складають близько 20% випадків у структурі загальної хірургічної патології та входять до захворювань з високим (10-40%) рівнем летальності [2, 5, 6]. Відомо, що причиною ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД може бути низка неодонтогенних процесів, таких як фурункули, карбункули, запалення лімфатичних вузлів і слинних залоз та ін., а також ускладнень одонтогенної природи, які виникають шляхом розповсюдження мікроорганізмів через зруйновані тканини зуба чи крайовий пародонт у підлеглі тканини [5, 7, 8]. ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД характеризуються швидким агресивним перебігом на тлі різкого погіршення загального стану пацієнта, що несе потенційну загрозу життю, з подальшим поширенням запалення з однієї анатомічної ділянки до іншої [5, 9]. А комплекс таких унікальних анатомо-топографічних особливостей ЩЛД як розвинена сітка васкуляризації та наявність клітковинних просторів, що сполучаються між собою, сприяє швидкому розвитку небезпечних для життя ускладнень: контактного медіастеніту, тромбозу кавернозної пазухи, абсцесу головного мозку, ураження

ЛОР-органів, сепсису тощо [5, 10]. Тому, очевидно, що ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД вважають невідкладними хірургічними станами, які вимагають негайного комплексного підходу із залученням багатoproфільної команди спеціалістів: щелепно-лицевих та пластичних хірургів, оториноларингологів, анестезіологів, інфекціоністів та ін. Оскільки пацієнти потребують багатоетапних хірургічних втручань, не рідко - реанімаційних заходів та потужних комплексів системної антибіотикотерапії [11, 12, 13].

ВООЗ визначає стоматологів серед лідерів медичних фахівців за частотою призначення антибіотиків, яка складає близько 10% усіх призначень у світі [14, 15]. До того ж, цей показник демонструє тенденцію до збільшення. Адже, середня кількість призначень антибіотиків на 1000 пацієнтів з хірургічною патологією ЩЛД у США становить 940, достовірно збільшуючись протягом останніх 10 років [16]. При цьому, Всесвітня стоматологічна федерація FDI повідомляє, що застосування антибіотиків серед стоматологів в переважній більшості є надмірним і невиправданим [17]. Так, лише у США та Великій Британії у 80% випадків призначення антибіотиків для лікування гострих стоматологічних захворювань є нераціональним [17, 18, 19]. Така закономірність має системний глобальний характер, дещо варіюючи залежно від регіону чи країни, і потенційно тягне за собою низку негативних наслідків, в тому числі, розвиток антимікробної резистентності (АМР) [17, 20].

На сьогодні близько 5 млн смертей у світі пов'язані з АМР, з яких 1,3 млн. були безпосередньо викликані резистентними збудниками [21, 22]. За державними прогнозами Великої Британії кількість смертей, асоційованих з АМР, до 2050 року може сягнути 10 млн. осіб на рік [21, 23]. ВООЗ зазначає, що АМР не визнає кордонів і швидко шириться країнами, не залежно від рівнів розвитку та доходів, офіційно ставши пріоритетною глобальною загрозою громадському здоров'ю [22]. З метою своєчасного реагування на дану проблему шістдесят восьмою сесією Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я у 2015 році був затверджений Глобальний

план дій щодо боротьби з АМР (ГП) та Глобальна система епіднагляду за резистентністю до антимікробних препаратів та їх використанням (GLASS), які спрямовані на зниження рівня АМР шляхом мультидисциплінарного багатовекторного підходу. ГП визначає важливість обізнаності, розвитку епіднагляду і досліджень щодо АМР та адміністрування використання протимікробних препаратів, в той час як GLASS наголошує на вітальній необхідності регулярного моніторингу та оцінки поширення стійкості бактерій до антибіотиків [24, 25]. Вище зазначені документи створили рамку ключових дій, які стали підґрунтям для створення загальнонаціональних стратегій подолання АМР у світі.

В Україні був створений і затверджений Національний план дій щодо боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів у 2019 році та Державна стратегія боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів у 2024 році [26, 27]. Однак, наразі проблема антибіотикорезистентності у стоматології є недооціненою та маловивченою, що тягне за собою зниження ефективності лікування ІЗЗ ЩЛД. Однак, враховуючи необхідність частого призначення протимікробних препаратів стоматологами та тяжкість перебігу ІЗЗ ЩЛД, стає очевидним важливість своєчасного реагування на проблему АМР в стоматології шляхом розробки ефективної стратегії лікування та профілактики ІЗЗ ЩЛД з урахуванням антибіотикорезистентності збудників. Така стратегія могла б підвищити ефективність профілактики та лікування ІЗЗ ЩЛД і лягти в основу розробки сучасних протоколів та настанов для практикуючих лікарів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в межах комплексних науково-дослідних тем кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (ВНМУ) «Вивчення багатовекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину<sup>®</sup> та його лікарських форм» (0115U006000), «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) та кафедри мікробіології, вірусології та імунології Полтавського державного медичного університету (ПДМУ) «Вивчення ролі умовно-патогенних та патогенних інфекційних агентів з різною чутливістю до антимікробних препаратів у патології людини» (№ державної реєстрації 0123U102413; 2023-2027 рр.). Авторка є виконавцем фрагментів зазначених тем наукових досліджень.

**Мета дослідження** – підвищення ефективності профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканини щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників шляхом мікробіологічного обґрунтування нової стратегії застосування протимікробних засобів.

Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні **завдання дослідження**:

1. Встановити етіологічну структуру та провести моніторинг динаміки видового та кількісного складу мікробіоти ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД;
2. Вивчити чутливість до антибіотиків та встановити прогностичні показники чутливості до антибіотиків серед домінуючих умовно-патогенних клінічних ізолятів мікроорганізмів при ІЗЗ м'яких тканини ЩЛД;
3. Встановити основні фенотипові резистотипи домінуючих збудників, що викликають ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД;
4. Визначити чутливість домінуючих умовно-патогенних клінічних ізолятів мікроорганізмів при ІЗЗ м'яких тканини ЩЛД, що проявляють фенотипові ознаки множинної стійкості, до сучасних лікарських антисептичних засобів *in vitro*;
5. Встановити генетичні детермінанти антибіотикорезистентності та особливості чутливості домінуючих умовно-патогенних клінічних ізолятів

мікроорганізмів при ІЗЗ м'яких тканини ЩЛД, що проявляють генотипові ознаки множинної стійкості, до сучасних лікарських антисептичних засобів *in vitro*;

6. Дослідити взаємозв'язок між чутливістю домінуючих умовно-патогенних клінічних ізолятів мікроорганізмів при ІЗЗ м'яких тканини ЩЛД до антисептиків та їх фенотиповими і генотиповими ознаками резистентності до антибіотиків.

7. Визначити чутливість клінічних ізолятів домінуючих умовно-патогенних мікроорганізмів при ІЗЗ м'яких тканини ЩЛД, що проявляють генотипові ознаки множинної стійкості, до місцевих анестетиків та їх комбінованої дії з антисептиками *in vitro*;

8. Розробити та обґрунтувати нову стратегію профілактики та лікування ІЗЗ м'яких тканини ЩЛД в умовах антибіотикорезистентності збудників.

**Об'єкт дослідження:** інфекційно-запальні захворювання м'яких тканини щелепно-лицевої ділянки, антибіотикорезистентність мікроорганізмів, протимікробна дія антисептичних препаратів.

**Предмет дослідження:** етіологічна структура мікробіоти інфекційно-запальні захворювання м'яких тканини щелепно-лицевої ділянки, біологічні властивості клінічних штамів провідних мікробних збудників та їх чутливість до антимікробних засобів.

**Методи дослідження:** інформаційно-аналітичний – для систематизації та узагальнення літературних даних щодо мікробіологічних аспектів розвитку, профілактики, лікування ІЗЗ м'яких тканини ЩЛД та узагальнення і аналізу даних власного дослідження; мікробіологічні (мікроскопія, культивування, ідентифікація штамів мікроорганізмів; вивчення протимікробних властивостей антибіотиків, антисептиків, місцевих анестетиків), молекулярно-генетичний – дослідження генетичних детермінант, відповідальних за експресію біологічних властивостей клінічних ізолятів мікроорганізмів; біохімічні – для визначення

біохімічних властивостей мікроорганізмів; статистичний аналіз – для обґрунтованої інтерпретації результатів та встановлення їх значущості .

**Наукова новизна отриманих результатів.** Авторкою дисертаційної роботи вперше проведене комплексне мікробіологічне дослідження ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, що об'єднує фенотипові та генотипові підходи до вивчення антибіотикорезистентності збудників відповідного біотопу.

В результаті дослідження отримані нові дані щодо етіологічної структури та кількісного складу мікробіоти ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД за результатами п'ятирічного періоду спостережень, що дозволило визначити основні епідеміологічні тенденції відмінностей мікробіоти флегмон та абсцесів одонтогенного і неодонтогенного походження. Вперше встановлене достовірно частіше виділення *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Kocuria* spp. та *Sphingomonas* spp. з вогнищ одонтогенних ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, а неферментуючі грамнегативні бактерії (НФГНБ) - лише у випадку неодонтогенних. Вперше виявлено статистично обґрунтовану відмінність якісного складу мікробіоти одонтогенних процесів, де *Staphylococcus* spp. та *Enterococcus* spp. були достовірно частіше збудниками флегмон, ніж абсцесів. Вперше отримані кількісні показники мікробіоти вогнищ ІЗЗ м'яких тканин, які довели вищу загальну мікробну заселеність при одонтогенній природі інфекції, порівняно з неодонтогеною.

В результаті дослідження отримані нові дані щодо варіабельної чутливості збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД до антибіотиків за останні п'ять років, що дозволило вперше провести якісний ретроспективний моніторинг зміни фенотипових профілів антибіотикочутливості бактерій у щелепно-лицевій патології. На основі ретельного аналізу закономірностей стійкості збудників до антибіотиків вперше визначені п'ять основних фенотипових резистотипів ізолятів *S. aureus*, чотири – представників *Enterococcus* spp. та *Acinetobacter* spp., три – коагулазонегативних стафілококів (CONS), по два – серед *Streptococcus* spp.,

*Kocuria* spp., *Pseudomona* spp., *Klebsiella* spp. і один резистотип *Sphingomonas* spp., що персистують у вогнищі ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД.

На основі ретроспективних даних чутливості до антибіотиків досліджуваних мікроорганізмів за останні п'ять років вперше проведено математичне прогнозування розвитку АМР серед домінуючих збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Вперше шляхом математичного аналізу встановлене імовірне збільшення протягом наступних п'яти років рівня АМР *S. aureus* в середньому на 25 %, *Enterococcus* spp. - на 15 % та *Streptococcus* spp. – на 19 %.

У роботі вперше охарактеризовані та представлені нові актуальні дані щодо резистомів представників провідних у розвитку ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД родин *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* та *Klebsiella*. Авторкою вперше досліджена та проведений порівняльний аналіз чутливості домінуючих збудників флегмон та абсцесів ЩЛД одонтогенного і неодонтогенного генезу, що проявляли фенотипові та генотипові ознаки мультирезистентності, до сучасних антисептичних препаратів. В результаті дослідження вперше доведено, що фенотипово та генотипово мультирезистентні (МРТ) грампозитивні збудник ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД проявляли подібну чутливість до антисептиків з достовірно кращим протимікробним ефектом декаметоксину (ДКМ) у порівнянні з хлоргекидином біглюконатом (ХГ) та мірамістином (МРМС). Вперше встановлено достовірно нижчу чутливість до ДКМ та ХГ фенотипово МРТ НФГНБ, у порівнянні з генотипового МРТ штамми, підтверджуючи ефективність антисептиків при профілактиці та лікуванні інфекцій, спричинених МРТ бактеріями. Більше того, в дисертаційній роботі вперше статистично доведено відсутність кореляційної залежності між чутливістю до антисептиків генотипово МРТ штамів *S. aureus*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. та кількістю наявних генів резистентності до антибіотиків. Серед генотипово МРТ штамів лише чутливість *Enterococcus* spp. до ДКМ та ХГ проявляла обернену залежність до складу їх резистомів. На противагу цьому, вперше встановлений прямий кореляційний

зв'язок між чутливістю до антисептиків та фенотиповими ознаками резистентності усіх досліджуваних збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД.

Вперше досліджено чутливість МРТ штамів мікроорганізмів, ізольованих при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, до місцевих анестетиків (МА). Отримано нові дані щодо найвищої протимікробної активності артикаїну проти МРТ штамів грампозитивних збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Для грамнегативних бактерій лідокаїн виявився найбільш ефективним, тоді як артикаїн і мепівакаїн поступалися. В ході роботи вперше досліджений поєднаний вплив антисептиків та МА на МРТ мікроорганізми, що розширює уявлення про альтернативні шляхи контролю мікробної стійкості у стоматологічній практиці. Вперше отримані дані, що комбінація ХГ з артикаїном сприяла зниженню мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) антисептика щодо більшості грампозитивних коків та характеризувалася адитивною дією, тоді як поєднання ХГ з лідокаїном було ефективним лише проти ентерококів. Додавання суббактеріостатичних концентрацій МА до ДКМ і МРМС у більшості випадків знижувало їх МІК та забезпечувало адитивний ефект. Водночас комбінування МА з ХГ не впливало на ефективність останнього щодо грамнегативних штамів, але поєднання МА з ДКМ або МРМС значуще підсилювало антимікробну дію проти *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp.

На основі отриманих результатів розроблена науково-обґрунтована стратегія профілактики та лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД в умовах антибіотикорезистентності збудників, спрямована на оптимізацію антибіотикотерапії, зменшення частоти нераціонального призначення протимікробних препаратів, застосування антисептичних препаратів та місцевих анестетиків. На основі експериментально підтверджених результатів вперше встановлено порядок застосування антисептиків для місцевої антимікробної терапії ран при лікуванні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД за спаданням їх протимікробної активності: ДКМ→МРМС→ХГ. Також вперше розроблено порядок застосування МА відповідно до їх протимікробної активності щодо грампозитивних збудників

ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД: артикаїн→лідокаїн→мепівакаїн, та грамнегативних бактерій: лідокаїн→артикаїн→мепівакаїн, при знеболенні в ході хірургічного лікування.

Отримані результати дали підґрунтя для створення нових актуальних кумулятивних антибіотикограм та розробки алгоритму застосування антибіотиків, при лікуванні та профілактиці ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД в умовах антибіотикорезистентності збудників, які можуть бути використані для формування нових клінічних протоколів. Враховуючи розподіл антибіотиків згідно класифікації AWaRe, вперше був означений порядок препаратів для емпіричного лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, спричинених грампозитивними мікроорганізмами,: гентаміцин/ кліндаміцин/бензилпеніцилін (група А) → ванкоміцин/норфлоксацин/азитроміцин/моксифлоксацин/klarитроміцин/еритроміцин/цефоксицин (група W) та грамнегативними бактеріями: (група А) амікацин/гентаміцин→ (група W) меропенем/іміпенем→ (група R) меропенем вербактам/іміпенем релабактам.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати мікробіологічних досліджень стали науковим обґрунтуванням стратегії профілактики та лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД в умовах антибіотикорезистентності збудників, яка може бути використана для розробки і впровадження нових терапевтичних підходів у щелепно-лицевій хірургії. Результати дослідження свідчать про високу ефективність застосування антисептиків при стоматологічних інфекціях, викликаних МРТ мікроорганізмами, а раціональний вибір МА та антибіотиків для емпіричної терапії дозволить оптимізувати традиційні підходи та підвищити ефективність профілактики та лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД.

Розроблено спосіб оцінки антибактеріальних властивостей *Kocuria* spp. до дії антисептиків (Пат. №158191, С12Q 1/00 G01N 1/28 G01N 33/15 № u202402049, заявл.18.04.2024, опубл. 08.01.2025, Бюл.№2), а також способи визначення

чутливості *S. aureus* та *S. epidermidis* до дії антисептиків (Пат. №155159, С12Q 1/00 С12N 1/20 (2006.01) С12R 1/445 (2006.01) G01N 1/28 (2006.01) G01N 33/00 № u 2023 02579, заявл. 29.05.2023, опубл. 24.01.2024, Бюл.№4; Пат. №155160, С12Q 1/04 (2006.01) С12R 1/45 (2006.01) G01N 1/28 (2006.01) G01N 33/00 № u 2023 02580, заявл. 29.05.2023, опубл. 24.01.2024, Бюл.№4). В ході дослідження вдосконалені технології визначення протимікробної дії антисептиків (декасану та хлоргексидину) щодо стандартних та клінічних штамів мікроорганізмів (Реєстраційна картка технології № 0622U000025, № Держреєстрації НДДКР: 0118U004456, 27.01.2022; Реєстраційна картка технології № 0622U000024, № Держреєстрації НДДКР: 0118U004456, 27.01.2022; Реєстраційна картка технології № 0623U000075, № Держреєстрації НДДКР: 0118U004456, 27.01.2022). Передача права на використання та впровадження технологій у лікувально-діагностичний процес були здійснені згідно двосторонніх договорів про трансфер технологій між ПДМУ та Комунальним підприємством (КП) «Полтавський обласний центр стоматології стоматологічна клінічна поліклініка» Полтавської обласної ради (договір №13 від 02.01.2023; договір №14 від 02.01.2023; договір №29 від 02.01.2023).

Отримані результати досліджень впроваджено в навчальний процес кафедри мікробіології, вірусології та імунології, кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ПДМУ МОЗ України; кафедри мікробіології, вірусології та імунології, кафедри щелепно-лицевої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України; кафедри мікробіології, кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, кафедри терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М.І. Пирогова МОЗ України; кафедри ортопедичної стоматології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України; кафедри мікробіології та вірусології, кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

Результати мікробіологічних досліджень та розроблена стратегія профілактики та лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД впроваджені в лікувальну роботу відділення щелепно-лицевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», відділення лікувально-хірургічної стоматології з підрозділом екстреної та невідкладної стоматологічної допомоги КП «Полтавський обласний центр стоматології стоматологічна клінічна поліклініка» Полтавської обласної ради, щелепно-лицеве відділення Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, Центр мікрохірургії вуха та сурдології Комунального підприємства «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» Рівненської обласної ради, відділення стоматології Клінічної лікарні «Феофанія».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантка самостійно визначила напрям наукового дослідження та сформувала ідею мікробіологічного обґрунтування стратегії профілактики та лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД в умовах антибіотикорезистентності збудників. За консультативної допомоги д.мед.н., професора О. Назарчука авторкою сформульовані мета, основні завдання та визначений дизайн дослідження. Здобувачка особисто здійснила інформаційно-патентний пошук та провела аналіз вітчизняних і зарубіжних літературних джерел за визначеною тематикою, що дозволило визначити невирішені на даний момент питання у галузі.

Дисертантка самостійно обрала методи досліджень, що дозволили виконати висунуті у роботі завдання та в повній мірі досягти поставленої мети. Забір клінічного матеріалу з вогнищ ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД був проведений у тісній співпраці здобувачки зі співробітниками кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ПДМУ (завідувач к.мед.н., доц. К. Локес). Авторка особисто проводила мікробіологічні дослідження з виділення та остаточної ідентифікації збудників за допомогою класичних та сучасних методів, самостійно визначила їх чутливість до антибіотиків, антисептиків та МА. Дисертанткою

власноруч досліджена чутливість до антисептиків та МА мікроорганізмів з визначеною первинною структурою нуклеотидних послідовностей повного генома у Військовому інституті досліджень ім. Волтера Ріда (США), які були отримані з музею живих культур кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова та люб'язно надані для досліджень завідувачем кафедри мікробіології д.мед.н., проф. В. Ковальчуком. А також, вивчена чутливість до антисептичних засобів штамів мікроорганізмів з музею живих культур кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, які були попередньо власне виділені від пацієнтів з інфекційними ускладненнями ЩЛД після поранень та пройшли остаточну ідентифікацію за допомогою MALDI-ToF (Bruker) на базі клінічної мікробіологічної лабораторії (Clinical Microbiology, Laboratory Medicine; Лунд, Швеція) у співпраці з професором Крістіаном Рісбеком (кафедри клінічної мікробіології, трансляційної медицини, медичного факультету Лундського університету; Мальме, Швеція).

Здобувачкою самостійно проведено математико-статистичну обробку даних та аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження, що дозволило сформулювати висновки та практичні рекомендації.

Дисертанткою підготовлені тексти наукових статей за темою дослідження одноосібно та у співавторстві, особистий внесок авторки у яких складає рівномірну частку науково-практичної участі з усіма співавторами і наводиться за текстом дисертації, реферату та списку наукових публікацій. Дисертаційна робота є завершеною самостійною працею здобувачки і не містить запозичених ідей, тверджень, розробок і результатів.

**Апробація результатів дослідження.** Основні наукові положення дисертаційної роботи та результати досліджень були оприлюднені та обговорені на науково-практичній міжнародній дистанційній конференції «Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин» (Харків, 2021); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку хірургічної

стоматології та щелепно-лицевої хірургії» (Полтава, 2021); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука - 2021» (Полтава, 2021); науково-практичній міжнародній дистанційній конференції «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» (Харків, 2021); науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 2022); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука - 2022» (Полтава, 2022); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» (Полтава, 2023); XVI з'їзді Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського (Тернопіль, 2025); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених з міжнародною участю «Актуальні питання хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, присвячена пам'яті М.Б. Фабриканта» (Полтава, 2025).

**Публікації.** Основні результати дисертаційної роботи висвітлені у 43 опублікованих наукових працях (4 – одноосібно), зокрема 29 статей: 2 – у фахових журналах України категорії А (Web of Science, Scopus), 15 – у фахових журналах України категорії Б, 12 – в іноземних фахових журналах, в т.ч. у журналах наукометричної бази Scopus – 11; 8 тез доповідей у матеріалах конференцій; 3 патенти на корисну модель та 3 реєстраційні картки технології.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота оформлена на 368 сторінках машинописного тексту, з яких 315 сторінок становить основна частина. Її структура включає анотацію, вступ, огляд літератури, розділ із описом матеріалів і методів дослідження, сім розділів результатів власних досліджень, а також аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Список використаної літератури налічує 472 позиції, серед яких 422 джерела подано латиницею, а 50 — кирилицею. Робота доповнена додатками, містить 31 таблицю та ілюстрована 73 рисунками.

**РОЗДІЛ 1**  
**МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ПРОФІЛАКТИКИ ТА**  
**ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ**  
**ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ**  
**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД залишаються однією з актуальних проблем у хірургічній стоматології через високу поширеність, тенденцію до імовірного ускладнення перебігу та навіть розвитку станів, що несуть загрозу життю хворого [28]. Переважна більшість запальних захворювань обличчя та шиї розвиваються за участі мікроорганізмів, найчастіше – представників нормобіоти ротової порожнини та шкірних покривів [28, 29]. Відповідно, мікроорганізми у вогнищі інфекції можна розглядати як чи не найголовнішу мішень та маркер ефективності етіотропного консервативного лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД [30, 31].

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває поглиблене вивчення мікробіологічних аспектів етіології ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, зокрема якісного та кількісного складу мікробіоти, біологічних властивостей збудників та їх чутливості до протимікробних засобів. Такий міждисциплінарний підхід є підґрунтям удосконалення профілактичних заходів, спрямованих на попередження розвитку та поширення інфекції, а також оптимізації лікувальних підходів із використанням доказово обґрунтованої антибактеріальної терапії.

Таким чином, дослідження мікробіологічних механізмів розвитку, профілактики та лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД має важливе теоретичне та практичне значення для підвищення ефективності стоматологічної допомоги, зниження частоти ускладнень і покращення прогнозу для пацієнтів.

У розділі представлений аналіз останніх літературних даних щодо спектру та властивостей мікробіоти за умов ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, а також мікробіологічних аспектів їх профілактики та лікування.

## **1.1. Мікробіологічні аспекти етіології інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки**

Висока поширеність ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД серед хворих обумовлена низкою факторів як з боку пацієнтів та лікарів, так, власне, і сукупністю соціально-економічних чинників. Закономірно, що зниження якості життя населення країни, погіршення харчування, зниження рівня матеріально-побутових умов призводить до погіршення гігієни порожнини рота, розвитку захворювань зубів та слизових оболонок, відсутності планової санації та несвоєчасного виявлення і лікування осередків хронічної інфекції [5, 32, 33]. В свою чергу, нераціональна терапія причинних зубів чи інших вогнищ інфекції з обмеженим використанням параклінічних методів діагностики та контролю періапикальних тканин під час ендодонтичного лікування, призначення медикаментозної терапії при необхідності хірургічного втручання або відтермінування його проведення є домінуючими факторами розвитку ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД [5, 32 - 34].

За даними літератури серед причин розвитку ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, що не пов'язані з дентальною інфекцією, виділяють сіалоденіти, лімфаденіти, синусити, фурункули, карбункули, ускладнення травматичних пошкоджень, нагноєння гематом тощо (рис. 1.1) [35, 36]. Так, нещодавні дослідження Д. Стебловського та співавторів показали, що абсцеси неодонтогенної природи у більше 60,0 % випадків пов'язані з фурункулами чи карбункулами обличчя та шиї, майже 10,0 % - з ускладненими переломами і травматичними пошкодженнями та у більше 5,0 % - з гнійними лімфаденітами. Поряд з цим, неодонтогенні флегмони частіше виникали як ускладнення лімфаденіту (40,0 %) та переломів та травматичних пошкоджень (20,0 %) [36].

Однак, інфекції одонтогенного генезу складають переважну більшість випадків ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, частота розвитку яких становить 54 - 95 % [35].

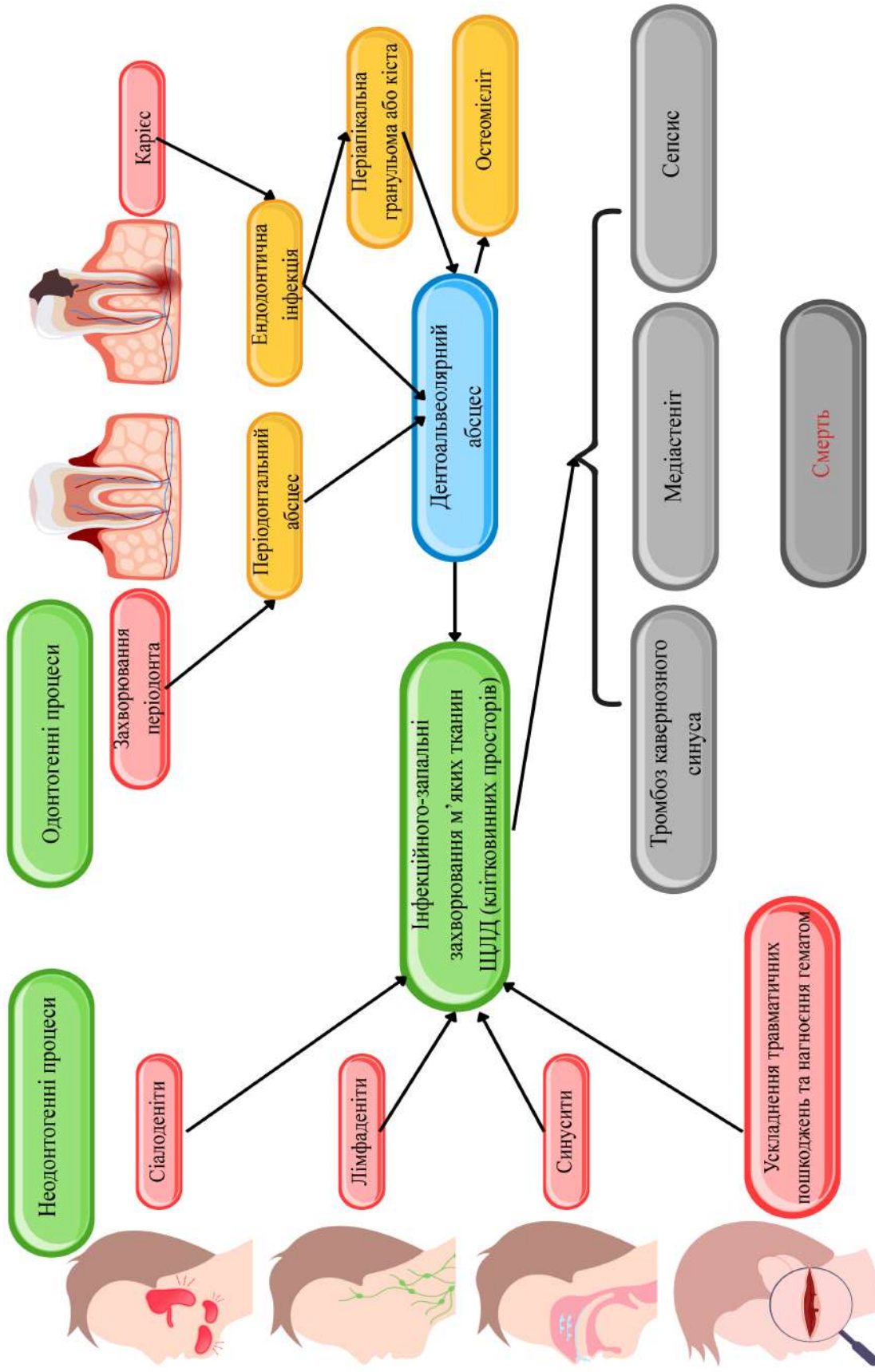


Рис. 1.1. Блок-схема взаємозв'язку ІЗЗ ЩДД (згідно даних літератури [35, 36, 37]). Створено за допомогою Canva.com

Відомо, що причиною одонтогенних запальних процесів ЩЛД може бути низка патологічних процесів у ротовій порожнині шляхом розповсюдження мікроорганізмів через зруйновані тканини зуба чи крайовий пародонт у підлеглі тканини, а також при хірургічних маніпуляціях та травмах (рис.1.1) [5, 9, 37].

Статистично одонтогенні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД частіше за все виникають внаслідок дисемінації патогенів некротизованої пульпи, періодонтальних кишень при пародонтиті чи перикорониті під час утрудненого прорізування ретинованих зубів [7, 38]. Раніше автори виділяли контактний шлях (за протяжністю) генералізації інфекції як основний при розвитку ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД з поширенням запалення із однієї анатомічної ділянки в іншу. При цьому шлях локального розповсюдження може бути спрогнозований в залежності від взаємного розташування точок прикріплення сусідніх м'язів і причинного зуба [5, 7]. Проте, на сьогоднішній день терміни розвитку даних захворювань вказують на превалювання лімфо-, гематогенного шляхів розповсюдження. При чому, ключову роль у цьому відіграє місцевий кровотік ЩЛД [9, 39, 40]. Адже рясне кровопостачання голови та шиї вирізняється розвинутою сіткою анастомозів, які потенційно відіграють роль у розповсюдженні інфекції [41]. При цьому складні анатомічні характеристики клітковинних просторів ЩЛД, пов'язаних один з одним, обумовлюють розвиток ускладнень, які загрожують життю пацієнта: контактний медіастеніт, тромбоз кавернозного синусу, абсцес головного мозку, сепсис та ін. [42 – 44].

Крім унікальних анатомо-топографічних особливостей ШЛД ключовим фактором розвитку одонтогенної гнійної інфекції м'яких тканин голови та шиї є патогенна та умовно-патогенна мікробіота ротової порожнини [29, 45]. За даними літератури порожнина рота – потужний біотоп, який заселяє близько 700 видів мікроорганізмів, що формують локальний нормомікробіоценоз і виконують низку важливих функцій [29, 37, 45]. Саме резидентна мікробіота забезпечує колонізаційну резистентність у ротовій порожнині, перешкоджаючи заселенню

слизових оболонок та твердих тканин зубів патогенною транзиторною флорою [46]. Проте, поряд з цим, за умов зниження як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету, представники нормобіоти можуть слугувати «резервуаром» одонтогенної інфекції, набуваючи при цьому патогенних властивостей [30].

У літературних джерелах останнім часом прослідковують зміни якісного складу мікробіоти ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД залежно від року публікації та методів мікробіологічних досліджень, використаних авторами [29, 37, 47 - 49]. Останнє десятиріччя визначали кількісне домінування *Staphylococcus* spp. у вогнищі запалення при флегмонах та абсцесах ЩЛД [50, 51]. Проте, з розширенням можливостей мікробіологічної діагностики все частіше вказують на роль НФГНБ та анаеробів у розвитку ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД з їх значущою пропорційною часткою від загальної кількості мікробіоти [37, 49, 52 - 54].

На сьогоднішній день за даними Urechescu H. (Румунія) та Jagadish Chandra, H. (Індія) частота виділення стафілококів як збудників одонтогенних запальних процесів не перевищує 30 %, при чому даний показник для *S. aureus* варіює в межах 10,0 – 15,0 % [54, 55]. Проте, непоодинокі зустрічаються результати досліджень, що засвідчують дещо вищу поширеність стафілококів при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Так, останні дані, отримані у двох незалежних дослідженнях в Україні вказують на частоту виділення *Staphylococcus* spp. від хворих з флегмонами та абсцесами ЩЛД 50,0 – 60,0 % [29, 30]. А Salleo E. та співавтори у своїй роботі зазначали, що цей показник може сягати 86,2 % [56]. Цікавим виявився факт, що, так звані, коагулазонегативні стафілококи, переважно *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), не поступаються золотистому стафілококу, частота виявлення яких у складі мікробіоти при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД складає щонайменше 10,0 % випадків [29, 30]. Відомо, що даний мікроорганізм є постійним представником нормобіоти шкіри та слизових оболонок. Саме здатність *S. epidermidis* до формування біоплівок на різних поверхнях у поєднанні з широким набуттям антибіотикорезистентності сприяє збільшенню його

ролі у розвитку інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин різних ділянок організму людини, в тому числі і ЩЛД [5, 57]. Варто зауважити, що саме гнійно-запальні захворювання ЩЛД стафілококової природи характеризуються найбільш агресивним перебігом з тенденцією до розвитку бактеріємії чи навіть сепсису [58, 59].

На сьогоднішній день думки вчених розділилися щодо домінуючої ролі певних збудників у розвитку ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Так, низка наукових публікацій засвідчує превалювання анаеробних мікроорганізмів, в той час як останні дослідження Urechescu H. та співавторів вказують, що близько 90,0 % мікробіоти ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД є аеробною [47, 52, 54, 55].

Нещодавні дослідження Meinen A. та групи німецьких вчених вказують на суттєве превалювання *Streptococcus* spp. в етіологічній структурі одонтогенних процесів. Автори зазначають, що стрептококи склали більше 33,0 % ізолятів, отриманих від хворих з інфекціями ЩЛД, при чому на альфа-гемолітичні види припадало близько 28,0 % випадків [60, 61]. Подібну тенденцію прослідковували у роботах інших дослідників, де частота виділення *Streptococcus* spp. коливалася в межах 15,0 - 50,0 % [52, 54, 61]. Таке домінування стрептококів, в першу чергу групи viridans, у розвитку ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД обумовлене їх чисельністю в складі нормобіоти ротової порожнини, та здатністю швидко змінювати біологічні властивості, викликаючи інфекційних процес [60 - 64].

За даними літератури грамнегативні факультативно-анаеробні палички виступають в якості збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД значно рідше, порівняно з грампозитивними коками [47, 55, 65]. Найчисленнішими серед них визначають представників родини *Enterobacteriaceae*. Згідно результатів досліджень різних авторів частота їх виділення за умов розвитку флегмон та абсцесів ЩЛД варіює в межах 7,0 – 34,0 % [54, 55, 66, 67]. У наукових роботах цілої низки авторів щодо вивчення мікробіоти інфекцій клітковинних просторів ЩЛД значне місце виділяють *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). За даними досліджень у Індії та

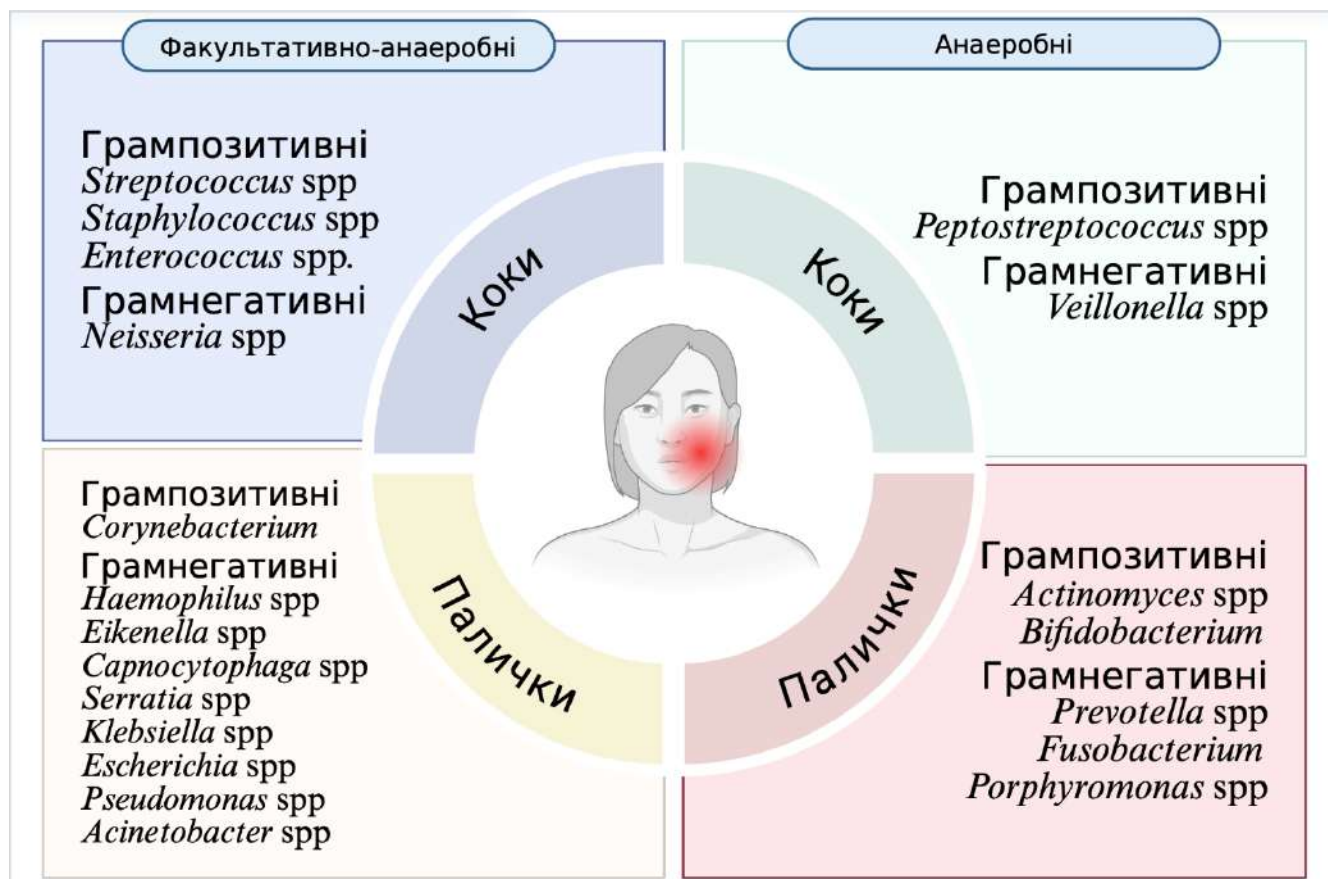
Кореї *K. pneumoniae* визначають як етіологічно значимий збудник при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД близько 14,0 % випадків [66, 68 - 70]. Як наголошують Shah A. та співавтори, що збудники цього виду відіграють особливо важливу роль саме при інфекціях одонтогенної природи через часту персистенцію у верхніх дихальних шляхах людини, частиною яких є ротова порожнина [68]. Значно рідше (~ 9,0 %) серед клебсієл від хворих з флегмонами та абсцесами ЩЛД також виділяють *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*), *Klebsiella pneumoniae* subsp. *ozaenae* (*K. ozaenae*) та *Klebsiella quasipneumoniae* subsp. *similipnearnoniae* (*K. similipnearnoniae*) [55, 69].

За даними літератури НФГНБ представлені у загальній структурі мікробіоти ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД переважно збудниками родів *Pseudomonas* та *Acinetobacter*. Ряд наукових публікацій свідчать про майже однакову частоту їх виділення від пацієнтів з інфекційними процесами клітковинних просторів ЩЛД, яка складає 2,5 – 6,0 % [54, 68, 69, 71]. На думку Graves D. T. та співавторів останнім часом псевдомонади та ацінетобактерії все частіше стали приймати участь у розвитку інфекційних процесів ЩЛД через загальні зміни мікробіоти людини, що пов'язані з низкою системних захворювань та глобальною тенденцією до зниженням популяційного імунітету [72].

Поряд з цим, нещодавні публікації дослідників Гіссенського університету ім. Юстуса Лібіха наголошують на суттєвому домінуванні анаеробних мікроорганізмів у складі мікробіоти гною при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, в той час як представники роду *Streptococcus* зустрічаються лише в асоціації, відіграючи допоміжну роль. Серед анаеробних бактерій, що відіграють ключову роль у розвитку одонтогенних інфекційних захворювань, за даними Böttger S. та співавторів найчастіше за допомогою молекулярно-генетичних методів від пацієнтів з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД виділяють представників родів *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* та *Parvimonas* [73]. Варто зауважити, що даний колектив науковців провів аналогічні дослідження з використанням класичного бактеріологічного методу, виявивши в переважній більшості ізоляти *Streptococcus* spp. та *Staphylococcus* spp. Це

підтверджувало той факт, що відмінність результатів досліджень мікробіоти ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД різних груп вчених полягала, в першу чергу, у застосуванні різних мікробіологічних методів [74]. Схожі результати були представлені попередньо Kouassi Y. M. та співавторами, які вказували, що анаеробні збудники склали близько 62,0 % мікробіоти флегмон та абсцесів ЩЛД, при чому більше половини з них (55,0 %) - представлені ізолятами роду *Prevotella*. Поряд з цим, 30,0 % факультативно анаеробної флори становили альфа-гемолітичні стрептококи [47].

Аналізуючи дані досліджень останніх років, можна зробити висновок, що, мікробіота ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД є полімікробною і представлена як факультативно анаеробними, так і анаеробні мікроорганізми, загалом відображуючи мікробіоту ротової порожнини хворого (рис.1.2) [73].



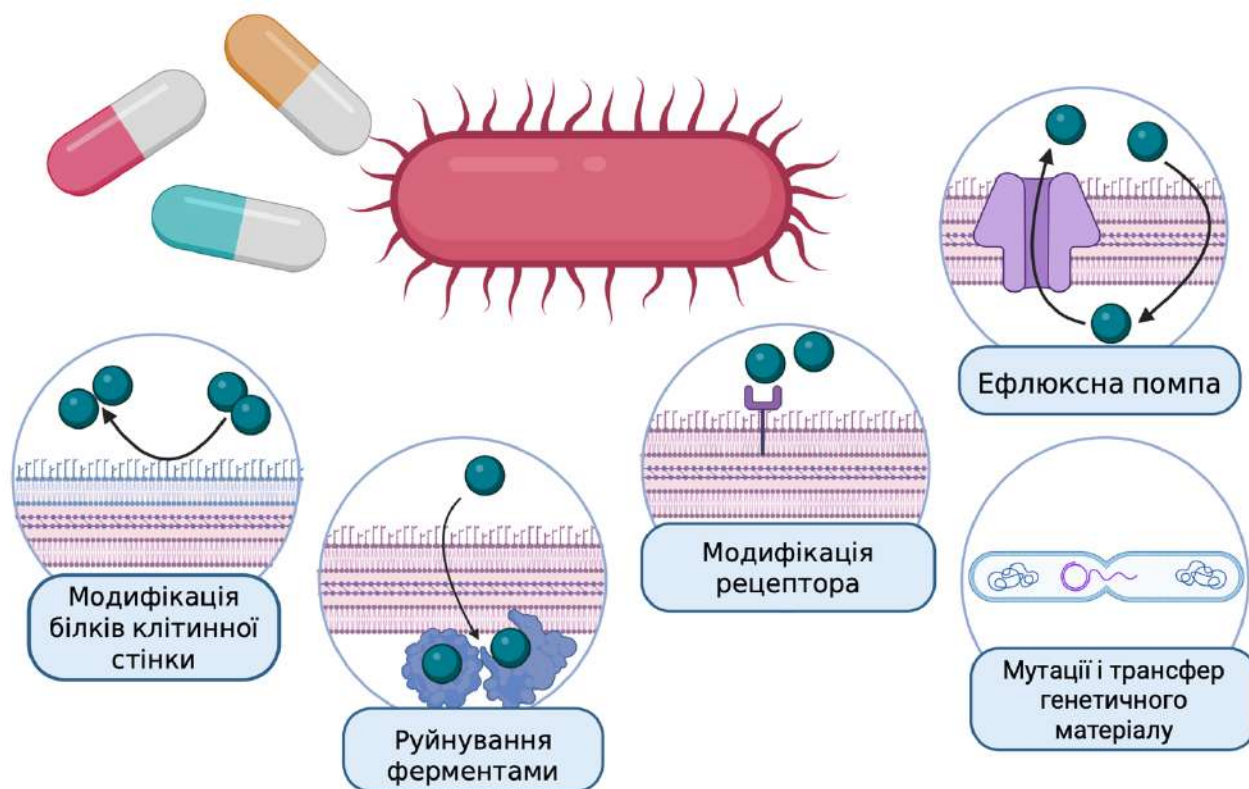
**Рис.1.2.** Блок-схема домінуючих збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД (за даними літератури [47, 55, 65, 68 - 70]). Створено за допомогою BioRender.com

Однак, з використанням полімеразної ланцюгової реакції та ідентифікації мікроорганізмів за 16s rRNA стало можливим визначення варіабельності багатьох збудників з точністю до 99%. Дослідження, які базувалися на визначенні клонів за 16s rRNA серед ротової мікробіоти, встановили, що близько 50 % мікроорганізмів є такими, що не культивуються. Це дало привід припускати участь бактерій, які не піддаються культивуванню, у розвитку ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, їх прогресуванні та невдачах при лікуванні за стандартними протоколами [75].

## **1.2. Молекулярні основи антимікробної резистентності та проблема антибіотикорезистентності збудників у стоматології**

Перші згадки щодо антибіотикорезистентності ентеробактерій з'явилися у науковій літературі у 50-х роках ХХ сторіччя. Проте, людству знадобилося щонайменше 50 років для усвідомлення значущості цього явища, що наростає [76]. У зв'язку з надмірним чи нераціональним використанням протимікробних препаратів та відсутністю нових антибіотиків останні десятиліття рівень АМР у світі швидко збільшується, ставши однією з наймасштабніших проблем ХХІ сторіччя [22, 76, 77]. Прогнозовано, без негайно якісного управління АМР, смертність від стійких до антибіотиків збудників до 2050 р. може сягнути 10 млн. осіб на рік [77, 78]. Однак, не дивлячись на глобальний інтерес медичної спільноти дана проблема залишається дуже недооціненою в стоматології. Адже, У Великій Британії та США близько 80,0 % призначень антибіотиків стоматологами не відповідають національним рекомендаціям, а 12-28,0 % із них є невиправданими [79, 80]. За даними І. Мазур та співавторів близько 20,0 % стоматологів в Україні призначають антибактеріальні препарати щонайменше одному пацієнту на день [81]. Ці дані підкреслюють нагальність цілеспрямованих дій для підвищення обізнаності лікарів щодо АМР та контролю за використанням антибіотиків у стоматології.

Розвиток АМР є мультивекторним процесом, в основі якого лежать молекулярні адаптації мікроорганізмів до дії протимікробних препаратів (рис. 1.3) [82, 83].



**Рис. 1.3.** Молекулярні механізми розвитку АМР (за даними літератури [82, 84, 93]). Створено за допомогою BioRender.com

Основний молекулярний механізм розвитку АМР полягає у синтезі ферментів, що деактивують антибіотики [82, 84]. Найпоширенішими серед них є  $\beta$  - лактамази, які гідролізують  $\beta$  - лактамне кільце пеніцилінів, цефалоспоринів, та карбапенемів [82, 85, 86]. За даними Naas T. та співавторів на сьогодні База даних  $\beta$  - лактамаз (Beta-Lactamase DataBase - BLDB), створена у 2017 р., містить більше 7200 описаних ферментів цього класу, продукція яких притаманна представникам щонайменше 600 родів бактерій, які підлягають культивуванню [86, 87]. В переважній більшості такий механізм АМР характерний для грамнегативних бактерій, проте нерідко зустрічається серед патогенних грампозитивних видів [88]. Так, в резистомі майже 70,0 % клінічно значимих *S. aureus* виявляють ген *blaZ*, який

відповідає за розвиток пеніциліназної стійкості та її швидку передачу не лише в межах виду чи роду, а загалом - серед усіх грамполозитивних коків [88, 89]. В свою чергу представники родини *Enterobacteriaceae*, особливо ешерихії та клебсієли, володіють  $\beta$  - лактамазами розширеного спектру (БЛРС) і карбапенемазами, такими як *bla*NDM, *bla*KPC, *bla*OXA, CTX-M та ін., що сприяють розвитку резистентності та обмежують використання цефалоспоринов третнього покоління, монобактамів і навіть певних комбінацій інгібіторів  $\beta$  - лактамаз (клавулонова кислота, сульбактам, тазобактам) [82, 90, 91]. У своїх дослідженнях Sharma В. К. та співавтори встановили, що поширеність БЛРС серед штамів *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., та *Acinetobacter* spp. становить більше 70,0 % [92].

Ще одним поширеним молекулярним механізмом, який сприяє розвитку АМР, є ефлюксні насоси (помпи). Вони беруть участь у модуляції quorum-sensing та міжклітинної комунікації, а також регуляції внутрішнього середовища бактеріальної клітини шляхом виведення іонів тяжких металів, токсичних речовин, факторів патогенності та ін. Ефлюксні помпи є трансмембранними білковими комплексами, які через екструзію антибіотика з бактерії сприяють зниженню внутрішньоклітинної концентрації останнього нижче терапевтичного рівня. Саме цей механізм досить часто відповідає за розвиток множинної стійкості до хіміотерапевтичних препаратів через можливість виводити широкий спектр різноманітних за структурою речовин [82, 93 - 95].

Варто зауважити, що мультирезистентність як грамнегативних, так і грамполозитивних мікроорганізмів в однаковій мірі реалізується за допомогою молекулярного механізму ефлюксних насосів. Наприклад, резистом *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) включає гени, що кодувають ефлюксні помпи множинної стійкості з надродини резистентності/модуляції/поділу клітин (RND), такі як MexXY, MexAB-OprM, MexCD-OprJ та MexEF-OprN [96, 97]. Серед них лише MexEF-OprN забезпечує резистентність до хлорамфеніколу, хінолонів, тетрациклінів та триметоприму, в той час як інші – до більше двадцяти антибіотиків

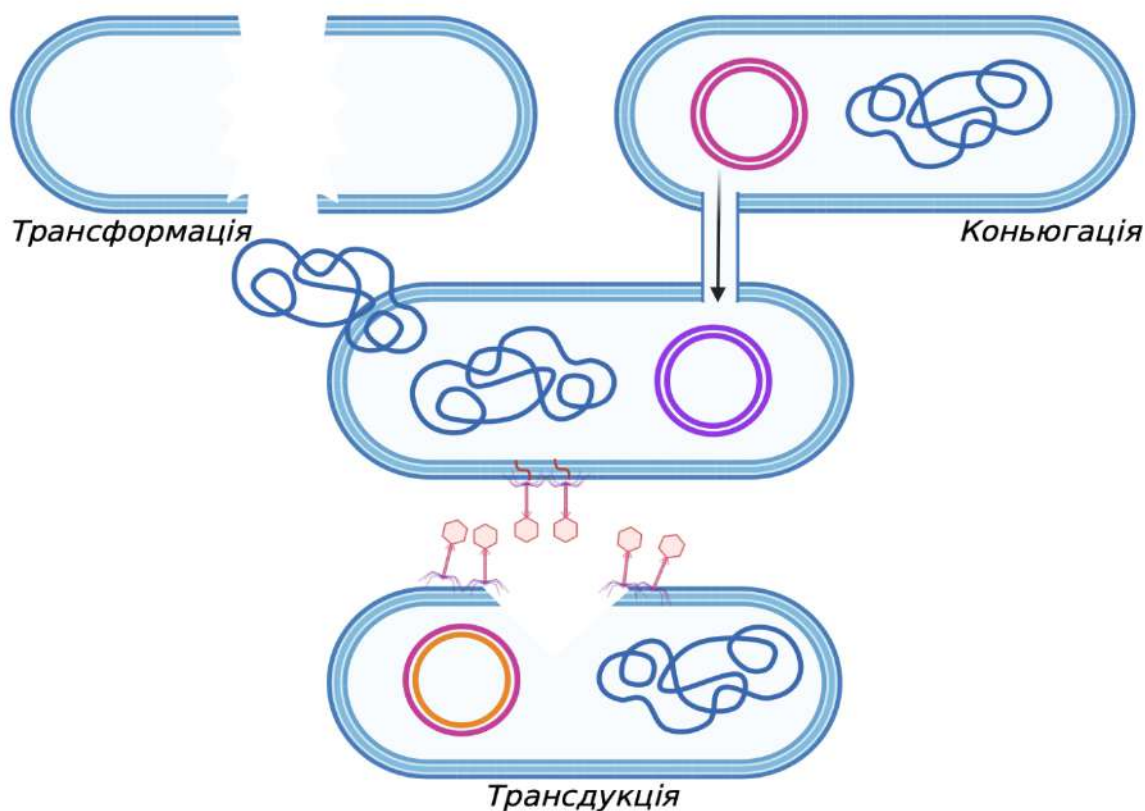
одночасно [96, 98, 99]. За даними літератури у штамів золотистого стафілококу виявляють набори генів, що забезпечують роботу ефлюксних pomp з усіх п'яти відомих надродин [100]. Найчисленнішими серед них є ефлюксні білки NorA, NorB, NorC, MdeA, SdrM, LmrS, QacA та QacB, що належать до надродини великих транспортерів (MFS) і сприяють розвитку резистентності *S. aureus* до переважної більшості антибіотиків, в тому числі метициліну [100 - 102].

Більше того, бактерії у процесі розвитку АМР можуть задіювати велику гетерогенну групу молекулярних механізмів, які реалізуються шляхом модифікації мішені для протимікробної речовини. Така модифікація полягає у структурних змінах білків клітинної стінки, рецепторів, ферментів, на які впливає антибіотик, знижуючи їх шанси на зв'язування [82, 103 - 105].

Таким чином через модифікацію природніх пеніцилін-зв'язуючих білків (РВР) відбувається розвиток β-лактамної резистентності у грампозитивних коків. Штами *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Micrococcus* spp. та ін. містять в складі своїх резистомів набори генів *mec* (*mecA-D*, *mecI*, *mecRI*), експресія яких перетворює РВР у РВР2'. Останні, володіючи транспептидажною активністю, знижують афінність β-лактамних антибіотиків [103, 106, 107]. Також із цим молекулярним механізмом пов'язують розвиток значущого поширення стійкості до ванкоміцину серед ентерококів. VanA оперон, замінюючи дипептид d-Ala-d-Ala у пептидогліканових попередниках на d-Ala-d-Lac, знижує можливість таргетування ванкоміцину майже у 1000 разів. Згідно нещодавніх досліджень Hammerum A. M. та співавторів vanA виявляють у близько 90,0 % клінічних ізолятів *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) [82, 108, 109]. Поряд з цим Abed W. H. встановив, що майже половина штамів *P. aeruginosa* є носіями *gyrA* гену, що модифікує структуру ДНК-гірази, визначаючи резистентність збудника до фторхінолонів [110].

Враховуючи можливі мутації бактеріальних клітин та їх здатність обмінюватися генетичним матеріалом, описані вище молекулярні механізми АМР частіше за все зустрічаються поєднано, доповнюючи один одного і забезпечуючи

множинну стійкість бактерій до антибіотиків [82, 111, 112]. На сьогодні доведено, що розповсюдження АМР серед бактерій відбувається шляхом горизонтального перенесення генів за допомогою трьох основних механізмів (рис. 1.4). Безперечно, кожен із них краще реалізується між близькоспорідненими мікроорганізмами, проте не виключає можливості обміну генетичним матеріалом між філогенетично віддаленими видами [111, 113, 114]. Нещодавно Haverkate M. R. та співавтори у своєму дослідженні встановили високу імовірність та швидкість передачі гену резистентності *OXA-48* від *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) до *Escherichia coli* (*E. coli*) шляхом кон'югації в умовах лікувального закладу [115].



**Рис. 1.4.** Молекулярні механізми поширення АМР (за даними літератури [82, 111, 113]). Створено за допомогою BioRender.com

Кон'югація – одна з найскладніших форм горизонтального перенесення генів у бактерій, в процесі якої задіяні мігруючі генетичні елементи, такі як кон'югативні плазміди та інтегративні кон'югативні елементи, в якості носіїв [116 - 118].

Плазмідиди вважають чи не найвагомішою рушійною силою розповсюдження АМР, оскільки за даними Pfeifer E. та ін. в них виявляють більше 20,0 % відомих на сьогодні генів резистентності. Так, передача генів, що відповідають за реалізацію усіх можливих молекулярних механізмів АМР може здійснюватися плазмідопосередковано. Переважна більшість БЛРС і карбапенемаз, аміноглікозид-модифуючих ферментів та компонентів ефлюксних pomp кодуються генами, які виявляють у плазмідах [114, 119 - 122]. Крім цього варто звернути увагу на, так звані, «стрибаючі гени», які переміщуються між мігруючими генетичними елементами та хромосомами в середині бактеріальної клітини завдяки транспозонам, забезпечуючи динамічність міграції вставок генетичних послідовностей, що відповідають за АМР [82, 123]. Важливу роль у плазмідопосередкованому переносі генів резистентності відіграють також інтегриони. Вони складаються з гену інтегрон-інтегрази (*intI1*), промоутера (Pc) та рекомбінантної (змінної) ділянки (*attI*), куди вбудовуються генні касети з генами антибіотикорезистентності для подальшого розповсюдження [123, 124].

За даними літератури трансформація і трансдукція є менш поширеними, у порівнянні з кон'югацією. Проте, останнім часом така думка піддається сумнівам і їх вивченню приділяють більше уваги [125, 126]. Так, Leclerc Q. J. та ін. довели, що в клінічних умовах штами золотистих стафілококів можуть отримувати гени резистентності до метициліну, еритроміцину та тетрацикліну протягом семи годин шляхом трансдукції за участі бактеріофагів [127]. Також дослідженнями Fišarová L. та співавторів встановлено, що майже половина клінічних штамів *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) проявляли ознаки інфікування бактеріофагами, здатними до трансдукції генів стійкості до стрептоміцину, тетрацикліну та хлорамфеніколу [128]. Крім цього, у дослідженнях *in vitro* у Японії змоделивали процес трансдукції генів *armA* (аміноглікозидна резистентність), *blaTEM-1* (β-лактамна резистентність), *tet(B)* (тетрациклінова резистентність) та *gyrA-81L*

(хінолонова резистеність) між *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), підтвердивши роль бактеріофагів у поширенні АМР [129].

На відміну від вище описаних методів горизонтального перенесення генів, трансформація на пряму залежить лише від бактерії-реципієнта. Адже, при трансформації відбувається поглинання бактеріальною клітиною із навколишнього середовища екзогенних ДНК з наступною їх інтеграцією у свою хромосому [130, 131]. На сьогодні вважають, що близько 15,0 % генів резистентності МРТ *A. baumannii* були отримані шляхом природньої трансформації [131]. Більше того, останнім часом з'явилися підтвердження розповсюдження генів резистентності, що відповідають за стійкість до деяких дезінфектантів, саме завдяки цьому процесу [132, 133].

Такий набір молекулярно-генетичних механізмів розвитку та поширення АМР підкреслює важливість та глибину проблеми, що невпинно поширюється у світі та потребує негайного багатовекторного підходу для вирішення у всіх галузях медицини, в тому числі стоматології.

Аналізуючи нещодавні дослідження, встановлено, що найшироковживаними антибіотиками у стоматологічній практиці є пеніцилін, амоксицилін, слідом за якими йдуть амоксицилін клавуонат, кліндаміцин, метронідазол та азитроміцин [134]. Однак, дані, отримані при під час досліджень Медичного університету штату Нью-Йорк, демонструють пристосування домінуючих збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД до даних антибіотиків. Близько 10% отриманих ними штамів *Staphylococcus* spp. демонстрували резистентність до кліндаміцину, оксациліну та пеніциліну. В свою чергу, деякі види стрептококів, виділених із вогнищ одонтогенних інфекцій були резистентними до кліндаміцину у 33,3 % випадків [135]. Ситуація у Європі загалом не відрізняється: німецькі вчені Гіссенського університету ім. Юстуса Лібіха майже повністю повторили результати американських дослідників. Встановлено, що стрептококи були резистентними до пеніциліну у 11 % та амоксициліну у 8 % випадків, при чому резистентність до

метронідазолу сягала 100 %. Однак, згідно досліджень німецьких вчених, стійкість представників роду *Staphylococcus* до кліндаміцину перевищувала 33 % [73]. Подібну тенденцію прослідковували словацькі вчені, встановивши найвищу резистентність стрептококів, виділених за умов ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, до кліндаміцину, метронідазолу та пеніциліну [136]. В результаті системного аналізу літературних джерел щодо мікробіоти одонтогенних інфекцій ЩЛД Ardila С. М. та співавтори встановили, що в переважній більшості стафілококи та стрептококи проявляли ознаки стійкості до ампіциліну, кліндаміцину, амоксициліну, метронідазолу та пеніциліну [71]. Більше того, нещодавні дослідження корейських вчених показали, що чутливість *Streptococcus* spp., отриманих від пацієнтів з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, до  $\beta$  - лактамних антибіотиків достовірно знизилася на 16 % протягом десяти років і була найнижчою у випадку з ампіциліном - 19,5 % [70]. В Україні дослідження Мочалова та ін. показали, що грампозитивні коки родів *Staphylococcus* та *Streptococcus*, які викликали абсцеси ЩЛД, володіли високим рівнем резистентності до тетрациклінів, макролідів та цефалоспоринів [67]. Такі дані вказують на необхідність негайно перегляду існуючих рекомендацій щодо антибіотикотерапії ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД відповідно до актуальних патернів чутливості домінуючих збудників.

Проблема збільшення резистентності *Enterococcus* spp. до антибіотиків і особливо - ванкоміцину на сьогодні має глобальний характер і набуває серйозного значення у хірургії, в тому числі щелепно-лищевої локалізації [137, 138]. Багатоцентрове дослідження вчених з Бразилії, Великобританії та Японії показало, що резистоми ізолятів *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), виділених при інфекціях ротової порожнини, включають достатньо велику кількість генів резистентності і не поступаються штамам, отриманим при загально-хірургічній патології [139]. За даними Parga A. та співавторів більше 40 % ентерококів, що виділяють із вогнищ одонтогенної інфекції, володіють генетично-детермінованою стійкістю до  $\beta$  - лактамів, тетрациклінів та ванкоміцину [140]. Варто зауважити, що Tomas M.E.

та ін. експериментально підтвердили набуття резистентності серед ентерококів, що колонізують ротову порожнину у нормі та за умов інфекційних захворювань, до ванкоміцину протягом двох тижнів [141]. Більше того, виявлено суттєве порушення колонізаційної резистентності слизових оболонок порожнини рота при пероральному застосуванні даного антибіотику. В свою чергу це сприяє розвитку інфекцій, викликаних штамами *Clostridium difficile* у 20-30 % пацієнтів у США, лікування яких включало ванкоміцин, метронідазол чи їх комбінацію [141, 142].

Грамнегативні палички, що належать до родів *Klebsiella*, *Pseudomonas* та *Acinetobacter*, викликають особливе занепокоєння у медичній спільноті через їх високий рівень резистентності до більшості хіміотерапевтичних препаратів [143, 144]. Згідно досліджень Ауобамі О. та співавторів загалом рівень карбапенемазної стійкості клебсієл та псевдомонад становить близько 35 %, в той час як серед ацінетобактерій – перевищує 70 % [145]. При дослідженні чутливості збудників абсцесів ЩЛД Kang S. H. та ін. виявили 92 % МРТ ізолятів *K. pneumoniae* [69]. Kwon G. B. показав, що чутливість клебсієл, виділених при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, до захищених пеніцилінів знизилася майже на 25 %, до цефалоспоринів – на 10-20 %, аміноглікозидів – на 20-30 % протягом останнього десятиріччя [70]. За даними літературних джерел НФГНБ, що викликали інфекції м'яких тканин ЩЛД, характеризувалися високим рівнем резистентності (60-100 %) до переважної більшості антибіотиків, за виключенням захищених карбапенемів та пеніцилінів [54, 66, 71].

Нещодавно «Frontiers in Microbiology» опублікував порівняння рівня резистентності мікроорганізмів, виділених з вогнищ ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД та від пацієнтів з загальною хірургічною патологією. Так, збудники ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД перевищують збудників інших нозологій у стійкості до макролідів, кліндаміцину та цефалоспоринів II покоління майже на 10%. Згідно представлених результатів, чутливість домінуючих мікроорганізмів за умов інфекційних одонтогенних захворювань до пеніцилінів, цефалоспоринів III покоління та

фторхінолонів залишається нижчою, порівнянні з рівнем чутливості патогенів у загальній хірургії. Однак, група вчених, що прийняла участь у цьому дослідженні, наголошує на невтішних трендах: хоча на сьогодні резистентність мікробіоти ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД до певних груп антибіотиків залишається нижчою, проте швидкість її розвитку вказує на можливі зміни у найближчому майбутньому [60].

Поряд з цим, як показує досвід інших країн, під час активних військових дій відбуваються суттєві негативні зміни закономірностей антибіотикочутливості серед клінічно-значимих патогенів з виникненням нових патернів мультирезистентності [146, 147]. Пораненим надається медична допомога від зони бойових дій, тимчасових евакуаційних ешелонів до кінцевого рівня спеціалізованої медичної допомоги, найчастіше із застосуванням антибіотиків без попереднього тестування. Крім того, під час евакуації колонізація мікроорганізмами, стійкими до антибіотиків, зростає в міру проходження через різні рівні евакуаційного ланцюга. Це особливо стосується МРТ грамнегативних бактерій, колонізація яких, ймовірно, є результатом внутрішньолікарняної інфекції в медичних закладах вздовж шляху евакуації [148, 149]. Виникає так зване замкнене коло: емпіричне застосування антибіотиків широкого спектру дії під час транспортування до спеціалізованих медичних закладів рятує життя поранених сьогодні, але робить мікроорганізми повністю стійкими під час подальшого лікування. В цьому контексті очевидним є факт обтяження ситуації щодо розвитку інфекцій, викликаних МРТ збудниками, в Україні від початку повномасштабного вторгнення [148]. Під час аналізу фенотипових профілів та вивчення молекулярних механізмів антибіотикорезистентних бактерій, виділених з інфікованих ран поранених українських військових, в резистомах *A. baumannii*, *P. aeruginosa* та *K. pneumoniae* було виявлено гени, що кодують карбапенемази кількох класів одночасно. Таким чином, було встановлено, що з початку повномасштабної війни в Україні мультирезистентність ізолятів *A. baumannii* та *K. pneumoniae* досягла 75,0% та 80,0% відповідно [150 - 152]. Водночас для українців характерна висока частота

виявлення бактерій, що продукують бета-лактамазу. Частка виділення МРТ *Staphylococcus* spp. становить близько 35,0% як серед дорослих осіб, так і серед дитячого населення [153, 154]. Мультилокусне послідовне типування виявило вражаючу схожість між ізолятами, виділеними в географічно віддалених лікувальних закладах. Цей тривожний факт свідчить про те, що такі стійкі до антибіотиків бактерії можуть поширюватися та закріплюватися у великій кількості лікарень, включаючи військові шпиталі, далеко за межами України [150].

З вище викладеного випливає, що останнім часом спостерігають стрімке набуття стійкості збудників при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД до різних груп антибіотиків, що призводить до неефективності їх лікування та спонукає до перегляду існуючих протоколів та схем лікування у хірургічній стоматології.

### **1.3. Досвід застосування антисептиків у стоматології та їх ефективність за умов антибіотикорезистентності збудників**

На тлі надмірного і не завжди раціонального використання антибіотиків і, як наслідок, глобального поширення АМР місцеве застосування антисептиків все частіше розглядають як перспективний напрямок профілактики та лікування інфекційних захворювань шкіри та м'яких тканин [155 - 157]. Згідно літературних даних на тлі пандемії коронавірусної хвороби та широкого застосування у різних галузях медицини попит на антисептики у всьому світі з 2019 р. зріс майже вдвічі. На сьогодні ринок антисептиків в Україні перевищує 4000 тонн, при чому близько 75 % припадає на внутрішнє виробництво [158]. Адже антисептики володіють цілим рядом переваг порівняно з хіміотерапевтичними препаратами. В першу чергу у клінічній практиці важливим є їх місцеве застосування, що дозволяє знищувати мікроорганізми безпосередньо у вогнищі інфекції та перешкоджає проникненню збудників у кровотік та лімфатичне русло. Антисептики володіють високою протимікробною ефективністю при низьких терапевтичних дозах і, на відміну від

антибіотиків, позбавлені вибіркості специфічної дії на певні групи чи види мікроорганізмів. Більше того, бактерії виявляють чутливість до антисептичних препаратів не залежно від фази клітинного циклу і навіть здатні втрачати свої вірулентні властивості. Так, Vargas-Cuebas G. G. та співавтори встановили зниження здатності ізолятів *P. aeruginosa* до пігментоутворення та формування капсули при контакті з антисептиками у субінгібуючих концентраціях. Також відомо, що антисептики можуть проявляти вищу ефективність, порівняно з антибіотиками, щодо бактерій у складі біоплівки, при цьому значно рідше спричиняючи формування резистентності [159 - 164]. Як зазначає у своїй роботі Воусе J. M., при взаємодії з антисептиками у бактерій частіше не розвивається повна резистентність, а дещо збільшується мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) препарату, що радше підпадає під визначення «толерантність» [165]. Так, у ВНМУ ім. М. І. Пирогова були проведені дослідження динаміки формування стійкості еталонних штамів бактерій до антисептиків, які показали, що їх МІК щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів починали поступово збільшуватися лише після 10 пасажів на м'ясо-пептонному більйоні (МПБ). При цьому, навіть після 50 регулярних пересівів бактерії зберігали чутливість до тестованих антисептиків, хоч і в меншій мірі [166, 167].

Враховуючи той факт, що значна частина захворювань ротової порожнини та ЩЛД мають інфекційну природу і в переважній більшості є бляшко-асоційованими, локальне знищення мікроорганізмів у вогнищі запалення є важливою складовою комплексного лікування, що обумовлює важливість використання антисептиків у стоматології [168 - 170]. Антисептики знайшли широке застосування у загальній системі заходів гігієни порожнини рота, боротьбі із зубним нальотом, при лікуванні карієсу, гінгівіту, захворювань пародонту, ускладнень одонтоімплантації, а також для іригації корневих каналів при ендодонтичних маніпуляціях та під час проведення хірургічних втручань ЩЛД і пов'язаних з ними ускладнень [169, 171 - 175].

Серед галогенів та галогенумісних сполук в стоматології найчастіше застосовують спиртовий розчин йоду, йодинол, йоддицерин, повідон йод, йодоформ, хлорамін Б. Препарати йоду та хлору здатні заміщувати атоми Водню в аміногрупах білкових молекул, спричиняючи деструктивний ефект за рахунок денатурації. Таким чином реалізується потужний протибактеріальний, противірусний та противірусний ефекти галогенумісних антисептиків [176, 177]. Водні та спиртові розчини йоду широко використовують для обробки операційного поля, то в тому числі в щелепно-лицевій хірургії, а у поєднанні з полімерними сполуками (полівініловий спирт, повідон) за рахунок поступового вивільнення йоду – для лікування захворювань пародонту, захворювань слизових оболонок порожнини рота та червоної облямівки губ, одонтогенних інфекцій, альвеолітів та опіків різної локалізації [176, 178 - 183]. Однак, не дивлячись на широкий спектр протимікробної дії, на сьогодні відомо про значний ризик розвитку побічних ефектів препаратів йоду, що суттєво обмежує їх застосування. Так, системний аналіз наукових публікацій, проведений Kennedy H., виявив близько 200 робіт щодо подразнення шкіри та слизових оболонок з розвитком дерматитів різної тяжкості та навіть опіків при застосуванні повідон йоду [184]. Більше того, літературні дані вказують на імовірність розвитку системних реакцій на йодоумісні препарати, таких як гіперчутливість, йодизм, гіпертиреоз та ін., особливо у дітей, вагітних жінок та осіб із хворобами нирок і щитоподібної залози [185 - 189].

*Окисники*, до яких належать перекис водню та перманганат калію, порушують окисно-відновні процеси мікроорганізмів, спричиняючи їх гибель [176, 177, 190]. Молекулярний механізм протимікробної дії перекису водню полягає в утворенні молекулярного кисню при взаємодії з каталазою в тканинах. Проте, молекулярний кисень володіє слабо вираженими антимікробними властивостями і забезпечує переважно механічне очищення рани за рахунок утворення піни [176, 177, 191]. На противагу цьому, перманганат калію у тканинах короткочасно виділяє атомарний кисень, який має значно сильнішу протимікробну активність, порівняно з

молекулярним, а діоксид марганцю забезпечує додатковий припікаючий ефект [176, 192]. Перекис водню входить до складу більшості систем відбілювання зубів, проте через процеси окиснення може спричиняти депротейнізацію та демінералізацію емалі [193]. Його застосовують для промивання корневих каналів та пародонтальних кишень, полоскань ротової порожнини, однак через ризик розвитку емболії та цитотоксичність не використовують для обробки глибоких ран [176, 194, 195]. В свою чергу, застосування перманганату калію в Україні є обмеженим через цілий ряд недоліків (системна токсичність, зміна кольору шкіри чи слизової, подразнення та опіки), а також у зв'язку з можливістю його використання для створення наркотичних та вибухонебезпечних речовин [196 - 198].

*Сполуки важких металів* за рахунок своєї протимікробної активності, в'язучого та припікаючого ефектів достатньо широко використовують у різних галузях медицини, в тому числі стоматології, особливо останнім часом у вигляді наночастинок. Молекулярний механізм бактерицидної дії сполук важких металів полягає у формуванні альбумінатів при взаємодії з білками бактеріальної клітини і залежить від ступеню їх дисоціації та концентрації іонів металу [176, 199 - 202]. Солі срібла можуть застосовувати у клінічній практиці для дезінфекції корневих каналів, імпрегнації каріозних порожнин, припікання афт та інших елементів ураження слизової оболонки, а також лікування гнійно-запальних процесів ротової порожнини та ЩЛД [176, 203, 204]. Останнім часом з'явилася велика доказова наукова база ефективності застосування срібла у вигляді наночастинок щодо різних інфекційних агентів, у тому числі бактерій з ознаками мультирезистентності [202, 205 - 207]. Серед важких металів, крім срібла, в якості антисептиків використовують сполуки ртуті, вісмуту, цинку та ін. Однак, через ризик формування металорезистентності серед бактерій, низьку селективність дії, інактивацію в присутності гною чи крові, а також імовірність системної дії на макроорганізм (кумуляція, нейро-, нефро-, гепатотоксичність, алергічні реакції

тощо) сполуки важких металів не є частими препаратами вибору у стоматологічній практиці [208 - 213].

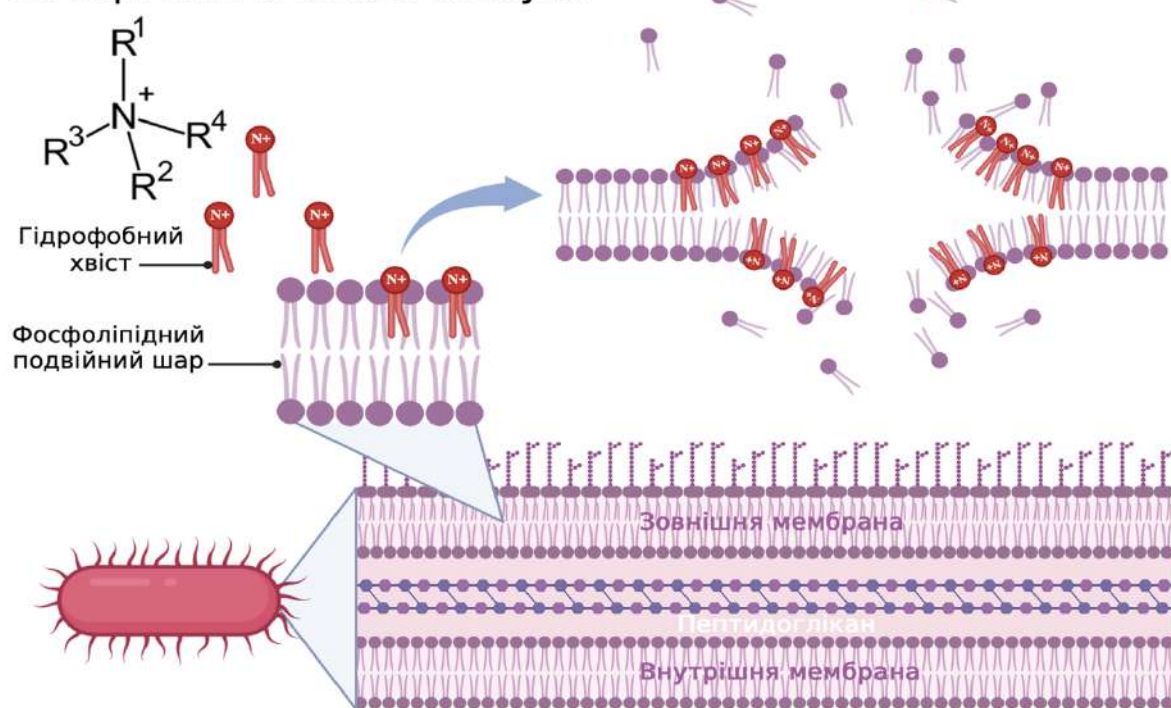
*Антисептики з груп фенолів та формальдегідів* спричиняють денатурацію білків мікроорганізмів, що забезпечує їх достатньо виражену бактерицидну дію. Однак, через подразнюючий та муміфікуючий ефект вони не знайшли широкого застосування для лікування інфекційно-запальних захворювань слизових оболонок та клітковинних просторів ротової порожнини і ЩЛД. Показання до використання фенолів та формальдегідів у стоматології зазвичай обмежуються ендодонтичним лікуванням зубів [176, 214].

*Похідні нітрофурану* – особлива група протимікробних засобів, які використовують як антисептики та хіміотерапевтичні препарати. Для них характерна висока активність щодо бактерій, грибів та найпростіших у зв'язку з відновленням нітро групи у аміногрупу, що порушує синтез білка, окисно-відновні процеси та клітинне дихання збудників. Як антисептик серед препаратів цієї групи найчастіше використовують фурацилін, який у стоматологічній практиці призначають для ірригацій пародонтальних кишень, полоскань ротової порожнини при гінгівітах та стоматитах, а також для промивань та локальної обробки опіків чи інфікованих ран [176, 215, 216]. Варто зауважити, що за останніми даними літератури похідні нітрофурану крім антибактеріального ефекту позитивно впливають на процес загоєння ран [217, 218]. Хоча, Najská M. та співавтори встановили, що препарати групи похідних нітрофурану при топічному застосуванні чинять цитотоксичну дію на дермальні фібробласти, що ставить під сумнів їх ранозагоювальний ефект [219]. Поряд з цим, значна частина публікацій вказують на розвиток алергічного контактного дерматиту при застосуванні фурациліну [220 - 222].

*Катіонні поверхнево-активні речовини (ПАР)* або детергенти включають синтетичні сполуки з вираженою поверхневою активністю, миючими, емульгуючими та протимікробними властивостями. За хімічною природою

переважна більшість антисептиків цієї групи належить до четвертинних амонієвих сполук (ЧАС), у яких атом азоту має чотири органічні замісники та постійний позитивний заряд [176, 223 - 225]. Наразі розглядають два основних молекулярних механізми їх бактерицидної дії: для грампозитивних бактерій - *механізм іонного обміну* та для грамнегативних видів - *ефект фософоліпідної губки*. Механізм іонного обміну полягає у витісненні позитивно зарядженою частиною ЧАС стабілізуючих рухомих катіонів кальцію та магнію із зовнішньої мембрани бактеріальної клітини при їх взаємодії. В той час як при ефекті фософоліпідної губки позитивно заряджена ЧАС створює сильне електронне поле, яке забезпечує поверхневу адгезію негативно зарядженої бактеріальної клітини з подальшим електростатичним видаленням фосфоліпідів із клітинних мембран. В обох випадках це призводить до пермеабілізації бактеріальних мембран та гибелі клітин від осмотичного лізису (рис. 1.5) [225, 226].

#### Четвертинні амонієві сполуки



**Рис. 1.5.** Молекулярний механізм антибактеріальної дії четвертинних амонієвих сполук (за даними літератури [223, 225]). Створено за допомогою BioRender.com

На сьогоднішній день ХГ є найшироковживаним антисептиком, який визначають як «золотий стандарт» і препарат вибору у стоматології [172, 227, 228]. За даними І. Мазур та співавторів в Україні стоматологи застосовують ХГ для місцевого лікування ІЗЗ порожнини рота та ЩЛД у близько 83 % випадків. При цьому майже 60 % пацієнтів самостійно обирають даний антисептик для використання в порожнині рота в домашніх умовах [81]. ХГ є препаратом вибору при гігієнічних полосканнях ротової порожнини, лікуванні карієсу та його ускладнень, обробці кореневих каналів та промиванні пародонтальних кишень тощо. Крім цього, даний антисептик активно застосовують при у хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії на передопераційному етапі, при антисептичній обробці, промиванні операційних ран в ході втручання та у післяопераційному періоді [227, 229 - 234]. За даними літератури ХГ володіє широким спектром протимікробної активності, який включає грампозитивні та грамнегативні бактерії, віруси, гриби та найпростіші [235 - 237]. При цьому, Mougeot J. C. та ін. встановили, що рутинне застосування антисептика протягом 72 годин достовірно не впливає на мікробіом людини [238].

Однак, не дивлячись на суттєвий позитивний досвід застосування ХГ у різних галузях медицини, останнім часом з'являється все більше доказів втрати його ефективності щодо клінічно значимих бактерій. Так, за даними клінічних випробувань американських вчених стандартні промивання вогнищ інфекції ХГ не призводили до зменшення кількості метицилінорезистентних *S. aureus* (MRSA) у некритичних пацієнтів в умовах стаціонару [239]. Більше того, дослідження Parker D. M та ін. показали, що ХГ, навіть за умов бактерицидної дії на планктонні форми золотистих стафілококів, не впливав на процес їхнього біоплівкоутворення [240]. Sultan A. M., та Ahmed M. A. вказують, що загалом близько 26 % ізолятів *S. aureus* демонструють знижену чутливість до ХГ, при чому серед MRSA цей показник наближається до 40 % [241]. Крім того, ознаки стійкості до ХГ спостерігають серед штамів *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli* та *E. faecalis* [242, 243].

На сьогодні описано три домінуючих механізми зниження чутливості бактерій до ХГ, при чому у реалізації кожного з них зазвичай є генетично детермінованою. Так, завдяки підвищеній регуляції генів ефлюкських помп грамнегативні палички можуть збільшувати МІК ХГ до 10-ти разів. Варто зауважити, що саме завдяки цьому механізму спостерігають перехресну резистентність збудників до ХГ та деяких видів антибіотиків [244, 245]. Виявлено, що *Pseudomonas* spp. та *Escherichia* spp. можуть змінювати проникність мембран, активуючи ретроградний транспорт, що знижує чутливість до ХГ. Крім цього, усі бактеріальні агенти, які володіють плівкоутворюючим потенціалом, здатні захищати себе від дії даного антисептика завдяки щільному матриксу і навіть розповсюджувати цю властивість шляхом міжклітинної комунікації [244, 246, 247].

МРМС є менш затребуваним у клініці антисептиком групи ПАР. Однак, враховуючи його високу протимікробну активність щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, вірусів та грибів, МРМС, в переважній більшості, недооцінений у країнах ЄС та Америки. Більше того, дані літератури вказують на імовірність імуномодуючих та імуноад'ювантних властивостей МРМС за рахунок посилення фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів [248]. Колективом науковців ВНМУ ім. М.І. Пирогова була проведена низка досліджень чутливості МРТ бактерій до антисептиків, згідно яких МРМС не поступався, а в деяких випадках навіть перевищував, ХГ за протимікробною активністю [249 - 251]. Однак, поряд з цим, встановлено збільшення фрагментації ядерної ДНК та зниження проліферативної активності епітелію за умов засотосування МРМС [252].

У стоматологічній практиці МРМС застосовують при лікуванні періодонтитів, запальних процесів слизової оболонки порожнини рота інфекційної природи, а також інфекційних ускладнень видалення зубів та ран ЩЛД [253 - 256].

Останнім часом у літературі з'являється все більше науково обґрунтованих даних щодо високої протимікробної ефективності ДКМ та успішний досвід його застосування у різних галузях медицини: загальній хірургії, офтальмології,

щелепно-лицевій хірургії, пульмонології, гінекології та ін. [252, 257 - 261]. Численними дослідженнями доведено, що ДКМ проявляє потужну цидну дію щодо домінуючих родин патогенів: *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, а також проти вірусів та грибів [262 - 266]. Варто відмітити, що ДКМ чинить інгібуючий вплив на такі фактори патогенності збудників як адгезивність та плівкоутворення, а також руйнує бактеріальні клітини у складі зрілої біоплівки, що значно розширює показання до його застосування [63, 267]. Більше того, в умовах глобальної АМР існують дані щодо здатності ДКМ сприяти елімінації плазмід антибіотикорезистентності, а мікроорганізми, що проявляють ознаки множинної стійкості до антибіотиків, зберігають чутливість до ДКМ та препаратів на його основі [257, 268, 269]. При цьому результати досліджень Палія Г. К. та співавторів вказують на повільне формування стійкості бактерій та грибів до самого ДКМ [270]. Останню декаду наукові літературні бази поповнили дані, що свідчать про позитивний клінічний досвід поєднання ДКМ та антибіотиків для лікування інфекційно-запальних захворювань, а також *in vitro* підтвердження взаємного посилення антимікробної дії антисептика та  $\beta$ -лактамних антибіотиків, аміноглікозидів та фторхінолонів за умов комбінованого впливу [271].

Отже, ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД мають складну мікробіологічну етіологію з переважанням полімікробних асоціацій та високою здатністю збудників до формування біоплівок. Поширення молекулярних механізмів антимікробної резистентності суттєво обмежує ефективність антибактеріальної терапії у стоматології. У цих умовах раціональне застосування сучасних антисептиків є важливим компонентом профілактики та комплексного лікування, оскільки вони знижують мікробне навантаження, активність біоплівок і ризик розвитку ускладнень навіть за наявності антибіотикорезистентних штамів.

Матеріали огляду літературних джерел, які представлені в даному розділі, викладені у друкованих роботах:

1. Loban, H. A., Faustova, M. O., Ananieva, M. M., & Basarab, Y. O. (2019). The unique properties of microorganisms that form a biofilm of the oral cavity. *Zaporozhye medical journal*, 21(3), 391-396

2. Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535>

3. Loban', G., Faustova, M., Dobrovolska, O., & Tkachenko, P. (2023). War in Ukraine: incursion of antimicrobial resistance. *Irish Journal of Medical Science*, 192(6), 2905-2907. doi: 10.1007/s11845-023-03401-x

4. Lozano, C. P., Faustova, M. O., & Loban, G. A. (2024). Editorial: Odontogenic infection as a complication of dental caries: microbiological and molecular aspects. *Frontiers in Oral Health*, 5, 1385026. doi: 10.3389/froh.2024.1385026

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальна характеристика роботи

Робота присвячена проблемі мікробіологічного обґрунтування стратегії профілактики та лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД в умовах антибіотикорезистентності збудників.

Відповідно до поставлених завдань дослідження проводили у два етапи протягом 2019-2025 рр. Перший етап включав відбір пацієнтів згідно критеріїв включення у дослідження та забір зразків біологічного матеріалу, що було здійснено на кафедрі хірургічної стоматології на базі відділення щелепно-лицевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради».

На другому етапі з отриманих зразків проводили виділення та ідентифікацію домінуючих збудників з наступним вивченням їх біологічних властивостей. Мікробіологічні дослідження в рамках даної роботи проводили на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Полтавського державного медичного університету та кафедрі мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова згідно договору про наукову співпрацю.

Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД в умовах антибіотикорезистентності збудників здійснювали на основі отриманих результатах мікробіологічних досліджень з урахуванням рекомендацій ВООЗ та нормативних документів МОЗ України щодо адміністрування протимікробних препаратів (рис. 2.1).

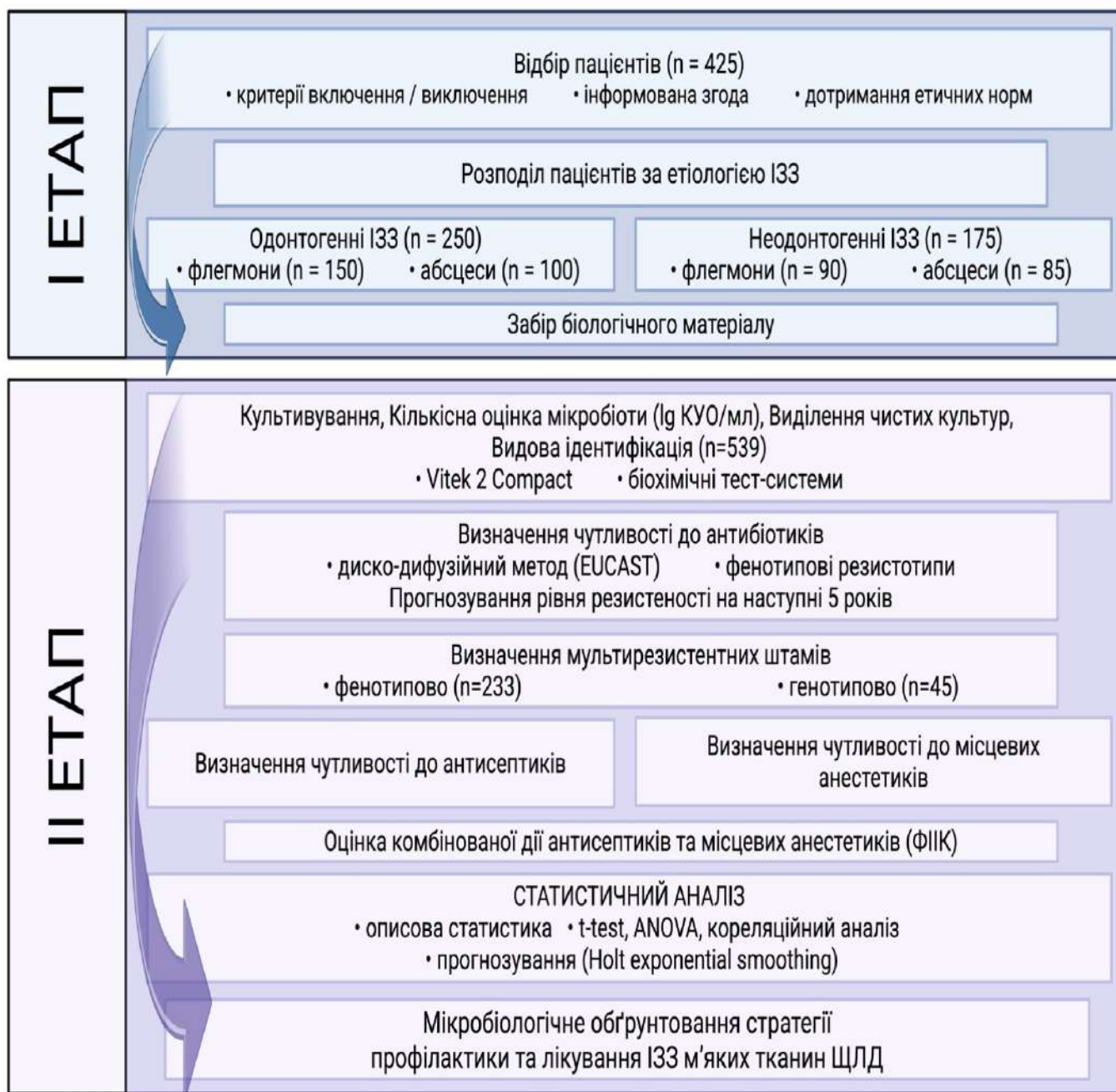


Рис. 2.1. Дизайн дослідження. Створено за допомогою BioRender.com.

## 2.2 Характеристика об'єктів досліджень

Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації Міжнародної медичної асоціації щодо етичних принципів медичних досліджень за участі людини та Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину [272, 273]. Перед

початком дослідження усі пацієнти були проінформовані щодо його мети, етапів, алгоритму та можливих наслідків з наступним підписанням добровільної інформованої згоди на участь. Дотримання етичних норм і принципів засвідчено комісією з етичних питань та біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол №04 від 18.03.2026 р.).

У дослідженні взяли участь 425 хворих середнім віком  $45 \pm 7$  років, які перебували на лікуванні з приводу ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії на базі відділення щелепно-лицевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» протягом 2019-2023 рр.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були відповідність клінічно встановленому діагнозу L00 – L08 – інфекційні захворювання шкіри та підшкірної клітковини згідно МКХ – 10 та згода на участь у дослідженні. Хворих виключали з дослідження при невідповідності клінічно встановленому діагнозу L00 – L08 за МКХ – 10, вагітності, цукровому діабеті та інших ендокринних порушеннях, наявності вроджених чи набутих імунодефіцитів, психічних розладах, а також за умови прийому антибактеріальних препаратів перед надходженням до лікувального закладу та особистого небажання брати участі у дослідженні.

Пацієнти були розподілені відповідно від етіології розвитку запального процесу на дві групи: хворі з одонтогенними та неодонтогенними ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, кожен з яких, у свою чергу, додатково підрозділяли на групи пацієнтів з флегмонами та абсцесами (табл. 2.1). Розподіл пацієнтів на групи проводили відповідно до діагнозу без урахування співвідношень за віком та статтю.

### Розподіл пацієнтів на групи

Хворі на одонтогенні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД (n=250)		Хворі на неодонтогенні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД (n=175)	
Флегмони (n=150)	Абсцеси (n=100)	Флегмони (n=90)	Абсцеси (n=85)

Зразки біоматеріалу хворих збирали під час хірургічного втручання в асептичних мовах операційної після знеболення та розсічення в місці вогнища інфекції шляхом просочування стерильного бавовняного аплікатора, який поміщали у пробірки з транспортним поживним середовищем Amies (MicroBiotech, Італія). Транспортування зразків до мікробіологічної лабораторії здійснювали відповідно до Положення про порядок транспортування біологічного матеріалу для мікробіологічних досліджень у Полтавському державному медичному університеті.

### 2.3 Методи культивування та видова ідентифікація мікроорганізмів

Першочергово отримані зразки біоматеріалу підлягали обов'язковому прямому мікроскопічному дослідженню з використанням стандартного забарвлення за Грамом з метою визначення морфотипів та полегшення вибору поживних середовищ для посіву.

Первинну інокуляцію та культивування усіх зразків здійснювали на м'ясо-пептонному агарі (МПА; HIMEDIA, Індія) та основному Колумбійському агарі (bioMerieux, Франція). У випадку виявлення грам-позитивних мікроорганізмів додатково проводили посів на Колумбійський СНА агар (bioMerieux, Франція), стафілококів – на жовтково-сольовий агар (ЖСА, HIMEDIA, Індія), а грам-негативних паличок – на середовище Ендо (bioMerieux, Франція). Склад та

призначення поживних середовищ, використаних у дослідженні, наведені у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

### Характеристика поживних середовищ

Поживне середовище	Склад	Мета застосування
МПА	Агар на пептонній основі з екстрактом яловичини та дріжджів	Універсальне середовище для культивування переважної більшості бактерій
Основний Колумбійський агар	Агар збагачений трьома джерелами пептону на 5% дефібринованої крові овець	Середовище для культивування вибагливих усіх видів мікроорганізмів та виявлення гемолітичних властивостей
Колумбійський СНА агар	Основний Колумбійський агар з додаванням колістину та налідиксової кислоти	Селективне виділення грампозитивних коків та виявлення їх гемолітичних властивостей
Жовтково-сольовий агар	Агар на пептонній основі з яєчним жовтком та 7,5% солі	Селективне виділення <i>Staphylococcus</i> spp. та виявлення лецитиназної активності
Середовище Ендо	Агар на пептонній основі з лактозою, панкреатичний гідролізат рибного борошна, дріжджовий екстракт, фуксин	Середовище для диференціації лактозопозитивних та лактозонегативних грамнегативних бактерій

З метою ізолювання та відбору етіологічно значимих мікробних агентів посів матеріалу проводили за допомогою кількісної техніки штрихового розведення з використанням каліброваної 10  $\mu\text{L}$  бактеріологічної петлі (рис. 2.2) [274].



**Рис. 2.2.** Схематичне зображення техніки штрихового розведення. Створено за допомогою BioRender.com

На основі кількості механічно підрахованих колоній мікроорганізмів у штрихових зонах (квадрантах) визначали кількість колоніє-утворюючих одиниць (КУО) в 1 мл гнійного ексудату згідно стандартної методики інтерпретації результатів (табл. 2.3) [274, 275]. Результат виражали у десяткових логарифмах (lg). Висновок щодо етіологічної значимості збудника робили на основі його виділення у монокультури чи кількості не менше  $10^6$  КУО/мл.

Таблиця 2.3

**Методика підрахунку кількості мікроорганізмів за результатами штрихового розведення**

Кількість колоній				Результат
1 квадрант	2 квадрант	2 квадрант	4 квадрант	
< 10	-	-	-	+ ( $\sim 10^2$ )
> 10	< 10	-	-	++ ( $\sim 10^4$ )
> 10	> 10	< 10	-	+++ ( $\sim 10^6$ )
> 10	> 10	> 10	> 5	++++ ( $\sim 10^8$ )

З отриманих колоній мікроорганізмів проводили виділення чистої культури з подальшою видовою ідентифікацією (рис. 2.3).



**Рис. 2.3.** Чиста культура бактерій (основний кров'яний агар, bioMerieux)

Заключну ідентифікацію мікроорганізмів проводили за допомогою автоматичного бактеріологічного аналізатора Vitek2 compact (bioMerieux, Франція) та тест-систем MICRO-LA-TEST СТАФІтест 24, СТРЕПТОтест 24 (Erba Lachema, Чеська Республіка) згідно інструкцій виробників (рис 2.4). У випадку використання тест-систем додатково проводили визначення цитохромоксидази (OXItest, Erba Lachema), утворення ацетоїну в реакції Фогеса-Проскауера (VPtest, Erba Lachema), активності пирролідоніларіламідази (PYRAtest, Erba Lachema) та тест з новобіоцином для диференціації CONS.



**Рис. 2.4.** Результат ідентифікації клінічного ізоляту бактерій за допомогою СТАФІтест 24

Культивування мікроорганізмів здійснювали при температурі 37° С за нормальних атмосфер в аеробних умовах протягом 24 год в інкубаторі Memmert IN75plus з природною конвекцією.

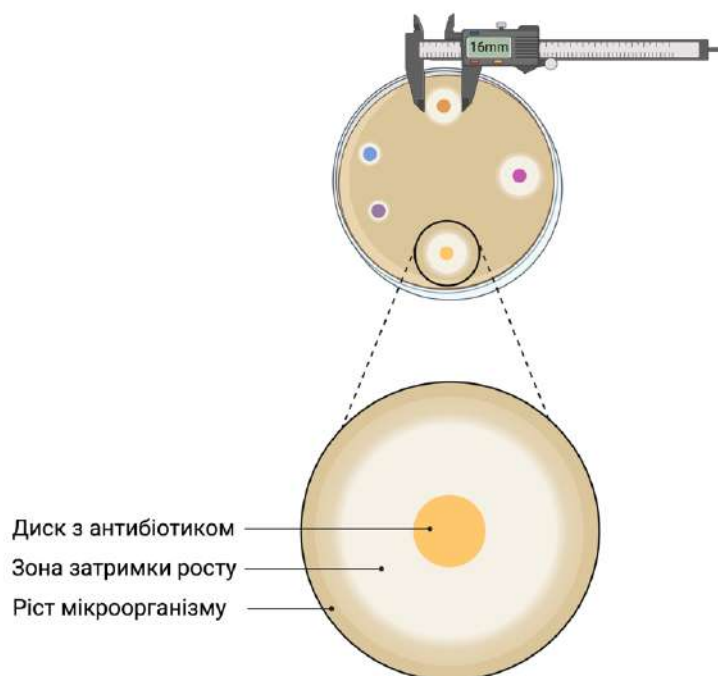
## 2.4 Вивчення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків

Відповідно до Наказу МОЗ України від 26.09.2018 р. №1752 основним джерелом клінічних настанов щодо тестування антимікробної чутливості є нормативні документи Європейського комітету з тестування антимікробної чутливості (EUCAST), згідно яких проводили дослідження в рамках даної роботи [276].

З цією метою використовували стандартний диско-дифузійний метод Kirby-Bauer (ДДМ) [277]. Завис мікроорганізмів (інокулюм) готували з відібраних колоній чистих добових культур (16-24 год інкубації) на неселективних поживних середовищах шляхом ресуспендування у стерильному фізіологічному розчині до досягнення щільності 0,5 за стандартом McFarland, що відповідало загальній

концентрації бактерій  $1 - 2 \times 10^8$  КУО/мл. Щільність завису бактерій вимірювали за допомогою автоматичного денситометра VITEK DensiCHEK (bioMérieux, Франція). Інокулюм рівномірно розподіляли по поверхні чашки Петрі з агаром Мюллера-Хінтона з наступним внесенням стандартних дисків з антибіотиком (не більше шести) та інкубацією при температурі  $35^\circ\text{C}$  протягом 16-20 год. Перелік використаних антибіотиків та їх вміст у одному диску варіював залежно від виду мікроорганізму відповідно до чинних рекомендацій EUCAST [278].

Результат оцінювали за здатністю антибіотика дифундувати в агар і затримувати ріст мікроорганізма шляхом вимірювання діаметру зони затримки росту бактерій у мм (рис. 2.5). Отримані значення інтерпретували згідно таблиць клінічних граничних показників EUCAST, категоризуючи мікроорганізми на чутливі (S), чутливі за підвищеної експозиції антибіотика (I) та резистентні (R) [278].



**Рис. 2.5.** Оцінка результатів ДДМ. Створено за допомогою BioRender.com

Еталонні штами бактерій (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922) музею живих культур кафедри мікробіології, вірусології та імунології ПДМУ та кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова використовували для рутинного контролю якості ДДМ [279].

**Визначення фенотипових резистентів** досліджуваних клінічних ізолятів бактерій проводили на основі отриманих результатів їх чутливості до антибіотиків ДДМ шляхом співставлення результатів у межах кожного роду чи виду з наступним об'єднанням та підрахунком штамів, що проявляли подібні фенотипові ознаки стійкості.

## **2.5 Вивчення чутливості мікроорганізмів до антисептиків та місцевих анестетиків**

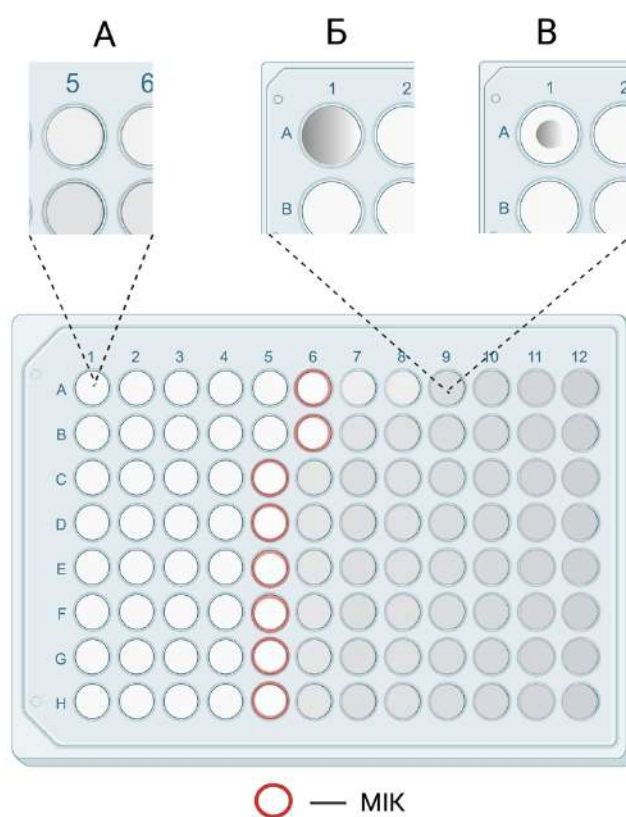
Відповідно до рекомендацій EUCAST кількісне тестування антимікробної чутливості проводили за допомогою методу серійних мікророзведень у поживному бульйоні, регламентованого Міжнародним стандартом ISO 20776-1 [280].

Інокулюм для дослідження готували з добових культур клінічних ізолятів шляхом суспендування у бульйоні Мюллера-Хінтона щільністю 0,5 за стандартом McFarland з наступним внесенням 50 мкл в 11 мкл поживного бульйону задля досягнення остаточної концентрації бактерій  $5 \times 10^5$  КУО/мл.

Дослідження проводили в 96-луночкових плоскодонних полістиролових мікротитраційних планшетах (Greiner Bio-One, Німеччина). Здійснювали 10 послідовних серійних розведень 500 мкл початкового розчину досліджуваного препарату у 500 мкл бульйону Мюллера-Хінтона з наступним внесенням приготованого інокулюма у об'ємі, рівному об'єму досліджуваного препарату у лунці. Дві останні лунки ряду містили позитивний (без протимікробного препарату)

та негативний (без бактеріального агента) контролі. Планшети з готовими серійними розведеннями культивували 16-20 год при температурі 35° С.

Результат оцінювали візуально за умови наявного росту бактерій у позитивному контролі з визначенням МІК досліджуваного препарату, за яку приймали найбільше розведення препарату, що пригнічувало видимий ріст бактерій у лунці (рис. 2.6). Характер росту у лінках міг варіювати залежно виду мікроорганізму, проявами якого були дифузне помутніння середовища чи формування придонного осаду у вигляді гудзика (рис. 2.6. Б, В).



**Рис. 2.6.** Оцінка результатів методу серійних мікророзведень. А – відсутність бактеріального росту; Б – розсіяний ріст мікроорганізму у вигляді помутніння середовища; В – ріст мікроорганізму у вигляді гудзика. Створено за допомогою BioRender.com

З метою визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) досліджуваних препаратів проводили висів вмісту чотирьох останніх у ряду лунок без видимого росту бактерій на чашки Петрі з МПА з наступним культивуванням 16-20 год при температурі 37°C. За МБЦК приймали найбільше розведення досліджуваного препарату, вміст лунки з яким не давав росту мікроорганізмів на поверхні агару.

*Індекс активності антисептика* (ІАА) розраховували на основі отриманих результатів методу серійних мікророзведень за стандартною методикою шляхом визначення співвідношення концентрації діючої антисептичної речовини в офіційній лікарській формі антисептика до його МІК щодо відповідного виду мікроорганізму. Антисептик вважали ефективним для певного виду чи родини бактерій при значенні ІАА  $\geq 4$  [281].

*Визначення комбінованої дії антисептиків та місцевих анестетиків in vitro* проводили за допомогою описаного вище стандартного методу серійних мікророзведень шляхом визначення МІК антисептика у присутності суббактеріостатичної концентрації (1/4 МІК) МА [280]. Результат оцінювали за допомогою фракційного індексу інгібуючих концентрацій (ФІК), який визначали як суму відношень МІК у комбінації до МІК окремо антисептика та МА. Комбіновану дію приймали як потенціувальну при ФІК  $\leq 0,5$ , адитивну – при ФІК  $> 0,5 \leq 1$ , індіферентну – при ФІК  $> 1 < 4$  та антагоністичну – при ФІК  $\geq 4$  [282, 283].

## **2.6 Визначення мультирезистентних штамів мікроорганізмів**

*Фенотипово МРТ штами мікроорганізмів* визначали за результатами ДДМ, які проявляли фенотипові ознаки стійкості хоча б до одного антибіотика із трьох фармакологічних груп з різним механізмом протимікробної дії [284].

*Генотипово МРТ штами мікроорганізмів*, які володіли генами резистентності не менше, ніж до трьох фармакологічних груп антибіотиків з різним

механізмом дії, були отримані з музею живих культур кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Визначення первинної структури нуклеотидних послідовностей повного генома мікроорганізмів здійснювали у Військовому інституті досліджень ім. Волтера Ріда (США) за допомогою методу сиквенування нового покоління (Next Generation Sequencing). Дослідження проводили на платформі Sequencing by Oligonucleotide Ligation and Detection (SOLID, Applied Biosystems/Life Technologies Corporation, США) шляхом лігування восьми-нуклеотидних зондів, мічених на 5'-кінці одним з чотирьох різних флуорофорів [285, 286].

## **2.7 Характеристика антисептичних препаратів та місцевих анестетиків, використаних у дослідженні**

**Декасан** - безрецептурний протимікробний та протигрибковий препарат, який згідно Анатомо-терапевтично-хімічної класифікації ВООЗ лікарських засобів (WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification) належить до D08AJ групи (дерматологічні, антисептичні та дезінфікуючі речовини, сполуки четвертинного амонію) [287]. Декасан – прозорий безбарвний розчин, 1 мл якого містить 0,2 мг ДКМ та натрію хлорид/воду для ін'єкцій як допоміжні речовини. Призначений для лікування гнійно-запальних бактеріальних та грибкових захворювань шкіри, м'яких тканин, стоматологічних захворювань, захворювань сечо-статевої системи, черевної та плевральної порожнин мікробної етіології та ін. Випускається у скляних пляшках по 50-400 мл та полімерних контейнерах по 50-5000 мл ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна) номер державної реєстрації МОЗ UA/5364/01/01 від 22/12/2016 наказ №486 від 15/03/2022 [288].

**Характеристика активної речовини.** ДКМ (Decamethoxine) - [1,10–Декаметилен-біс(N,N-диметилментоксікарбоніл-метил) амонію дихлорид] з молекулярною формулою  $C_{38}H_{74}Cl_2N_2O_4$  та масою 693,9 г/моль (рис. 2.7) [289]. ДКМ

– білий порошок у вигляді дрібних кристалів, який добре розчиняється у воді та етиловому спирті, з характерним слабо вираженим запахом [290, 291]. Згідно АТС класифікації ВООЗ належить до:

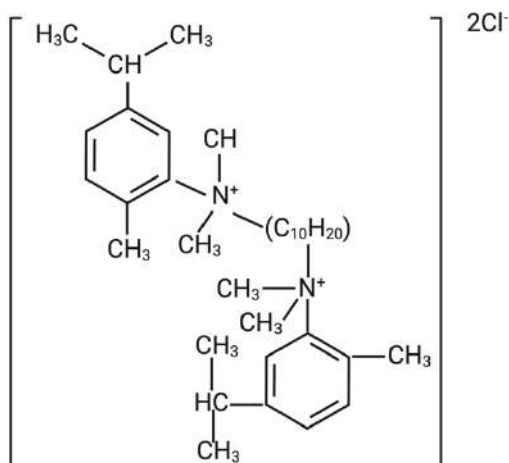
D – дерматологічні засоби

D08 – антисептики та дезінфектанти

D08A - антисептики та дезінфектанти

D08AJ – четвертинні амонієві сполуки

D08AJ10 – декаметоксин [292].



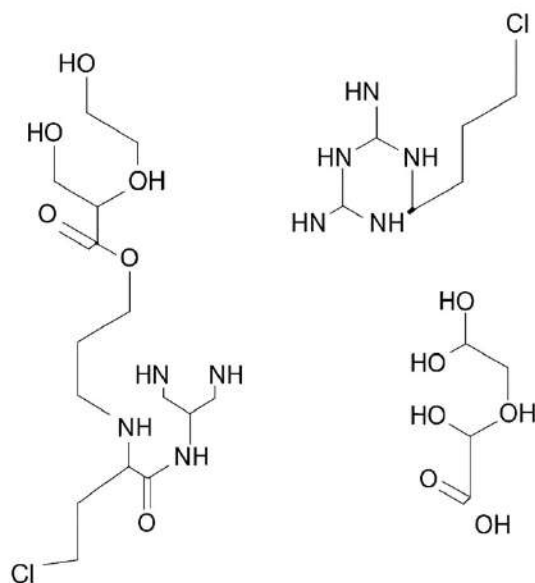
**Рис. 2.7.** Структурна хімічна формула ДКМ. Створено за допомогою BioRender.com

ДКМ володіє фунгіцидною, протівірусною та широким спектром антибіктеріальної дії як щодо грампозитивних так і грамнегативних видів [291]. Механізм його бактерицидної дії полягає у зменшенні поверхневого натягу клітинних мембран, віруліцидної – у солюбілізації фосфоліпідних мембран суперкапсиду, що призводить до загибелі мікроорганізму [291, 293, 294].

**Хлоргексидин** - безбарвний прозорий розчин без запаху, який рекомендований для зовнішнього застосування і відпускається без рецепту. Згідно класифікації АТС ВООЗ належить до антисептичних та дезінфікуючих засобів (код

D08AC02). До складу лікарської форми входять хлогексидину диглюконат та вода очищена з розрахунку 0,25 мл діючої речовини на 100 мл розчину (0,05% розчин). Хлогексидин показаний для профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, дезінфекції гнійних ран, опікових поверхонь, шкіри і слизових оболонок в хірургічній, гінекологічній, урологічній та стоматологічній практиках. Випускається у скляних та полімерних флаконах по 100, 200, 500 мл ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола» (Україна), номер державної реєстрації UA/14616/01/01 от 27/02/2020 наказ №1684 від 03/10/2024 [295, 296].

**Характеристика активної речовини.** ХГ (Chlohexidine D-gluconate) - [N,N"-бис(4-Хлорфенил)-3,12-дииміно-2,4,11,13-тетраазатетрадекан-диімідамід] з молекулярною формулою  $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$  та масою 897,8 г/моль (рис. 2.8) [297].



**Рис. 2.8.** Структурна хімічна формула ХГ. Створено за допомогою BioRender.com

ХГ – глюконатна сольова форма хлогексидину, бігуанідна сполука, яка має вигляд погано розчинного у воді та спирті білого кристалічного порошку без запаху. Відповідно до класифікації АТС ВООЗ належить до:

D – дерматологічні засоби

D08 – антисептики та дезінфектанти

D08A - антисептики та дезінфектанти

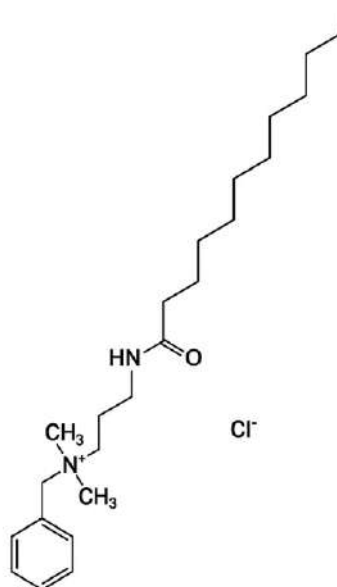
D08AC – бігуаніди та амідіни

D08AC02 – хлоргексидин [297, 298].

XГ - позитивно заряджений, що дозволяє йому взаємодіяти з негативно зарядженими поверхнями мікробних клітин, тим самим руйнуючи цілісність їх мембран. Має більш виражену протимікробну активність щодо грампозитивних мікроорганізмів через більшу негативну полярність, порівняно з грамнегативними бактеріями [296, 297].

**Мірамістин** - безрецептурний розчин для зовнішнього застосування у вигляді прозорої рідини з легка жовтуватим відтінком, що піниться при струшуванні. Код класифікації АТС В003 - D08AJ, що відповідає антисептикам та дезінфектантам. Препарат є водним розчином діючої речовини мірамістину у кількості 0,1 мг на 1 мл води очищеної. Мірамістин показаний для профілактики та лікування інфекційних захворювань грибкового та бактеріального генезу, в тому числі викликаних хламідіями, а також найпростішими у оториноларингології, стоматології, хірургії, гінекології, дерматології, венерології та ін. медичних галузях. Випускається у флаконах по 50 мл ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), номер державної реєстрації UA/1804/02/01 ві 13/04/2021 наказ №1817 від 29/10/2024 [291, 299].

**Характеристика активної речовини.** МРМС (Myramictin) – [бензилдиметил[3-(мірістоіламіно)пропіл]амонію хлорид] з молекулярною формулою  $C_{26}H_{47}ClN_2O$  та масою 439,1 г/моль (рис. 2.9) [300].



**Рис. 2.9.** Структурна хімічна формула МРМС. Створено за допомогою BioRender.com

МРМС – білий дрібнокристалічний порошок з хорошою розчинністю у воді, ефірах та спиртах без характерного запаху [291]. Належить до четвертинних амонієвих сполук, проте, до класифікації АТС ВООЗ не внесений через недостатню доказову базу [301]. Потенційно володіє віруліцидною, фунгіцидною та бактерицидною дією щодо аеробних та анаеробних збудників як у монокультурах, так і мікробних асоціаціях, а також МРТ бактерій та грибів [301, 302]. Механізм протимікробної дії полягає у взаємодії з фософоліпідами на поверхні мікроорганізмів, що призводить до осмотичного лізису і, відповідно, гибелі клітини [248].

**Лідокаїну гідрохлорид** - прозора безбарвна рідина, що відпускається у вигляді розчину для ін'єкцій за рецептом. Згідно класифікації АТС ВООЗ належить до препаратів для місцевої анестезії. Препарат містить воду для ін'єкцій та лідокаїну гідрохлориду у перерахунку 20 мг діючої речовини на 1 мл розчину (2%). Показаний для розчинення цефалоспоринових антибіотиків та місцевої анестезії у стоматології, хірургії, офтальмології та оториноларингології. Випускається у

скляних ампулах по 2 мл ПАТ «Галичфарм» (Україна), номер державної реєстрації UA/4364/01/01 від 04.02.2016 (наказ №1996 від 02.12.2024) [303].

**Характеристика активної речовини.** Лідокаїну гідохлорид (Lidocaine hydrochloride) – [2-(діетиламіно)-N-(2,6-діметилфеніл)ацетамід;гідохлорид] з молекулярною формулою  $C_{14}H_{23}ClN_2O$  та масою 270,8 г/моль [304]. За фізичними властивостями – хлоридна сольова форма лідокаїну у вигляді сухого порошку, добре розчинного у воді [305]. Відповідно до класифікації АТС ВООЗ лідокаїну гідохлорид належить до:

N – препарати, що впливають на нервову систему

N01 – анестетики

N01B – анестетики місцеві

N01BB – аміди

N01BB02 – лідокаїн [306].

Лідокаїну гідохлорид тимчасово блокує проникність збудливих мембран нервових клітин для  $Na^+$  шляхом взаємодії з потенціалзалежними  $Na^+$  каналами. Це призводить до оборотного гальмування генерації та проведення нервових імпульсів і, відповідно, втрати чутливості [304, 307].

**Мепіфрин-Здоров'я** - прозорий безбарвний розчин для ін'єкцій, 1 мл якого містить 30 мг мепівакаїну гідохлориду та натрій гідохлорид і воду для ін'єкцій в якості допоміжних речовин. За класифікацією АТС ВООЗ належить до препаратів для місцевої анестезії (N01B). Препарат показаний для інфільтраційної та провідникової анестезій у стоматологічній практиці, а також для місцевої анестезії у пацієнтів, яким протипоказані судинозвужуючі засоби. Відпускається за рецептом у 1,7 мл карпулах, виробник – ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (Україна), номер державної реєстрації UA/10776/01/01 від 18.03.2020 (наказ №918 від 03.06.2025) [308].

**Характеристика активної речовини.** Мепівакаїну гідохлорид (Mepivacaine Hydrochloride) – [N-2,6диметилфеніл)-1-метилпіперидін-2-

карбоксамід;гідрохлорид] з молекулярною формулою  $C_{15}H_{23}ClN_2O$  та масою 282,81 г/моль [309]. Мепівакаїну гідрохлорид – розчинний порошок, який згідно класифікації АТС ВООЗ належить до:

N – препарати, що впливають на нервову систему

N01 – анестетики

N01B – анестетики місцеві

N01BB – аміди

N01BB03 – мепівакаїн [310].

Мепівакаїну гідрохлорид – гідрохлоридна сіль мепівакаїну амідного походження, яка зв'язується з мембранними іонними натрієвими каналами нервових клітин. Пригнічуючи приплив натрію, мепівакаїн блокує провідність нервових імпульсів [311].

**Артифрин-Здоров'я** - прозорий безбарвний або злегка жовтувато-зеленуватий розчин для ін'єкцій, 1 мл якого містить 40 мг артикаїну гідрохлориду, 0,006 мг адреналіну та допоміжні речовини (натрію метабісульфат, натрію хлорид, вода для ін'єкцій). Показаний при неускладнених стандартних операціях в стоматології. Препарат зареєстрований UA/1349/01/02 від 03.11.2016, наказ №843 від 19.05.2025 [312].

**Артифрин-Здоров'я форте** - прозорий безбарвний або злегка жовтувато-зеленуватий розчин для ін'єкцій, 1 мл якого містить 40 мг артикаїну гідрохлориду, 0,01 мг адреналіну та допоміжні речовини (натрію метабісульфат, натрію хлорид, вода для ін'єкцій). Препарат показаний для місцевої анестезії при тривалих хірургічних втручаннях в порожнині рота, які потребують тривалої ішемії. Номер державної реєстрації UA/1349/01/01 від 22.02.2019 наказ №843 від 19/05/2025 [313].

Препарати випускають у карпулах по 1,7 мл ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (Україна) для дистрибуції за рецептом.

**Характеристика активної речовини.** Артикаїну гідрохлорид (Articaine hydrochloride) – [метил 4-метил-3-[2-(пропіламіно)пропаноіламіно]тіофен-2-

карбоксилат; гідрохлорид] з молекулярною формулою  $C_{13}H_{21}ClN_2O_3S$  та масою 320,84 г/моль [314]. Згідно класифікації АТС В003 артикаїну гідрохлорид належить до:

N – препарати, що впливають на нервову систему

N01 – анестетики

N01B – анестетики місцеві

N01BB – аміди

N01BB08 – артикаїн [315].

Гідрохлорид артикаїну – це гідрохлоридна сольова форма артикаїну, місцевого анестетика амідного типу. Механізм його анестезуючої дії полягає у блокуванні проведення нервових імпульсів та перешкоджанні електричному збудженню в нерві через специфічне зв'язування з мембранними іонними каналами натрію. Зазвичай артикаїну гідрохлорид поєднують з вазоконстриктором (адреналіном), що пролонгує його дію [296, 315].

## 2.8. Статистичний аналіз отриманих результатів

*Стандартні методи описової статистики* були використані з метою первинного аналізу даних та їх систематизації. Для кожної вибірки даних були визначені показники центральної тенденції (середнє арифметичне (M), медіана), варіаційного розсіювання (стандартне відхилення ( $\sigma$ ), коефіцієнт варіації), форми розподілу (асиметрія, ексцес) та частотні характеристики (абсолютні (n) та відносні (%) частоти).

Перевірку варіаційних рядів на нормальність розподілу проводили за допомогою тесту Шапіро-Уїлка, у випадках середніх та великих вибірок ( $n > 20$ ) додатково використовували омнібус-тест Д'Агостіно–Пірсона з метою виявлення будь-яких форм відхилення від нормальності [316, 317].

*Методи перевірки гіпотез щодо відмінності середніх у вибірках.* Статистичну перевірку гіпотез щодо значущості відмінностей між середнім

значенням (часток від загального числа у %) та середнім значенням генеральної сукупності однієї вибірки даних щодо іншої або значущості відмінностей між двома середніми значеннями (частками від загального числа у %) з однієї генеральної сукупності, проводили за допомогою двостороннього та одностороннього Z-критерію (Фішера) відповідно [318, 319].

Аналіз різниці між двома незалежними та залежними групами, що підпадають під закони нормального розподілу, проводили за допомогою t-test (критерію Стьюдента). У випадках перевірки гіпотези щодо відмінностей у двох незалежних групах з нерівним обсягом вибірок чи неоднорідними дисперсіями застосовували поправку Велча (Welch's t-test) [319, 320]. Різницю результатів вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

З метою виявлення достовірності різниці результатів у трьох групах даних і більше використовували однофакторний та багатфакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Корекцію тесту щодо зменшення ризику хибнопозитивних результатів (уникнення помилки I роду  $\alpha$ -error) та проведення пост-хок порівняння застосовували поправку Бонфероні. Різницю результатів визначали як достовірно значиму при  $p < 0,05$ .

Результати статистичної перевірки гіпотез щодо відмінності середніх у вибірках проводили з урахуванням 95% довірчого інтервалу (95% CI) з метою оцінки точності результатів дослідження із зазначенням діапазону 95% ймовірності знаходження справжнього значення досліджуваної величини.

**Методи прогнозування.** Прогнозування розвитку антимікробної резистентності мікроорганізмів до різних антибіотиків було проведено на основі отриманих даних про чутливість досліджуваних ізолятів у 2019–2023 роках за допомогою методу експоненціального згладжування Холта (HES). Це метод математичного перетворення для прогнозування часових рядів, у якому кожна наступна ітерація враховує всі попередні значення ряду, але ступінь врахування зменшується за експоненціальним законом. HES, також відомий як подвійне

експоненціальне згладжування, виконує прогнозування даних з формуванням тренду без урахування сезонності. Він включає рівняння прогнозу та два рівняння згладжування (одне для рівня та одне для тренду) [321, 322]. Для математичної обробки результатів використовувалися стандартні формули експоненціального згладжування (2.1; 2.2; 2.3):

$$\widehat{Y_{t+h|t}} = l_t + hb_t \quad (2.1)$$

$$l_t = \alpha y_t + (1 - \alpha)(l_{t-1} + b_{t-1}) \quad (2.2)$$

$$b_t = \beta^*(l_t - l_{t-1}) + (1 - \beta^*)b_{t-1}, \quad (2.3)$$

де:  $l_t$  - оцінка рівня ряду в момент часу  $t$ ;  $b_t$  - оцінка тренду ряду в момент часу  $t$ ;  $\alpha$  - параметр згладжування для рівня,  $0 \leq \alpha \leq 1$ ;  $\beta^*$  - параметр згладжування тренду,  $0 \leq \beta^* \leq 1$ .

**Кореляційний аналіз.** Силу та напрям зв'язку між двома кількісними змінними, які підпорядковувалися законам нормального розподілу, при  $n > 10$  застосовували лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона (Pearson  $r$ ) і обчислювали за формулою (2.4):

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (2.4)$$

де  $x$ ,  $y$  - вибіркові середні випадкових величин  $X$  і  $Y$  відповідно.

У випадках з нерівним обсягом вибірок, невиконанням умов нормальності розподілу у вибірках та при  $n \leq 10$  для визначення кореляційних взаємозв'язків між змінними застосовували коефіцієнт кореляції Спірмена (Spearman  $\rho$ ).

Кореляційний зв'язок оцінювали як дуже слабкий при значенні  $r < 0,2$ ; слабкий -  $0,2 \leq r < 0,5$ ; середній -  $0,5 \leq r < 0,7$ ; високий -  $0,7 \leq r < 0,9$ ; дуже високий -  $0,9 \leq r$ . Напрямок кореляційного зв'язку визначали за знаком кореляційного коефіцієнта:  $r > 0$  - позитивний (прямий) зв'язок,  $r < 0$  - негативний (обернений) зв'язок [323, 324].

***Програмне забезпечення.*** Статистичну обробку даних проводили за допомогою стандартних пакетів програм Microsoft Excel 2019 (v - macOS:16.30; США), SPSS Statistics (v – 28.0.0; IBM, США), GraphPad Prism (v – 10.6.1; GraphPad Software, США) та StatPlus:macPro license program (AnalystSoft Inc. 2024, США). Для побудови графіків та рисунків були застосовані ліцензійні пакети програм GraphPad Prism (v – 10.6.1; GraphPad Software, США), BioRender (BioRender Software,2025, США).

## **РОЗДІЛ 3**

### **ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОБІОТИ ВОГНИЩ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ**

ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД найчастіше виникають внаслідок значної кількості патологічних процесів у ротовій порожнині у зв'язку з дисемінацією мікроорганізмів через зруйнований зуб чи маргінальний періодонт у підлеглі тканини та під час хірургічних маніпуляцій і травм. Крім унікальних анатомопографічних особливостей ЩЛД, що сприяють швидкому поширенню інфекції, важливим фактором розвитку ІЗЗ цієї локалізації є патогенна та резидентна мікробіота ротової порожнини, яка за певних умов може слугувати резервуаром інфекції, набуваючи патогенних властивостей та забруднюючи рану.

Враховуючи, що в нормі понад 700 видів мікроорганізмів заселяє ротову порожнину, їх швидку мінливість та розвиток новітніх методів мікробіологічної діагностики останнім часом, стає очевидним, що якісний та кількісний склад мікробіоти вогнищ ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД варіюють залежно від етіології процесу, локалізації та інших чинників [5].

У розділі представлені результати власних досліджень щодо якісного та кількісного складу мікробіоти вогнищ ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, визначено спектр домінуючих збудників одонтогенних та неодонтогенних флегмон і абсцесів ЩЛД.

#### **3.1. Якісна характеристика мікробіоти вогнищ інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин лицевої ділянки**

В результаті дослідження встановлено гетерогенність мікробіоти вогнищ ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Варто зауважити, що переважну більшість складала грампозитивні коки, представники нормобіоти ротової порожнини, що за

сприятливих умов здатні спричиняти ІЗЗ (табл. 3.1). В свою чергу, за результатами мікробіологічного обстеження хворих, які взяли участь у дослідженні, було встановлено, що серед грамнегативних бактерій переважали представники так званої групи НГНБ. Водночас, *Pseudomonas* spp. та *Acinetobacter* spp., які були асоційовані виключно з неodontогенними ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД переважно посттравматичного генезу.

Таблиця 3.1

**Частота виділення мікроорганізмів з вогнищ інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин лицевої ділянки**

Мікроорганізми	Хворі на одонтогенні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД (n=250)				Хворі на неodontогенні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД (n=175)							
	Флегмони (n=150)		Абсцеси (n=100)		Флегмони (n=90)		Абсцеси (n=85)					
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%				
1	2	3	4	5	6	7	8	9				
<i>Staphylococcus</i> spp.	60	40,0	28	28,0	33	36,7	31	36,5				
	p=0,05*				88 (35,2 %)				64 (36,5 %)			
<i>Streptococcus</i> spp.	70	46,7	38	38,0	24	26,7	26	30,6				
	108 (43,2 %)				50 (28,6 %)							
	p=0,002^											
<i>Enterococcus</i> spp.	44	29,3	12	12,0	11	12,2	15	17,6				
	p=0,001**				56 (22,4 %)				26 (14,9 %)			
	p=0,05#											

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Kocuria</i> spp.	21	14,0	9	9,0	1	1,1	1	1,2
	30 (12 %)				2 (1,1 %)			
	$p < 0,001 \nabla$							
<i>Klebsiella</i> spp.	5	3,3	7	7,0	5	5,6	7	8,2
	12 (4,8 %)				12 (6,9 %)			
<i>Sphingomonas</i> spp.	8	5,3	7	7,0	-	-	-	-
	15 (6,0 %)				-			
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	-	-	-	17	18,0	5	5,8
	-				22 (12,6 %)			
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-	-	-	41	45,0	13	15,3
	-				54 (30,9 %)			

*Примітки:*

\* – достовірність відмінності частоти виділення *Staphylococcus* spp. у хворих з одонтогенними флегмонами щодо даного показника пацієнтів з одонтогенними абсцесами;

^ - достовірність відмінності частоти виділення *Streptococcus* spp. у хворих з одонтогенними ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД щодо даного показника пацієнтів з неодонтогенними процесами;

\*\* – достовірність відмінності частоти виділення *Enterococcus* spp. у хворих з одонтогенними флегмонами щодо даного показника пацієнтів з одонтогенними абсцесами;

# - достовірність відмінності частоти виділення *Enterococcus* spp. у хворих з одонтогенними ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД щодо даного показника пацієнтів з неодонтогенними процесами;

∇ - достовірність відмінності частоти виділення *Kocuria* spp. у хворих з одонтогенними ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД щодо даного показника пацієнтів з неодонтогенними процесами;

" – достовірність відмінності частоти виділення *Pseudomonas* spp. у хворих з неодонтогенними флегмонами щодо даного показника пацієнтів з неодонтогенними абсцесами;

⊥ – достовірність відмінності частоти виділення *Acinetobacter* spp. у хворих з неодонтогенними флегмонами щодо даного показника пацієнтів з неодонтогенними абсцесами.

За результатами проведених досліджень виявлено, що представники роду *Streptococcus* та *Staphylococcus* найчастіше виділяли від хворих з одонтогенними ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД (43,2 % та 35,2 % відповідно). Варто зауважити, що стафілококи виявляли у вогнищі інфекції при одонтогенних флегмонах ЩЛД на 12,0% частіше, порівняно з їх частотою виділення при одонтогенних абсцесах ЩЛД ( $p=0,05$ ). В середньому *Enterococcus* spp. визначали у ексудаті 22,4% пацієнтів з одонтогенними ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, при чому частота їх виділення за умов розвитку флегмон достовірно перевищувала частку виділених при абсцесах більш, ніж у двічі ( $p=0,001$ ). В свою чергу, *Kocuria* spp. виступали збудниками одонтогенних ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД у 12,0% хворих з майже однаковою частотою як при розвитку флегмон так і абсцесів. Грамнегативні бактерії родів *Klebsiella* та *Sphingomonas* виділяли від пацієнтів з одонтогенними ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД у 4,8% та 6,0% відповідно майже з однаковою частотою при флегмонах та абсцесах. Варто відмітити, що виділення *Sphingomonas* spp. серед значимих збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД було характерне виключно для захворювань одонтогенного генезу.

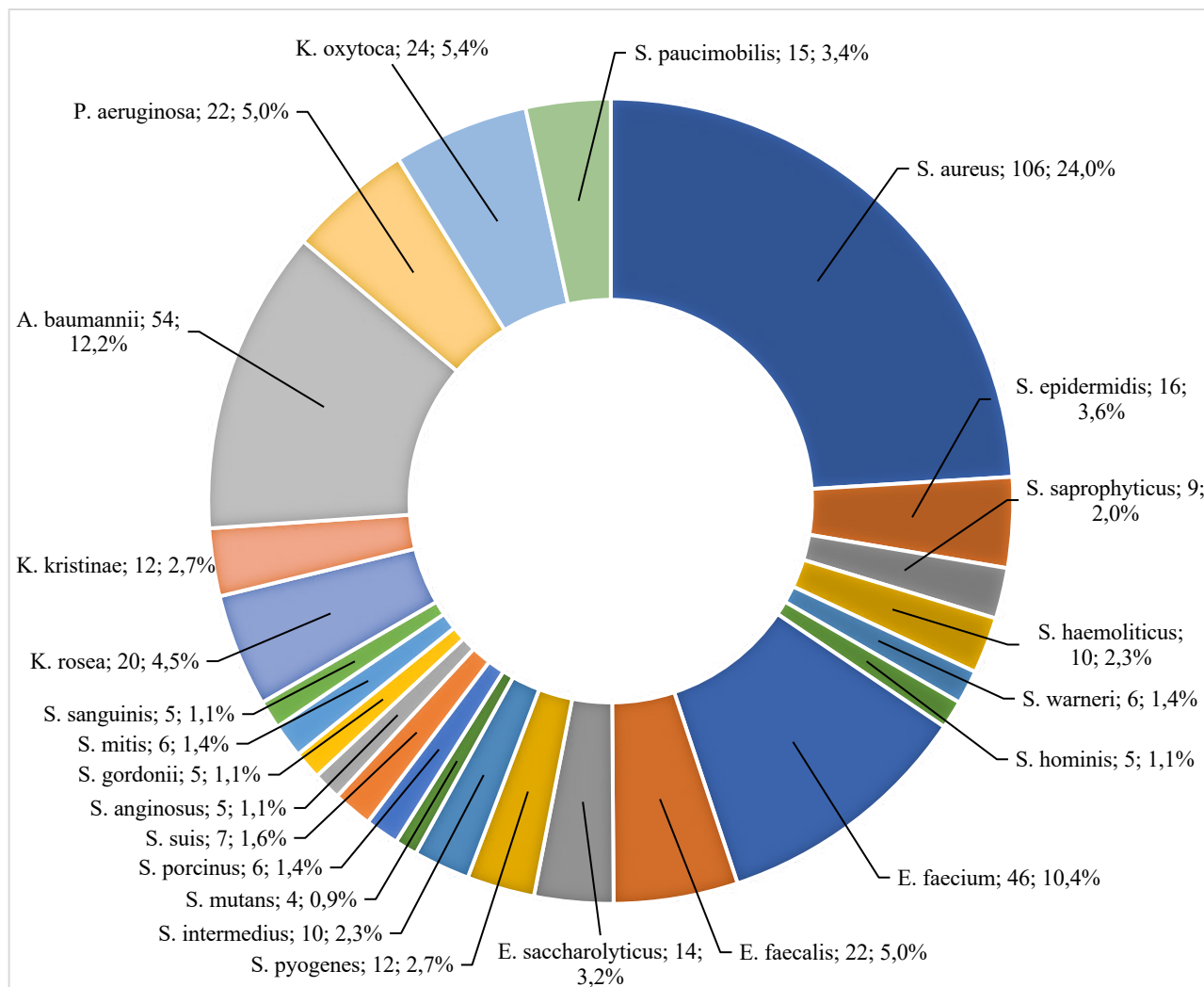
Протягом проведення дослідження прослідковувалася подібна тенденція превалювання грампозитивних коків родів *Staphylococcus* та *Streptococcus* серед

мікроорганізмів, що виділяли від хворих з неодонтогенними ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Так, загалом *Staphylococcus* spp. виявили у 36,5%, а *Streptococcus* spp. – у 28,6% пацієнтів. Проте, впродовж 2022-2023 рр. суттєво зросла частота виділення грамнегативних бактерій родів *Acinetobacter* та *Pseudomonas* від пацієнтів з неодонтогенними флегмонами та абсцесами, які пов'язані з військовими травмами. Враховуючи цей факт, на сьогодні *Acinetobacter* spp. виступали в якості збудників неодонтогенних ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД у 30,9% випадків, а частота виділення *Pseudomonas* spp. загалом складала 12,6%. Варто зауважити, що синьогнійну паличку виявляли у ексудаті з неодонтогенних флегмон достовірно частіше на 12,2% порівняно з неодонтогенними абсцесами ( $p=0,01$ ). Клінічні ізоляти роду *Klebsiella* виділяли з вогнищ неодонтогенної інфекції у 6,9% пацієнтів майже рівномірно при абсцесах та флегмонах. Встановлено достовірно нижчу частоту виділення *Streptococcus* spp. та *Enterococcus* spp. від пацієнтів з неодонтогенними ІЗЗ на 14,6% та 7,5% відповідно, порівняно з пацієнтами, яким діагностовано одонтогенні захворювання м'яких тканин ЩЛД ( $p=0,002$ ,  $p=0,05$ ). Представники роду *Kocuria* виявляли у ексудаті за умов неодонтогенних ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД у 1,1% хворих, що на 10,9% достовірно рідше за одонтогенні флегмони та абсцеси ( $p<0,001$ ).

Цікавим виявився той факт, що в ексудаті, отриманому від хворих з одонтогенними та неодонтогенними флегмонами, мікроорганізми виявляли у складі 2-компонентних асоціацій грампозитивних бактерій у 38,7% та 46,7% випадків відповідно. Поряд з цим, за умов розвитку абсцесів частота виділення мікроорганізмів у асоціаціях виявилася достовірно нижчою на 37,7% при одонтогенній (1,0%) та на 31,4% - при неодонтогенній (15,3%) етіології процесу, у порівнянні з флегмонами ( $p<0,01$ ).

Для встановлення типології домінант мікробіоти вогнищ ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД від хворих, залучених до дослідження, було виділено та ідентифіковано 441 клінічний ізолят мікроорганізмів (рис. 3.1.).

Встановлено, що серед *Staphylococcus* spp. основним збудником, якого виділяли від хворих з флегмонами та абсцесами ЩЛД, був *S. aureus* (24,0%). Частка золотистого стафілокока була достовірно вищою на 13,6% ( $p<0,001$ ) за частку виділення CoNS (10,4%), на 5,4% ( $p=0,05$ ) - за частку виділення *Enterococcus* spp. (18,6%) та на 10,4% ( $p<0,001$ ) - за *Streptococcus* spp. (13,6%). Це підтверджувало беззаперечне домінування *S. aureus* у етіології розвитку ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД.



**Рис. 3.1.** Характеристика якісного складу мікробіоти вогнищ ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, абс., %.

В ході дослідження від пацієнтів з флегмонами та абсцесами ЩЛД серед CoNS найчастіше виділяли *S. epidermidis* (3,6 %), *S. saprophyticus* (2,0 %), *S. haemolyticus* (2,3 %), *S. warneri* (1,4 %) та *S. hominis* (1,1 %).

Не зважаючи на те, що *Enterococcus* spp. поступалися стафілококам за частотою виділення від хворих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, їх частка була достовірно вищою за частки виділених усіх інших коків. Так, ентерококи виявляли у ексудаті з флегмон та абсцесів ЩЛД на 5,0 % ( $p < 0,05$ ) частіше за стрептококи та на 11,4 % частіше за *Kocuria* spp. (7,2 %) ( $p < 0,001$ ). Етіологічне значення у розвитку ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД серед *Enterococcus* spp. мали *E. faecium* (10,4%), *E. faecalis* (5,0%), *E. saccharolyticus* (3,2%).

Закономірно, найбільш гетерогенним виявився рід *Staphylococcus*, оскільки від обстежених хворих, виділяли щонайменше дев'ять видів стрептококів. Так, *S. pyogenes* (2,7%) та *S. intermedius* (2,3%) виявилися домінуючими серед них. Частота виділення інших представників цього роду: *S. mutans*, *S. porcinus*, *S. suis*, *S. anginosus*, *S. gordonii*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, коливалася в межах 1-2 %. Варто зауважити, що переважна більшість виділених видів стрептококів були представниками нормобіоти ротової порожнини людини, а саме, групи *Streptococcus viridans*.

В результаті дослідження встановлено частоту виділення *K. rosea* із вогнищ ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД у 4,5 % випадків. Поряд з цим, інший представник цього роду *K. kristinae* (рекласифікована як *R. kristinae*) була визначена як збудник флегмон та абсцесів ЩЛД у 2,7 % хворих.

Грамнегативні бактерії, яких виділяли за умов ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, були представлені переважно умовно-патогенними представниками родів *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* та *Sphingomonas*. Не зважаючи на те, що частота виявлення *A. baumannii* (12,2 %) у вогнищі інфекції ЩЛД була нижчою за стафілококи, стрептококи та ентерококи, різниці результатів не мали достовірної значимості. Це засвідчувало той факт, що даний мікроорганізм не поступався кокам у етіологічній ролі розвитку ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. В свою чергу, останнім часом зросла частота виділення *P. aeruginosa* від пацієнтів з неодонтогенними флегмонами та абсцесами

ЩЛД, складаючи 5,0 % випадків. Поряд з цим, від пацієнтів виділяли клінічні ізоляти *K. oxytoca* (5,4 %) та *S. paucimobilis* (3,4 %).

Отже, в мікробіоті вогнищ ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД переважали грампозитивні бактерії. *Staphylococcus* spp. та *Enterococcus* spp. достовірно частіше виділяли від хворих з одонтогенними флегмонами у порівнянні з одонтогенними абсцесами. Поряд з цим, при неодонтогенних флегмонах представники родів *Acinetobacter* та *Pseudomonas* достовірно частіше виділяли від хворих щодо пацієнтів з неодонтогенними абсцесами. Встановлено достовірно нижчу частоту виділення *Streptococcus* spp. та *Enterococcus* spp. від пацієнтів з неодонтогенними ІЗЗ на 14,6 % та 7,5 % відповідно, в порівнянні з пацієнтами, в яких діагностовано одонтогенні захворювання м'яких тканин ЩЛД.

### **3.2. Кількісна характеристика мікробіоти вогнищ інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин лицевої ділянки**

В результаті дослідження встановлено, що загальна кількість мікроорганізмів, які виділяли з ексудату хворих за умов одонтогенних та неодонтогенних ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, становила  $8,43 \pm 0,71$  lg, КУО/мл та  $6,35 \pm 0,43$  lg, КУО/мл відповідно. Статистична значущість різниці отриманих результатів підтверджувала той фак, що загальна кількість бактерій при одонтогенних ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД перевищувала у 1,3 рази цей показник при інфекціях неодонтогенного генезу ( $p < 0,05$ ).

Подібна тенденція щодо достовірно більшої колонізації бактеріями вогнищ одонтогенних ІЗЗ м'яких тканин, у порівнянні з інфекціями неодонтогенного характеру, прослідковувалася як у випадках із флегмонами, так і абсцесами (табл. 3.2.). Загальна кількість бактерій в ексудаті хворих з одонтогенними флегмонами та абсцесами загалом перевищувала загальну кількість бактерій при неодонтогенних флегмонах та абсцесах в однаковій мірі у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2

**Загальна кількість бактерій при інфекційно-запальних захворюваннях м'яких тканин лицевої ділянки, lg, КУО/мл, M±m**

Захворювання	Одонтогенні (n=250)	Неодонтогенні (n=175)
Флегмони	8,40±0,75*	6,35±0,40
Абсцеси	8,48±0,65**	6,31±0,37

*Примітка.* \* – достовірність відмінності результатів при одонтогенних флегмонах щодо результатів при неодонтогенних флегмонах,  $p < 0,05$ ; \*\* – достовірність відмінності результатів при одонтогенних абсцесах щодо результатів при неодонтогенних абсцесах,  $p < 0,05$ .

Варто зауважити, що кількісні показники мікробіоти флегмон та абсцесів одонтогенного генезу не відрізнялися між собою. Таку ж закономірність виявили щодо загальної кількості мікроорганізмів у ексудаті при неодонтогенних флегмонах та абсцесах.

З цього можна зробити висновок, що загальна кількість бактерій при одонтогенних ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД у 1,3 рази достовірно вища загальної кількості бактерій при неодонтогенних ІЗЗ.

**Висновок до розділу 3.** Мікробіота ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД представлена умовно-патогенними та патогенними коками, переважно представниками нормобіоти ротової порожнини, а також НГНБ. Домінуючими серед них є грампозитивні коки родів *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, та *Kocuria*. *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. та *Kocuria* spp. виділяють на 14,6 %, 7,5 % та 10,9 % відповідно достовірно частіше з вогнищ одонтогенних ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, у порівнянні з захворюваннями неодонтогенної етіології. Більше того, представники цих родів достовірно частіше виділяють від хворих з одонтогенними флегмонами порівняно з їх появою серед пацієнтів з одонтогенними абсцесами. В свою чергу, *Acinetobacter* spp. та *Pseudomonas* spp. визначають у вогнищі лише

неодонтогенних ІЗЗ, при чому достовірно частіше на 29,7 % та 12,2 % відповідно за умов розвитку флегмон щодо абсцесів ( $p=0,01$ ).

Загальний рівень мікробного навантаження в ділянці ураження при одонтогенних ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД ( $8,43 \pm 0,71 \lg$ , КУО/мл ) перевищував у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) цей показник при інфекціях неодонтогенного генезу ( $6,35 \pm 0,43 \lg$ , КУО/мл).

Результати власних досліджень, що висвітлені у даному розділі, увійшли до наукових публікацій:

1. Loban, H. A., Faustova, M. O., Ananieva, M. M., & Basarab, Y. O. (2019). The unique properties of microorganisms that form a biofilm of the oral cavity. *Zaporozhye medical journal*, 21(3), 391-396. (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія А, Web of Science; Особистий внесок\* - загальна концепція дослідження, пошук та аналіз наукової літератури, участь у написанні статті).
2. Shaprynskyi V., Nazarchuk O., Faustova M., Mitiuk B., Dmytriiev D., Dobrovanov O., Kralinsky K., Babina Y. (2020). Some aspects of infectious complications in patients with surgical diseases. Multycentr trials. *Lek Obzor*, 69(7-8), 257-60.
3. Фаустова М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.3.217>
4. Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535> (У закордонному науковому

- періодичному фаховому виданні; \* - створення загальної концепції дослідження, пошук та аналіз наукової літератури, написання статті).
5. Loban', G., Faustova, M., Dobrovolska, O., & Tkachenko, P. (2023). War in Ukraine: incursion of antimicrobial resistance. *Irish Journal of Medical Science*, 192(6), 2905-2907. doi: 10.1007/s11845-023-03401-x (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q2; \* - пошук наукової літератури, участь у написанні статті).
  6. Lozano, C. P., Faustova, M. O., & Loban, G. A. (2024). Editorial: Odontogenic infection as a complication of dental caries: microbiological and molecular aspects. *Frontiers in Oral Health*, 5, 1385026. doi: 10.3389/froh.2024.1385026. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q1; \* - загальна концепція дослідження, пошук та аналіз наукової літератури, участь у написанні статті).
  7. Лобань Г. А., Фаустова М. О., Ананьєва М. М., Чумак Ю. В. (2021). Мікробіологічна діагностика інфекційно-запальних захворювань порожнини рота. У А. А. Котвіцька (Ред.), *Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин* (с. 89-90). Видавництво Національного фармацевтичного університету.

## РОЗДІЛ 4

### МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЧУТЛИВОСТІ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

До недавна застосуванню антибіотиків у стоматологічній практиці у світі приділяли недостатньо уваги. Проте, на сьогодні стоматологи входять до топ-5 лікарів за частотою призначення антибіотиків як в межах стаціонарів, так і при амбулаторному лікуванні пацієнтів [325]. Це сприяє перегляду рекомендацій щодо використання антибіотиків серед стоматологічних хворих з метою звуження переліку показань до їх призначення. Адже дедалі частіше спростовуються припущення щодо зв'язку між дентальними маніпуляціями та розвитком системних інфекцій, особливо з урахуванням ризиків побічних ефектів, пов'язаних із призначенням антибіотиків [326].

Проблема формування мікроорганізмами резистентності до антибактеріальних препаратів є загальноновизнаною і вже давно досягла глобальних масштабів, адже тягне за собою серйозні наслідки для охорони здоров'я та стоматології зокрема. Вченими доведений прямий кореляційний зв'язок між частотою призначення антибіотиків і поширенням антибіотикорезистентності серед мікроорганізмів [327]. Тому постійний моніторинг чутливості збудників стоматологічних захворювань до антибіотиків є важливою складовою подолання антибіотикорезистентності та подальшого прогнозування розвитку стійкості серед клінічно значущих мікроорганізмів.

В даному розділі представлені результати визначення чутливості до антибіотиків домінуючих збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД та визначено прогностичні показники розвитку антибіотикорезистентності.

#### 4.1. Характеристика чутливості до антибіотиків домінуючих грампозитивних збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД та їх основних фенотипових резистотипів

В результаті досліджень встановлено варіабельну чутливість ізолятів *S. aureus* до антибіотиків, що найчастіше застосовують у клінічній практиці та рекомендовані комітетом якості EUCAST (рис. 4.1).

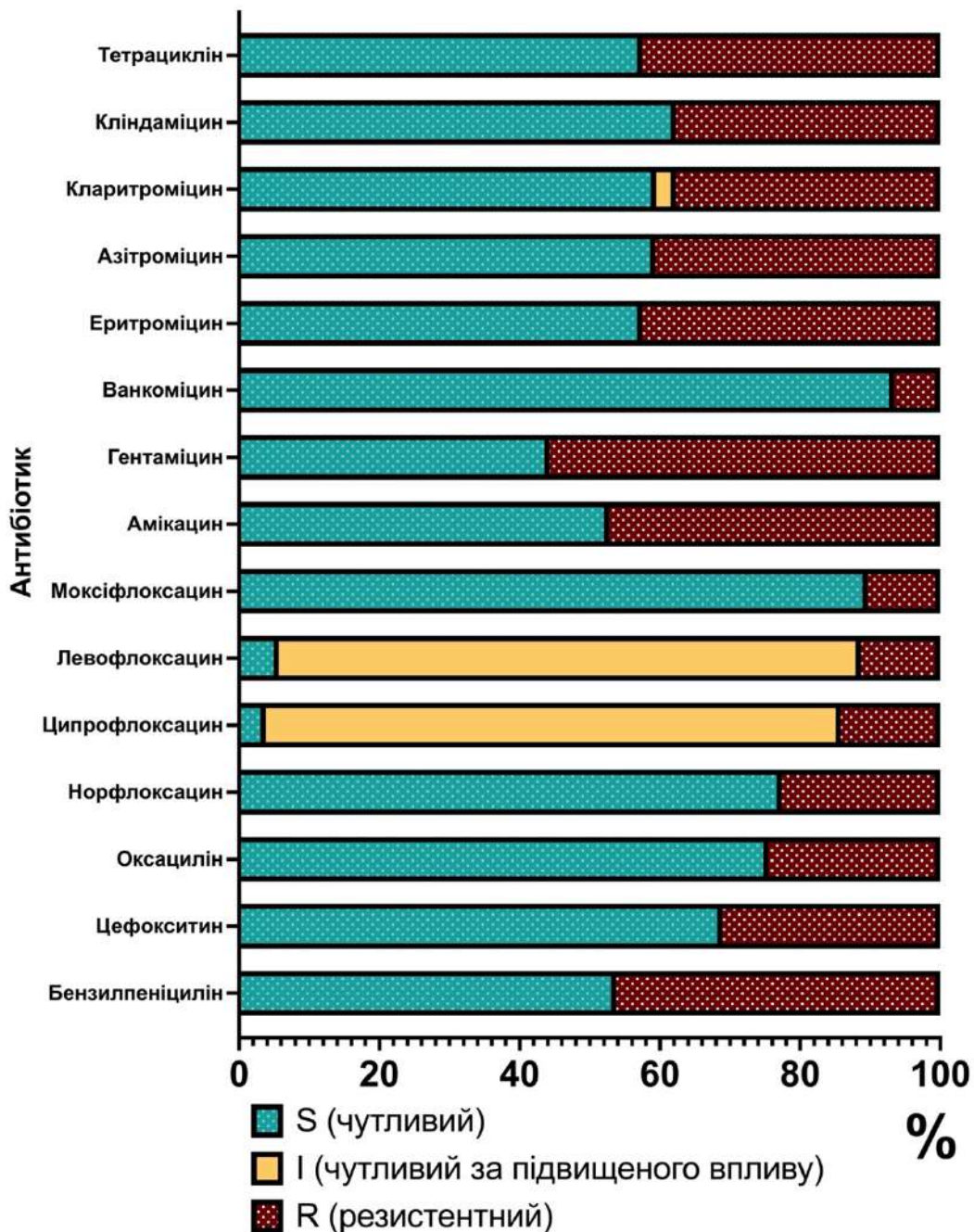


Рис. 4.1 Чутливість ізолятів *S. aureus* (n=106) до антибіотиків, %.

Серед 106 ізолятів золотистого стафілококу 57 (53,8%) виявилися чутливими до бензилпеніциліну. Поряд з цим, досліджувані мікроорганізми володіли більшою чутливістю до цефалоспорину II покоління цифокситину, частка чутливих *S. aureus* складала (абс. 73; 68,9%). Варто зауважити, що лише 50 (47,2%) клінічних ізолятів виявилися чутливими до бензилпеніциліну та цефокситину одночасно, в результаті чого відповідно, їх можна було вважати чутливими до усіх антибіотиків пеніцилінового ряду.

В свою чергу частки стійких до бензилпеніциліну (абс. 49; 46,2%) та цефокситиму (абс. 33; 31,1%) *S. aureus* свідчила про значний розвиток резистентності до даних антибактеріальних препаратів. Вищезазначені скринінгові тести дозволяли характеризувати стійкість ізолятів золотистого стафілококу до усіх антибіотиків пеніцилінового ряду в цілому. Так, 22 клінічних ізоляти (20,8%) були резистентними до бензилпеніциліну, зберігаючи чутливість до цефокситиму, що вказувало на їх чутливість до  $\beta$ -лактамів інгібіторів  $\beta$ -лактамаз та ізоксазолинпеніцилінів (оксацилін, клоксацилін, діклоксацилін). Частка *S. aureus* стійких до бензилпеніциліну та цефокситиму (абс. 26; 24,5%) одночасно свідчила про їх резистентність до усіх пеніцилінів. При чому, додаткове тестування їх чутливості до оксациліну демонструвало значення МІК антибіотика  $>2$  мг/л (в середньому  $4,0 \pm 2,19$  мг/л), що вказувало на генетично детерміновану мецитилінрезистентність ізолятів.

З метою характеристики чутливості *S. aureus* до фторхінолонів проведено скринінговий тест з норфлораксацином. Встановлено вищу чутливість коагулазопозитивних стафілококів до даної групи антибактеріальних препаратів, порівняно з  $\beta$ -лактамами, оскільки чутливими до норфлораксацину виявилось 82 клінічних ізолятів (77,4%) серед 106 досліджуваних. Враховуючи рекомендації комітету якості EUCAST, чутливі до норфлораксацину стафілококи автоматично вважалися чутливими до моксіфлораксацину і чутливими при посиленому впливі до ципрофлораксацину і левофлораксацину. 24 резистентних до норфлораксацину *S. aureus*

потребували додаткового тестування щодо чутливості до усіх фторхінолонів окремо. В результаті досліджень 11 клінічних ізолятів, що складало (10,4% ) від загальної кількості *S. aureus*, виявилися резистентними до норфлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину та моксіфлоксацину, що вказувало на стійкість до цієї групи антибактеріальних препаратів. Варто зауважити, що серед резистентних до норфлоксацину *S. aureus* 4 (3,8%), 6 (5,7%) та 13 (12,3%) ізолятів проявляли чутливість до ципрофлоксацину, левофлоксацину та моксіфлоксацину відповідно.

*S. aureus*, виділені від пацієнтів з ІЗЗ м'яких тканин ШЛД, демонстрували низьку чутливість до аміноглікозидів. Так, (47,2%) досліджуваних ізолятів виявилися резистентними до амікацину. При чому серед стійких золотистих стафілококів до амікацину паралельно не виявилось жодного чутливого до гентаміцину. Поряд з цим, результати визначення чутливості *S. aureus* до гентаміцину вказували на ще нижчий результат: частка резистентних ізолятів становила (55,7%) від загальної кількості досліджуваних мікроорганізмів даного виду.

Безумовно на сьогоднішній день препаратом вибору для лікування інфекцій, викликаних резистентними штамми грампозитивних мікроорганізмів, є глікопептиди. Досліджувані ізоляти *S. aureus* демонстрували фенотипові ознаки високої чутливості до ванкоміцину (абс. 99; 93,4%). В середньому МІК ванкоміцину для чутливих стафілококів становила  $1,12 \pm 0,63$  мг/л. При чому відповідно до таблиць контролю якості комітету EUCAST, усі чутливі до ванкоміцину клінічні ізоляти автоматично вважали чутливими до далбаванцину та орітаванцину.

З метою визначення чутливості *S. aureus*, виділених від пацієнтів, було проведеного скрінінговий тест з еритроміцином. 61 (57,5%) тестований клінічний ізолят виявляв чутливість до еритроміцину і тому вважалися чутливими до азитроміцину та кліндаміцину. В свою чергу стійкі до еритроміцину ізоляти були додатково тестовані на чутливість до кожного макроліда окремо. В результаті

дослідження виявлено подібну тенденцію: з 45 резистентних до еритроміцину *S. aureus* 43 та 40 ізолятів зберігали резистентність до азитроміцину і кларитроміцину відповідно. Лише 2 клінічні ізоляти, стійкі до еритроміцину, проявляли чутливість до зазначених антибактеріальних препаратів і 3 з них виявилися чутливими при посиленому впливі кларитроміцину.

В результаті ДДМ нами встановлено, що *S. aureus* в (62,3%) випадків були чутливими до представника лінкозамідів - кліндаміцину. Однак, для клінічних ізолятів резистентних до еритроміцину та чутливих до кліндаміцину був проведений додатково D-test на приховану індукцибельну кліндаміцинову резистентність. В результаті для 25 клінічних ізолятів D-test виявився позитивним, що давало привід віднести дані мікроорганізми до категорії резистентних до кліндаміцину стафілококів. Враховуючи вище сказане, частка резистентних *S. aureus* до кліндаміцину зросла на 23,6% і становила (61,3%).

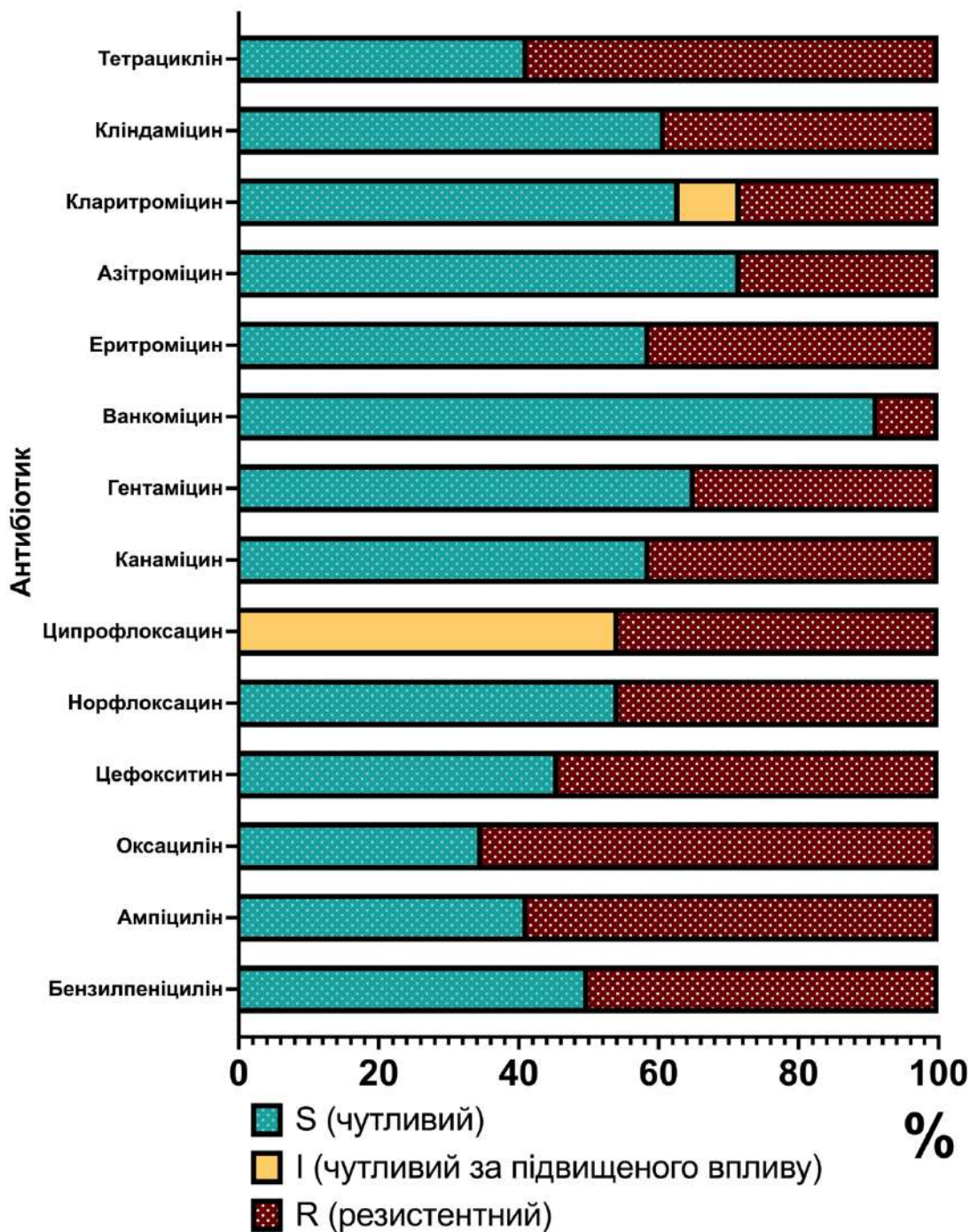
Чутливість коагулазопозитивних стафілококів до тетрациклінів оцінювали за тетрацикліновим скрінінгом: чутливі мікроорганізми до тетрацикліну автоматично визнавалися чутливими до доксицикліну та міноцикліну. В результаті тестування виявлено лише 61 (57,5%) чутливих до тетрациклінів *S. aureus*.

На основі отриманих результатів ДДМ встановлено 5 основних **фенотипових резистотипи** ізолятів *S. aureus*, збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД:

- 1) резистентні до усіх цефалоспоринів та аміноглікозидів (абс. 13; 12,3%);
- 2) резистентні до усіх макролідів, тетрациклінів та лінкозамідів, включаючи індукцибельну кліндаміцинову резистентність (абс. 13; 12,3%);
- 3) резистентні до усіх цефалоспоринів та норфлуксацину (абс. 8; 7,5%);
- 4) резистентні до усіх фторхінолонів та аміноглікозидів (абс. 6; 5,7%);
- 5) резистентні до ванкоміцину та усіх макролідів і лінкозамідів, включаючи індукцибельну кліндаміцинову резистентність (абс. 4; 3,8%).

На відміну від коагулазопозитивних стафілококів, для визначення чутливості до антибактеріальних препаратів коагулазонегативних представників цього роду

скрінінгові тести застосовуються рідше, тому досліджувані ізоляти переважно тестували щодо кожного антибіотика окремо (рис. 4.2).



**Рис. 4.2** Чутливість коагулазонегативних *Staphylococcus* spp. (n=46) до антибіотиків, %.

Встановлено, що резистентністю до бензилпеніциліну володіли (50,0%) клінічних ізолятів коагулазонегативних *Staphylococcus* spp., виділених від хворих з

ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Не зважаючи на те, що стійкі до бензилпеніциліну ізоляти зустрічалися серед всіх видів CoNS, найбільшу частку серед них (абс. 10; 21,7%) складала *S. epidermidis*.

Чутливість до цефалоспоринів та карбапенемів серед CoNS оцінювали за скрінінговим тестом чутливості до цефокситину, в результаті чого виявлено стійкість до антибактеріальних препаратів цих груп у (54,3%) клінічних ізолятів.

CoNS демонстрували нижчу чутливість до фторхінолонів, порівняно з коагулазопотивними *S. aureus*. Встановили, що лише (54,3%) досліджуваних ізолятів виявилися чутливими до норфлораксацину і, відповідно, чутливими до моксіфлораксацину та чутливими при посиленому впливі до ципрофлораксацину та левофлораксацину. Варто зауважити, що додаткове дослідження стійких до норфлораксацину штамів щодо чутливості до ципрофлораксацину та левофлораксацину не виявило жодного чутливого ізоляту.

Встановлено, що (58,7 %) досліджуваних коагулазонегативних *Staphylococcus* spp. були чутливими до аміноглікозидів: канаміцину та амікацину. Поряд з цим, чутливість досліджуваних ізолятів до гентаміцину була дещо вищою: частка чутливих стафілококів складала (абс. 30; 65,2%).

Найвищу чутливість коагулазонегативні *Staphylococcus* spp. демонстрували щодо ванкоміцину. Так, (абс. 42; 91,3%) досліджуваних клінічних ізолятів зберігали чутливість до глікопептиду.

Чутливість стафілококів до макролідів визначали за чутливістю до еритроміцину у відповідності до рекомендацій комітету EUCAST. Досліджені показали, що (абс. 27; 58,7%) коагулозонегативних *Staphylococcus* spp. були чутливим до еритроміцину, що одночасно вказувало на чутливість до азитроміцину, кларитроміцину та рокситроміцину. Додаткове дослідження резистентних ізолятів до еритроміцину виявлено (абс. 13; 28,3%) стійких до азитроміцину та кларитроміцину. Варто зауважити, що в ході дослідження (абс. 4, 8,7%) CoNS були віднесені до категорії чутливих за підвищеного впливу кларитроміцину.

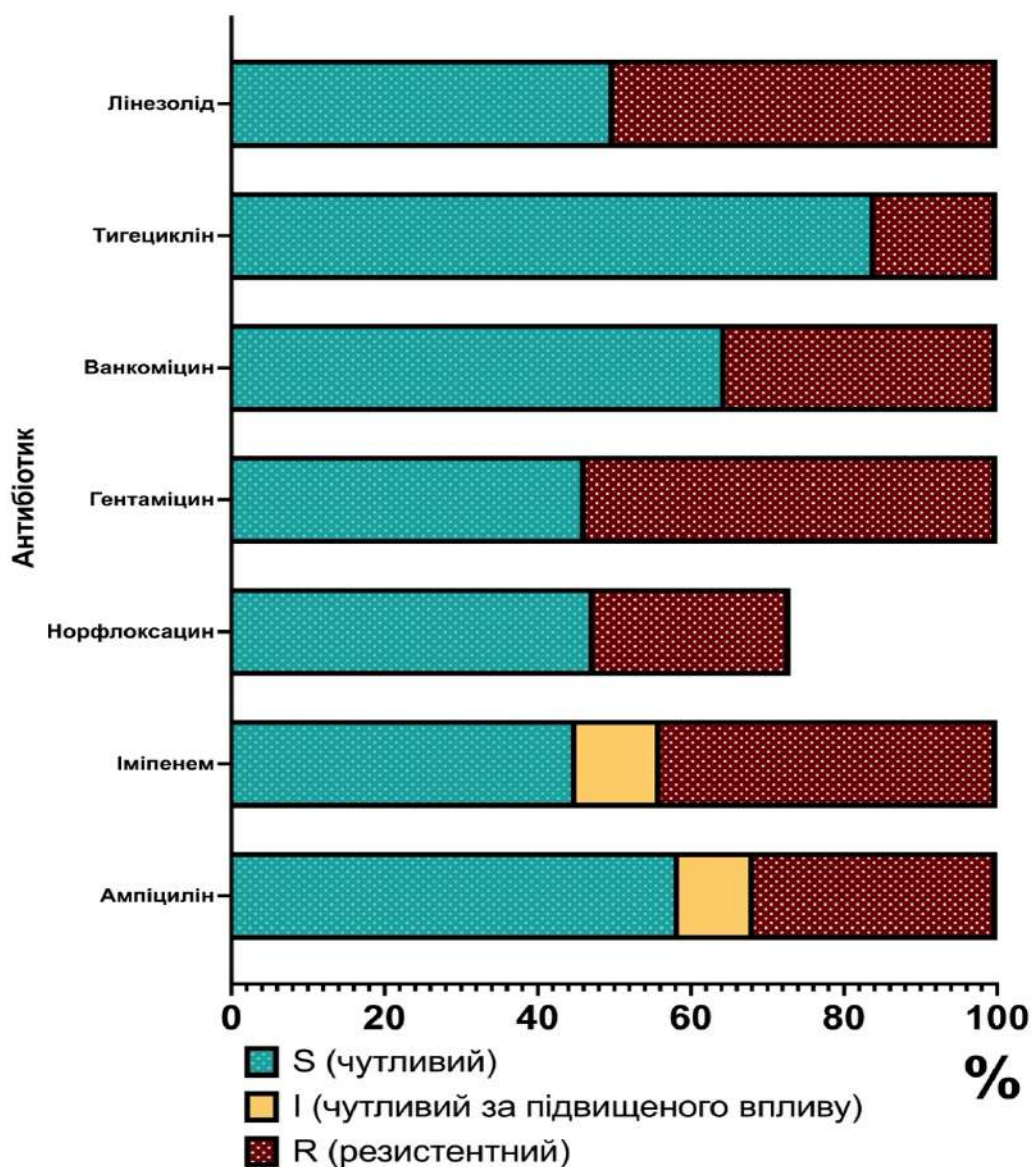
В середньому в результаті дослідження чутливість до кліндаміцину серед коагулазонегативних стафілококів складала (абс. 28; 60,9%). Проте, додатковий D-test виявив приховану індукцибельну стійкість до лінкозаміду у (абс. 12; 26,1%) чутливих ізолятів, знизивши показник чутливих до кліндаміцину коагулазонегативних *Staphylococcus* spp. до (абс. 30; 65,2%).

Результати досліджень довели розвиток антибіотикорезистентності до тетрациклінів у (абс. 27, 58,7%) клінічних ізолятів коагулазонегативних стафілококів, що дозволяло зробити висновки щодо чутливості даних мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів цієї групи в цілому.

На основі отриманих результатів ДДМ встановлено 3 основних **фенотипових резистотипи** ізолятів коагулазонегативних *Staphylococcus* spp., збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД:

- 1) резистентні до усіх  $\beta$ -лактамінів та фторхінолонів (абс. 6; 13,0%);
- 2) резистентні до усіх  $\beta$ -лактамінів, тетрациклінів та лінкозамідів, включаючи індукцибельну кліндаміцинову резистентність (абс. 5; 10,9%);
- 3) резистентні до усіх аміноглікозидів, макролідів та лінкозамідів, включаючи індукцибельну кліндаміцинову резистентність (абс. 4; 8,7%).

Клінічні ізоляти роду *Enterococcus*, що виділяли від хворих на ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, демонстрували розвиток резистентності до антибіотиків різних фармакологічних груп (рис. 4.3). Чутливість до ампіциліну, амоксициліну та піперациліну *Enterococcus* spp. визначали за чутливістю до ампіциліну. Нами встановлено розвиток стійкості до пеніцилінів у (абс. 26; 31,7%) клінічних ізолятів, (абс. 8; 9,8%) мікроорганізмів були віднесені до категорії чутливих за підвищеного впливу антибіотиків. Загалом, чутливість ентерококів до пеніцилінів не перевищувала 58,5 %.



**Рис. 4.3** Чутливість *Enterococcus* spp. (n=82) до антибіотиків, %.

Згідно граничних таблиць контролю якості комітету EUCAST серед карбапенемів чутливість *Enterococcus* spp. доцільно визначати виключно до іміпенему. Антибактеріальний препарат викликав затримку росту (абс. 37; 45,1 %) досліджуваних ентерококів, при цьому (абс. 9; 11,0%) клінічних ізолятів були чутливими до іміпенему за підвищеного впливу.

Чутливість представників роду *Enterococcus* до фторхінолонів оцінювали за скрінінговим тестом з норфлораксацином. Досліджувані ізоляти проявляли кращу чутливість до фторхінолонів, порівняно з пеніцилінами, частка чутливих до

норфлоксацину мікроорганізмів складала (абс. 61; 74,4%), що вказувало на чутливість до ципрофлоксацину та левофлоксацину одночасно. У зв'язку з відсутністю клінічних меж чутливості ентерококів до моксіфлоксацину, усі чутливі до норфлоксацину ізоляти були категорезовані як «позбавлені механізмів резистентності до фторхінолонів».

Представники роду *Enterococcus* зберігали чутливість у (абс. 53; 64,6%) випадків до глікопептиду ванкоміцину, який має найбільше клінічне значення.

*Enterococcus* spp. часто володіють природною стійкістю до аміноглікозидів і тому їх не застосовують в якості монотерапії ентерококових інфекцій. Проте, доведений синергізм між аміноглікозидами та пеніцилінами чи глікопептидами щодо представників цього роду без набутого високого рівня резистентності до аміноглікозидів. Таким чином, скрінінговий тест з гентаміцином направлений на розрізнення природної стійкості та набутого високого рівня резистентності. Отже, в результаті досліджень нами виявлено (абс. 38; 46,3%) представників роду *Enterococcus*, які не володіли набутим високим рівнем резистентності до аміноглікозидів, і, відповідно, прогнозовано можливий синергізм з пеніцилінами та глікопептидами за умови чутливості до антибіотиків цих груп. Під час скрінінгу *Enterococcus* spp. без набутого високого рівня резистентності до аміноглікозидів виявлено (абс. 19; 23,2%) клінічних ізолятів ентерококів з потенційно можливим синергізмом з пеніцилінами та (абс. 22; 26,8%) ізолятів з такою ж можливістю комбінації з глікопептидами.

Серед тетрациклінів рекомендовано визначати чутливість *Enterococcus* spp. лише до тигецикліну, в результаті чого встановлено найвищу чутливість досліджуваних мікроорганізмів до даного антибіотика. Частка чутливих ізолятів складала (абс. 69; 84,1%).

Варто відмітити результати чутливості ентерококів до лінезоліду розділилися певним чином. Так, частка чутливих клінічних ізолятів до даного антибактеріального препарату складала (абс. 41; 50,0%).

На основі отриманих результатів ДДМ встановлено 4 основних фенотипових резистотипи ізолятів *Enterococcus* spp., збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД:

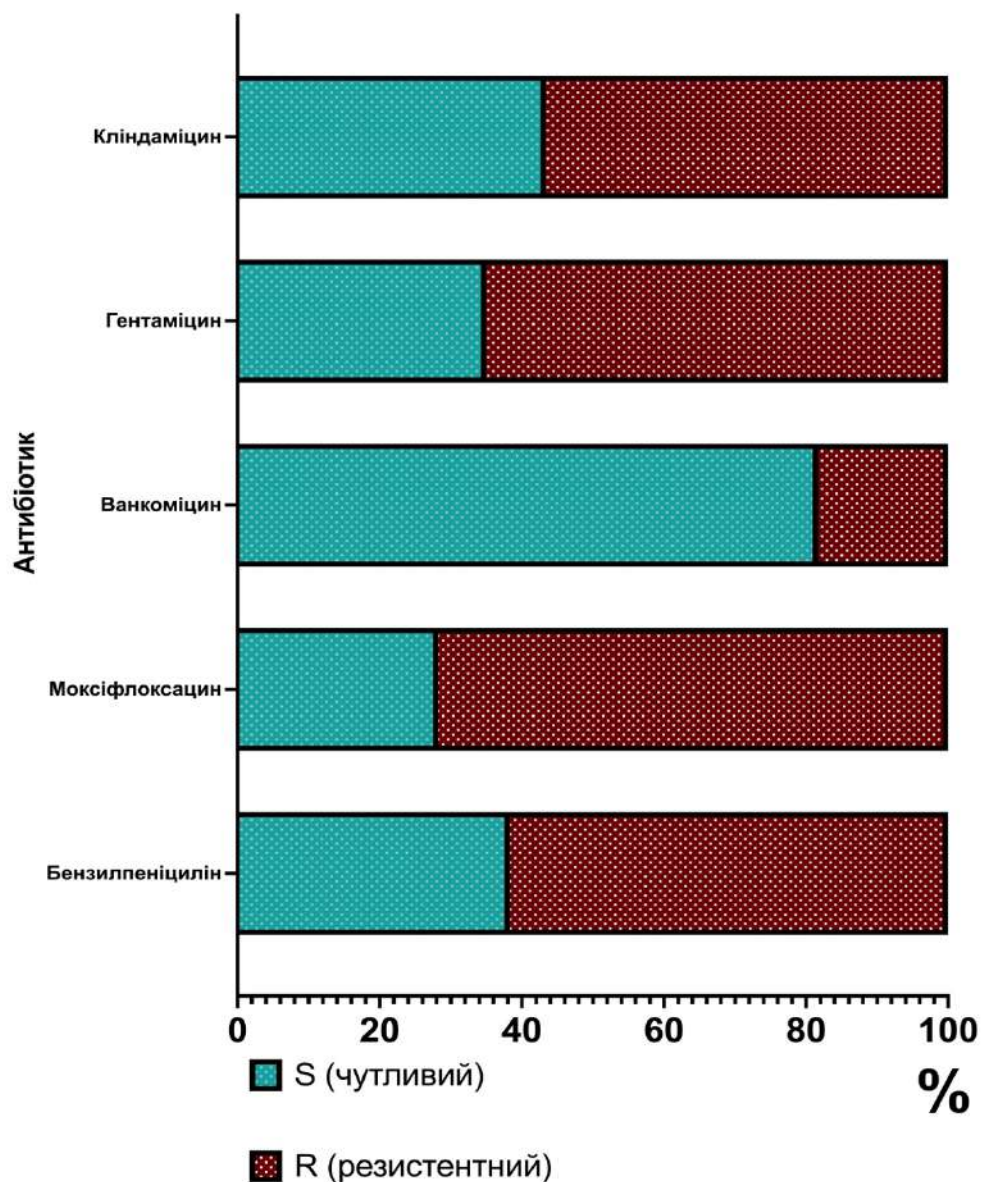
- 1) резистентні до ванкоміцину та лінезоліду (абс. 17; 20,7%);
- 2) резистентні до ванкоміцину та аміноглікозидів (абс. 13; 15,9%);
- 3) резистентні до усіх  $\beta$ -лактамів та аміноглікозидів (абс. 8; 9,8%);
- 4) резистентні до карбапенемів, фторхінолонів та аміноглікозидів (абс. 7; 8,5%).

*Streptococcus* spp., виділені від хворих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, проявляли різну чутливість до антибактеріальних препаратів, рекомендованих для використання (рис. 4.4). Чутливість серед стрептококів до бензилпеніциліну, за яким виявляли  $\beta$ -лактамну резистентність, була низькою і складала (абс. 23; 38,3%). Тобто, даний результат, відповідно до рекомендацій комітету EUCAST, вказував на таку ж чутливість досліджуваних мікроорганізмів до усіх пеніцилінів, цефалоспоринів та карбапенемів.

З метою виявлення резистентності до фторхінолонів для *Streptococcus* spp. проводили скринінг з моксіфлоксацином, в результаті якого виявлено (абс. 43; 71,7%) резистентних клінічних ізолятів і лише (абс. 17; 28,3%) стрептококів позбавлених резистентності до фторхінолонів.

Оцінюючи чутливість стрептококів до глікопептидів, як і серед інших грампозитивних коків, встановлено високу чутливість мікроорганізмів до даної групи хіміотерапевтичних препаратів. Нами виявлено (абс. 49; 81,7%) чутливих до ванкоміцину досліджуваних штамів *Streptococcus* spp.

Подібно до *Enterococcus* spp., стрептококи часто володіють природною резистентністю до аміноглікозидів. Проте, за умов відсутності набутого високого рівня резистентності до даної групи антибіотиків можливе їх синергічне поєднання з пеніцилінами та глікопептидами.



**Рис. 4.4** Чутливість *Streptococcus* spp. (n=60) до антибіотиків, %.

Дослідження *Streptococcus* spp. вказувало на їх низьку чутливість до гентаміцину: (абс. 21; 35,0%) клінічних ізолятів зберігали чутливість до нього, що вказувало на набуту резистентність низького рівня до аміноглікозидів. В свою чергу, серед чутливих *Streptococcus* spp. потенційно можливий синергізм з пеніцилінами та глікопептидами проявляли відповідно (абс. 8; 13,3%) та (абс. 17; 28,3%) клінічних штамів даного виду бактерій. Досліджувані стрептококи у (абс. 26; 43,4%) випадків були чутливими до кліндаміцину. Проте, при дослідженні

чутливості *Streptococcus* spp. до лінкозаміду враховували можливість набуття індукованої кліндаміцинової резистентності. Так, D-test виявся позитивним у (абс. 16; 26,7%) досліджуваних ізолятів, що вважали чутливими до кліндаміцину за результатами ДДМ. Це вказувало на наявність у них прихованої індукованої резистентності і збільшило частку стійких до кліндаміцину стрептококів до (абс. 50; 83,3%).

На основі отриманих результатів ДДМ встановлено 2 основних **фенотипових резистотипи** ізолятів *Streptococcus* spp., збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД:

1) резистентні до усіх  $\beta$ -лактамінів, фторхінолонів, аміноглікозидів та лінкозамідів, включаючи індукційну кліндаміцинову резистентність (абс. 17; 28,3%);

2) резистентні до усіх  $\beta$ -лактамінів та ванкоміцину (абс. 7; 11,7%).

У зв'язку з відсутністю скринінгових тестів для визначення чутливості до хіміотерапевтичних препаратів серед *Kocuria* spp. визначали чутливість клінічних ізолятів до антибіотиків різних груп окремо. Серед пеніцилінів представники даного роду володіли найвищою чутливістю до бензилпеніциліну (абс. 17, 53,1%). Варто відмітити, що резистентні до бензилпеніциліну кокурії (абс. 12; 37,5%) виявилися закономірно стійкими і до амоксициліну, проте частка чутливих (абс. 14; 43,8%) була нижчою за рахунок збільшення кількості ізолятів (абс. 6; 18,8%) чутливих за підвищеного впливу амоксициліну. Подібну тенденцію прослідковували щодо чутливості *Kocuria* spp. до цефалоспоринів. Чутливість ізолятів до цефотаксиму та цефтазидиму не відрізнялася і складала (абс. 16; 50,0%). Відмінність полягала у чутливості (абс. 2; 6,3%) клінічних ізолятів, що були віднесені до категорії «чутливі за підвищеного впливу цефтазидиму», тим самим зменшивши частку резистентних до цефтазидиму кокурій до (абс. 14; 43,8%) (рис. 4.5).

Представники роду *Kocuria* володіли високою чутливістю до меропенему: (абс. 19; 59,4%) досліджуваних мікроорганізмів зберігали чутливість до антибіотика.

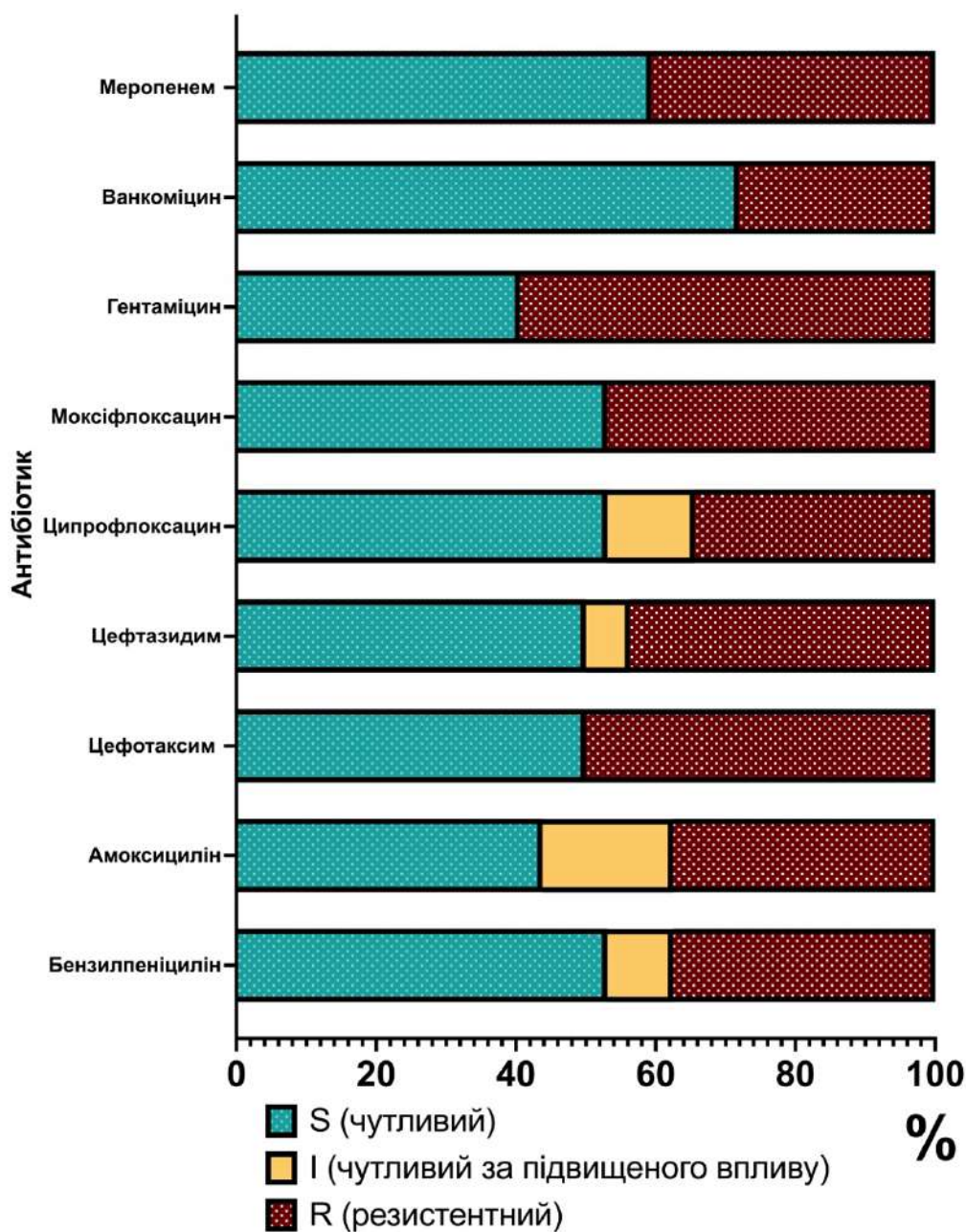


Рис. 4.5 Чутливість *Kocuria* spp. (n=32) до антибіотиків, %.

Чутливість кокурій до фторхінолонів ципрофлоксацину та моксіфлоксацину не відрізнялася між собою і становила більше половини досліджуваних клінічних ізолятів. Поряд з цим, резистентність *Kocuria* spp. до моксифлоксацину виникала у (абс. 15; 46,9%) ізолятів, у той час як до ципрофлоксацину - на 12,5% рідше.

В результаті досліджень виявлено посередню чутливістю *Kocuria* spp. до гентаміцину. Адже частота виявлення чутливих ізолятів становила (абс. 13; 40,6%). Тобто, кількість резистентних до аміноглікозиду мікроорганізмів перевищувала кількість чутливих. Досить закономірним виявився факт найвищої чутливості кокурій до ванкоміцину, як і всіх інших грампозитивних коків, що були виділені від хворих,. В даному випадку (абс. 23; 71,9%) представників роду *Kocuria* зберігали чутливість до ванкоміцину, що в 2,5 рази перевищувало кількість резистентних ізолятів цього роду.

На основі отриманих результатів ДДМ встановлено 2 основних **фенотипових резистотипи** ізолятів *Kocuria* spp., збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД:

- 1) резистентні до пеніцилінів, цефалоспоринів та фторхінолонів (абс. 7; 21,9 %);
- 2) резистентні до карбапенемів, аміноглікозидів та ванкоміцину (абс. 5; 15,6 %).

#### **4.2. Характеристика чутливості домінуючих грамнегативних збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД до антибіотиків та їх основних фенотипових резистотипів**

В результаті досліджень встановлено досить низьку чутливість *Acinetobacter* spp., виділених від хворих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, до антибактеріальних препаратів різних груп (рис. 4.6).

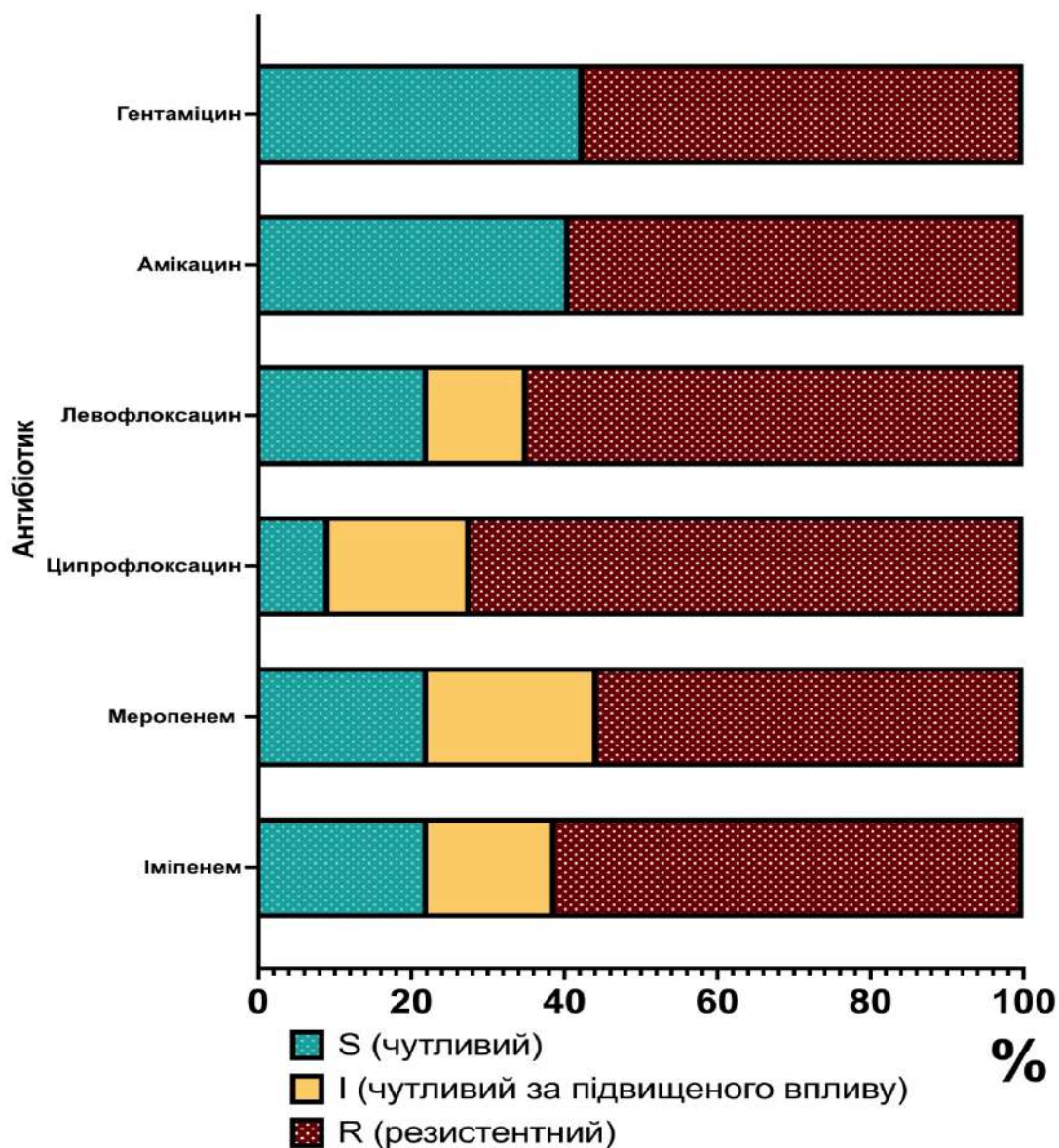


Рис. 4.6 Чутливість *Acinetobacter* spp. (n=54) до антибіотиків, %.

Так, рівень чутливості представників даного роду бактерій до імipенему та меропенему не перевищував (абс. 12; 22,2%). При цьому частки резистентних ізолятів до вищезазначених антибіотиків теж суттєво не відрізнялися. Так, значна частка мікроорганізмів виявилися стійкими до імipенему (абс. 33; 61,1%) та до меропенему (абс. 30; 55,6%).

Найнижчою чутливістю *Acinetobacter* spp. володіли до фторхінолонів. Частота виявлення резистентних до ципрофлораксацину та левофлораксацину

клінічних ізолятів складала (абс. 39; 72,2%) та (абс. 35; 64,8%) відповідно. Якщо кількість чутливих до левофлоксацину ацінетобактерій (абс. 12; 22,2%) знаходилася на рівні чутливих до карбапенемів, то рівень чутливості даних бактерій (абс. 5; 9,3%) до ципрофлоксацину був помітно низьким. Хоча частки представників роду *Acinetobacter*, що були віднесені до категорії «чутливих за підвищеного впливу ципрофлоксацину і левофлоксацину», знаходилися в межах (абс. 10; 18,5%) та (абс. 7; 13,0%) відповідно.

В ході досліджень встановлено найвищу чутливість *Acinetobacter* spp. до аміноглікозидів. Передусім, нами виявлено (абс. 32; 59,3%) резистентних клінічних ізолятів цього роду до амікацину і (абс. 31; 57,4%) стійких мікроорганізмів до гентаміцину. Крім цього, відсутність чутливих ізолятів за підвищеного впливу антибіотиків цієї групи збільшила кількість, власне, чутливих *Acinetobacter* spp. до досліджуваних аміноглікозидів. Так, частка чутливих ацінетобактерій до амікацину складала (абс. 22; 40,7%), чутливих до гентаміцину збудників – (абс. 23; 42,6%), що було зафіксовано як найвищий результат чутливості серед *Acinetobacter* spp.

На основі отриманих результатів ДДМ встановлено 4 основних **фенотипових резистотипи** ізолятів *Acinetobacter* spp., збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, а саме:

- 1) резистентні до усіх антибіотиків (абс. 7; 13,0 %);
- 2) резистентні до карбапенемів та фторхінолонів (абс. 15; 27,8 %);
- 3) резистентні до карбапенемів та аміноглікозидів (абс. 11; 20,4 %);
- 4) резистентні до фторхінолонів та аміноглікозидів (абс. 4; 7,4 %).

Серед пеніцилінів комітетом EUCAST рекомендовано визначати чутливість *Pseudomonas* spp. лише до піперациліну (Рис. 4.7). Проте, в результаті досліджень виявлено рівень резистентності, що перевищував 50% випадків. В свою чергу клінічні ізоляти роду *Pseudomonas* проявляли чутливість до досліджуваного уреїдопеніциліну лише у (абс. 4; 18,2%) випадків. *Pseudomonas* spp. проявляли кращу чутливість до цефалоспоринів. Встановлено, що частки чутливих

мікроорганізмів цього роду бактерій до цефепіму та цефтазідіму становили (абс. 5; 22,7%) та (абс. 8; 36,4%) відповідно, при цьому кількість резистентних ізолятів (абс. 10; 45,5%) була однаковою для обох антибіотиків.

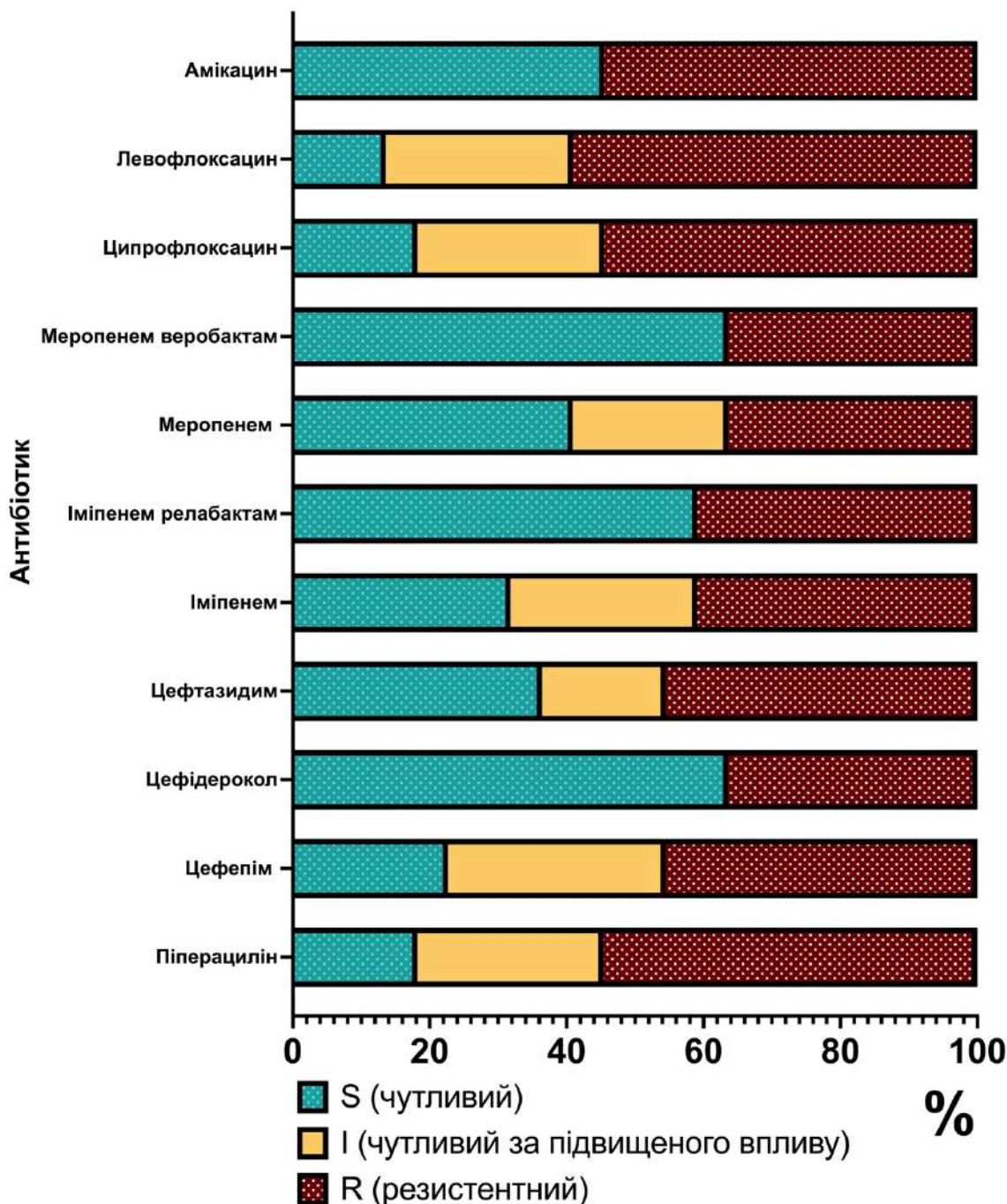


Рис. 4.7 Чутливість *Pseudomonas* spp. (n=22) до антибіотиків, %.

Варто зауважити, що чутливість клінічних ізолятів роду *Pseudomonas* щодо антибіотика резерву цефалоспоринового ряду цефідероколу (абс. 14; 63,6%) перевищувала кількість чутливих досліджуваних мікроорганізмів до пеніцилінів у 3,5 рази, а кількість чутливих до цефепіму у 2,8 рази.

Виявили досить закономірну подібність результатів чутливості *Pseudomonas* spp. до карбапенемів: іміпенему та меропенему. Частота виявлення резистентних ізолятів серед них до іміпенему знаходилася в межах (абс. 9; 40,9%), до меропенему – (абс. 8; 36,4%). Поряд з цим, тестування чутливості псевдомонад до захищених карбапенемів показало кращий результат. Чутливість досліджуваних ізолятів до іміпенему релабактаму (абс. 13; 51,1%) перевищувала чутливість до незахищеного іміпенему у 1,9 рази, а чутливість до меропенему веробактаму збільшилася у 1,6 рази, порівняно з чутливістю до незахищеного меропенему.

Досліджувані клінічні ізоляти *Pseudomonas* spp. проявляли високу резистентність до фторхінолонів. Рівень стійкості серед представників цього роду до ципрофлоксацину та левофлоксацину досягав (абс. 12; 54,5%) та (абс. 13; 59,1%) відповідно. При чому (абс. 6; 27,3%) ізолятів були віднесені до категорії чутливих за підвищеного впливу як ципрофлоксацину, так і левофлоксацину, зменшуючи частки власне чутливих мікроорганізмів.

Серед аміноглікозидів визначали чутливість *Pseudomonas* spp. до амікацину, яка знаходилася на рівні (абс. 10; 45,5%).

На основі отриманих результатів ДДМ встановлено 2 основних **фенотипових резистотипи** ізолятів *Pseudomonas* spp., збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД:

- 1) резистентні до пеніцилінів, цефалоспоринів, фторхінолонів та аміноглікозидів (абс. 3; 13,6 %);
- 2) резистентні до усіх карбапенемів та аміноглікозидів (абс. 5; 22,7 %).

Подібно до вищеописаних грамнегативних паличок, представники *Klebsiella* spp. демонстрували найнижчу чутливість до пеніцилінів (рис. 4.8).

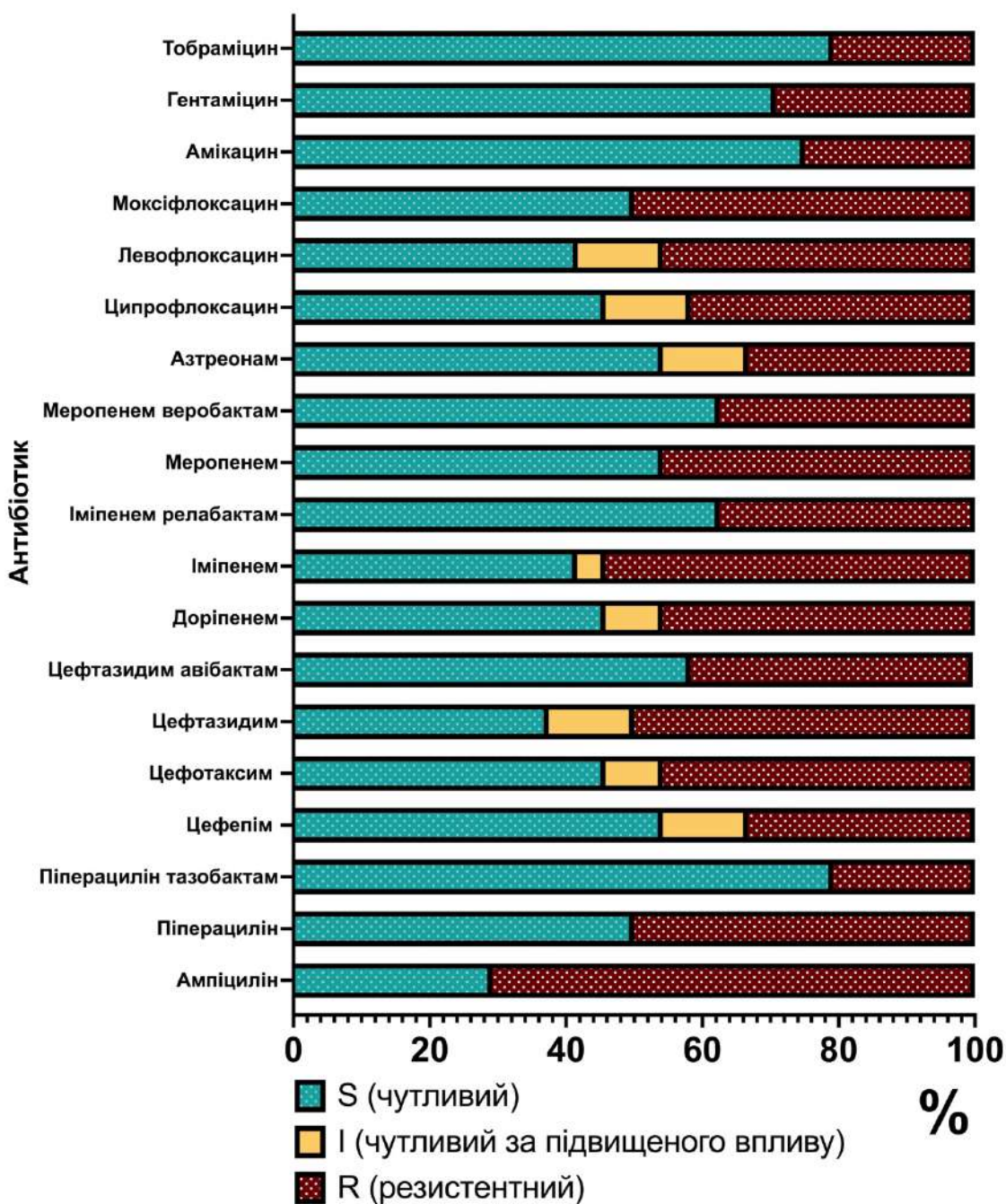


Рис. 4.8 Чутливість *Klebsiella* spp. (n=24) до антибіотиків, %.

Загалом, частки бактерій цього роду, що проявляли ознаки фенотипової чутливості до амікацину та піперациліну, склали 29,2 % та 50,0 % відповідно. Проте, тестування піперациліну тазобактаму демонструвало кращий результат, згідно якого чутливість клебсієл підвищувалася на 29,2 % (абс. 19; 79,2 %), порівняно з чутливістю його незахищеної форми. Варто зауважити, що в ході

дослідження це був один із найкращих показників чутливості *Klebsiella* spp., отриманих нами.

Загалом, чутливість представників роду *Klebsiella* до цефалоспоринів коливалася в межах 37,5 – 54,2 %. Найефективнішим серед них виявився цефепім, фенотипові ознаки резистентності до якого проявляло (абс. 8; 33,3%) клінічних ізолятів цього роду. Варто зауважити, що (абс. 10; 41,7%) *Klebsiella* spp. були стійкими навіть до захищеної форми цефтазидиму. Проте, відсутність ізолятів, чутливих за підвищеного впливу цефтазидиму авібактаму, збільшувало частку чутливих до нього клібсієл (абс. 14; 58,3%) на 20,8%, у порівнянні з результатом тестування незахищеної форми антибіотика (абс. 9; 37,5%). Згідно рекомендацій EUCAST, (абс. 8; 33,3%) клінічних ізолятів *Klebsiella* spp. проявляли ознаки резистентності до усіх тестованих цефалоспоринів III, IV покоління, що давало підставу вважати їх генетично-опосередкованими продуцентами бета-лактамаз.

В ході дослідження чутливості клібсієл до карбапенемів виявлено майже однаковий розподіл між частотою виявлення чутливих та стійких ізолятів. Так, до доріпенему (абс. 11; 45,8%) представників роду *Klebsiella* були резистентними і стільки ж чутливими, залишаючи 8,4% на ізоляти чутливі за підвищеного впливу цього антибіотика. подібну тенденцію прослідковували щодо чутливості клібсієл до меропенему та іміпенему, частки резистентності до яких склали (абс. 11; 45,88 %) та (абс. 13; 54,2 %) відповідно. Закономірним виявився факт вищої ефективності захищених форм даних антибактеріальних препаратів. Так, виявлено однакові частки чутливих *Klebsiella* spp. (абс. 15; 62,5 %) для меропенему веробактаму та іміпенему релабактаму, що на 8,3 % та 20,8 % більше щодо результатів відповідних незахищених форм антибіотиків. Більше того, стійкість клібсієл до меропенему, згідно рекомендацій EUCAST, свідчила про їх здатність до продукції карбапенемаз, частка яких становила (абс. 11; 45,8%). Подібно до інших  $\beta$ -лактмів чутливість представників роду *Klebsiella* до азтреонаму сягала (абс. 8; 33,3%). Враховуючи виявлення ізолятів, чутливих за підвищеного впливу

до азтреонаму, загальна частка чутливих клебсієл до нього знаходилася на рівні (абс. 13; 54,2%).

В результаті проведеного дослідження виявили посередню чутливість *Klebsiella* spp. до фторхінолонів, адже цей показник знаходився в межах 42-50 %. Цікавим виявився той факт, що частота виявлення ізолятів з фенотиповими ознаками резистентності до фторхінолонів дещо збільшувалася залежно від їх покоління. Так, рівень стійкості до фторхінолону II покоління ципрофлоксацину становив (абс. 10; 41,7 %), до препарату III покоління левофлоксацину – (абс. 11; 45,8 %) та IV покоління моксіфлоксацину – (абс. 12; 50,0 %).

Нами виявлена найвища ефективність аміноглікозидів щодо представників роду *Klebsiella*. Частки чутливих ізолятів цього роду до аміноглікозидів загалом перевищували 70,0 %. Так, рівень чутливості *Klebsiella* spp. до гентаміцину, амікацину та тобраміцину знаходився на рівні (абс. 17; 70,8 %), (абс. 18; 75,0 %) та (абс. 19; 79,2 %) відповідно. Водночас, варто зауважити, що (абс. 5; 20,8%) досліджуваних ізолятів цього роду була повністю резистентними до усіх антибіотиків цієї групи.

На основі отриманих результатів ДДМ встановлено 2 основних **фенотипових резистотипи** ізолятів *Klebsiella* spp., збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД:

- 1) резистентні до усіх незахищених пеніцилінів, цефалоспоринів та імipенему (абс. 4; 16,7 %);
- 2) резистентні до карбапенемів, включаючи захищені форми, монобактами та аміноглікозидами (абс. 5; 20,8 %).

Враховуючи той факт, що в таблицях порогових показників чутливості EUCAST відсутні дані щодо представників роду *Sphingomonas*, отримані результати оцінювали за пороговими показниками non-aeruginosa видів роду *Pseudomonas*. Адже виділені клінічні ізоляти *S. paucimobilis* мають філогенетичну спорідненість з псевдомонадами і раніше класифікували як *Pseudomonas* spp.

В результаті дослідження встановлено нижчий рівень розвитку антимікробної резистентності у *Sphingomonas* spp.. У порівнянні з іншими грамнегативними паличками, яких виділяли за умов ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД (рис. 4.9).

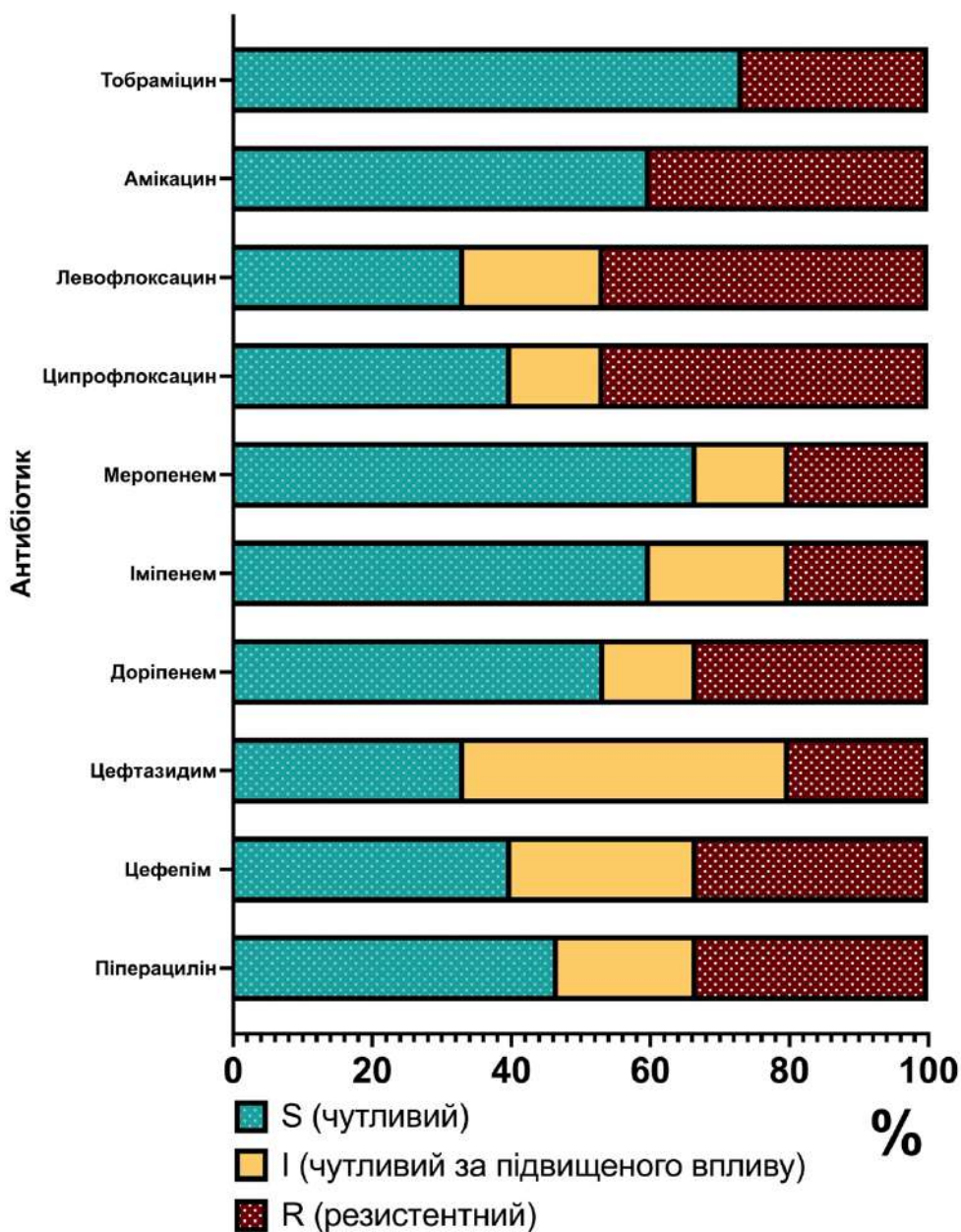


Рис. 4.9 Чутливість *Sphingomonas* spp. (n=15) до антибіотиків, %.

Клінічні штами сфінгомонад виявилися чутливими до вищезгаданого піперациліну у (абс. 7; 46,7%) випадків, в той час як частка стійких до нього ізолятів

складала (абс. 5; 33,3%). Досить закономірно, подібний результат демонстрували цефалоспорины. Клінічні ізоляти роду *Sphingomonas* у (абс. 6; 40,0%) та (абс. 5; 33,3%) випадків були чутливими до цефепіму та цефтазидиму відповідно.

В ході дослідження було виявлено кращу ефективність карбапенемів щодо *Sphingomonas* spp., адже їх чутливість до антибіотиків даної групи коливалася в межах 53-66,6 %. Цікавим виявився той факт, що рівень чутливості сфінгомонад знижувався зі збільшенням покоління антибіотика. Тобто, карбапенем III покоління доріпенем був ефективним щодо (абс. 8; 53,3 %) клінічних ізолятів даного роду бактерій, представник II покоління меропенем – щодо (абс. 9; 60,0 %) сфінгомонад та іміпенем – карбапенем III покоління, – щодо (абс. 10; 66,7 %) *Sphingomonas* spp. Не зважаючи на одержані результати, встановлено, що рівень розвитку антимікробної резистентності до іміпенему та меропенему (абс. 3; 20,0%) серед представників даного роду мікроорганізмів був найнижчим.

Частки чутливих *Sphingomonas* spp., що виділяли від пацієнтів з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, до фторхінолонів: ципрофлоксацину та левофлоксацину, складала (абс. 6; 40,0%) та (абс. 5; 33,3%) відповідно. Проте, частки стійких бактерій даного роду до ципрофлоксацину та левофлоксацину біли рівними (абс. 7, 46,7%), що виявилось найвищим показником резистентності серед *Sphingomonas* spp.

Грамнегативні палички роду *Sphingomonas* демонстрували варіабельну чутливість до аміноглікозидів. Адже рівень їх чутливості до амікацину та тобраміцину був на рівні (абс. 9; 60,0%) та (абс. 11; 73,3%) відповідно, що у випадку з останнім було найвищим результатом чутливості сфінгомонад, виявлених нами. Однак, поряд з цим, враховуючи факт відсутності ізолятів даного роду, що були віднесені до категорії «чутливих за підвищеного впливу аміноглікозидів», частки резистентних до них *Sphingomonas* spp. були в межах 26,7-40,0 %.

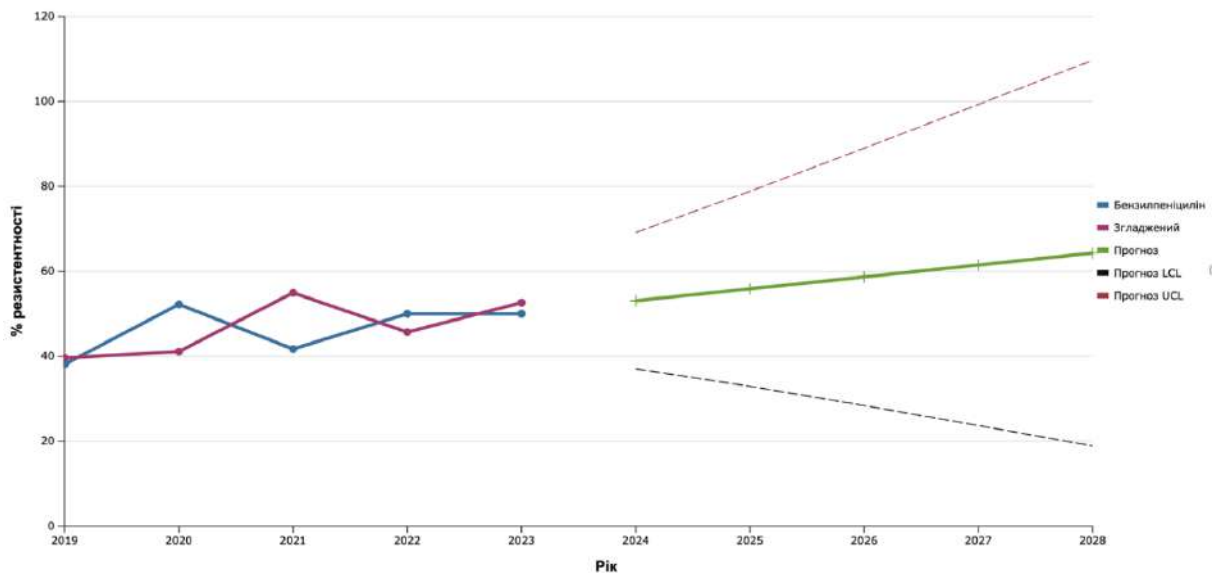
На основі отриманих результатів ДДМ встановлено провідний **фенотиповий резистотип** ізолятів *Sphingomonas* spp., збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД:

- 1) резистентні до пеніцилінів, цефепіму та фторхінолонів (абс. 4; 26,7 %).

### 4.3. Ретроспективний аналіз та прогнозування антимікробної резистентності домінуючих збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД

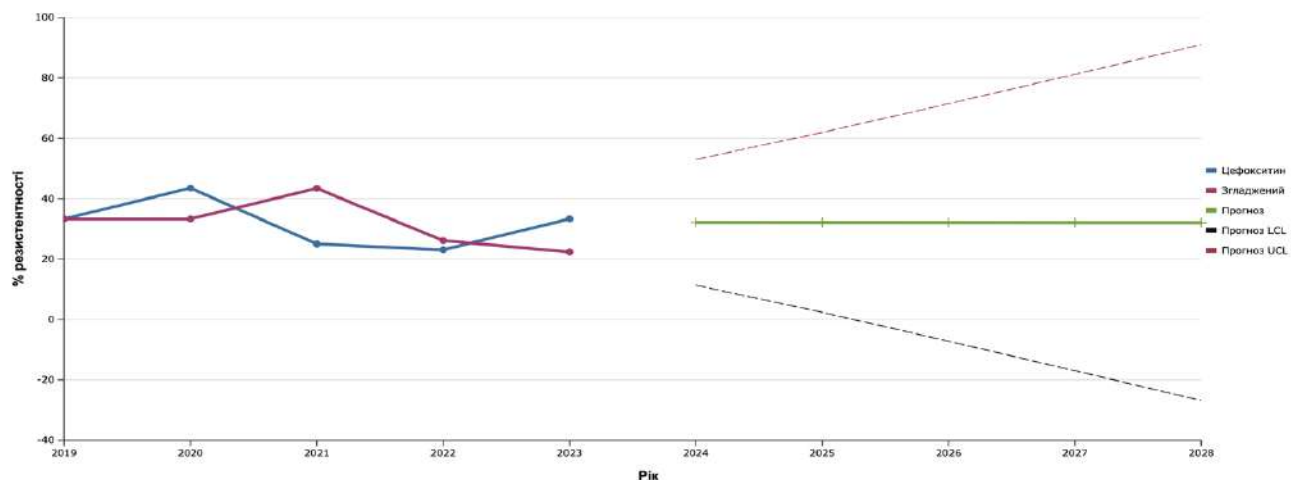
В результаті ретроспективного дослідження чутливості збудників інфекційно-запальних захворювань лицевої ділянки до антибіотиків встановлено, що резистентність ізолятів *S. aureus* до різних антибіотиків змінювалася щорічно протягом 2019-2023 рр.

Рівень резистентності ізолятів золотистого стафілококу до бензилпеніциліну, за яким оцінюють стійкість до усіх пеніцилінів, з 2019 р. по 2023 р. коливався в межах 40-50% (рис. 4.10). Проте, за результатами аналітичного прогнозування методом експоненційного згладжування був чітко окреслений тренд збільшення частки резистентних *S. aureus* до бензилпеніциліну протягом наступних п'яти років на 18,0 %. Так, за даними математичного прогнозування частота виявлення антимікробної резистентності золотистих стафілококів до бензилпеніциліну, а звідси і до всіх пеніцилінів, у 2028 р. сягатиме 64,3 %.



**Рис. 4.10** Прогностичні показники формування резистентності *S. aureus* до бензилпеніциліну на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

В ході дослідження спостерігали незначне зниження рівня стійкості виділених ізолятів золотистого стафілокока до цефокситину у 2021 – 2022 рр. майже до 20,0 % з підвищенням у 1,4 рази у наступному 2023 р. (Рис. 4.11).



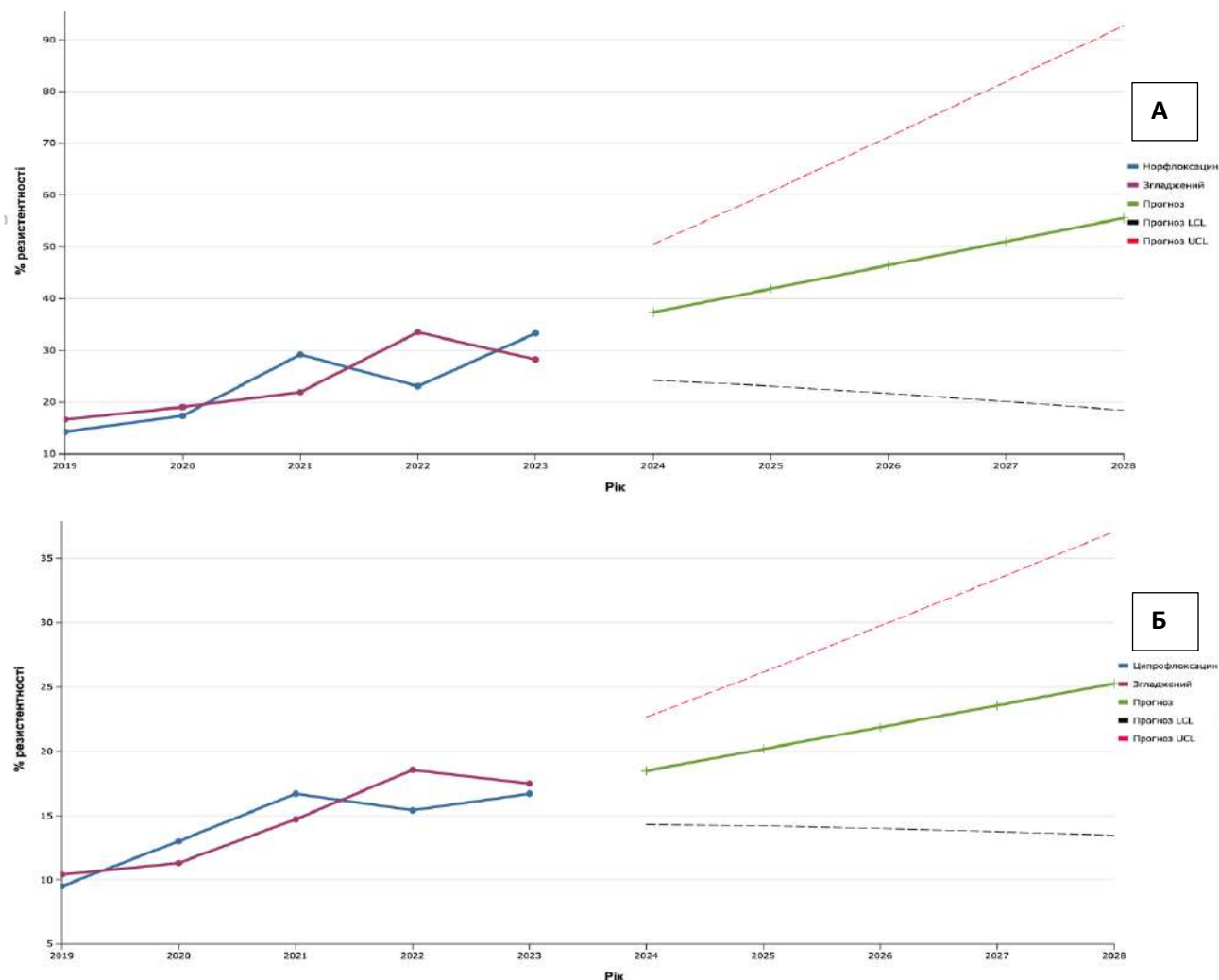
**Рис. 4.11.** Прогностичні показники формування резистентності *S. aureus* до цефокситину на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

На основі цих даних прогнозоване рівномірне плато антимікробної резистентності *S. aureus* до цефокситину, за яким роблять висновки про чутливість представників даного виду мікроорганізмів до усіх цефалоспоринів та карбапенемів, встановлено на рівні 32,0 % впродовж 2024-2028 рр.

Рівень антимікробної резистентності клінічних ізолятів золотистого стафілококу, виділених від хворих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, до фторхінолонів поступово збільшувався впродовж 2019-2021 рр. (рис. 4.12).

Не зважаючи на незначне зниження цього показника у 2022 р., у наступному 2023 р. нами було зафіксовано найвищі частки резистентних до норфлуксацину (33,3 %) та ципрофлуксацину (16,7 %) *S. aureus*. Саме тому, після аналізу експоненційного згладжування виявили чіткий тренд до підвищення рівня резистентності золотистих стафілококів до фторхінолонів. Так, за результатами

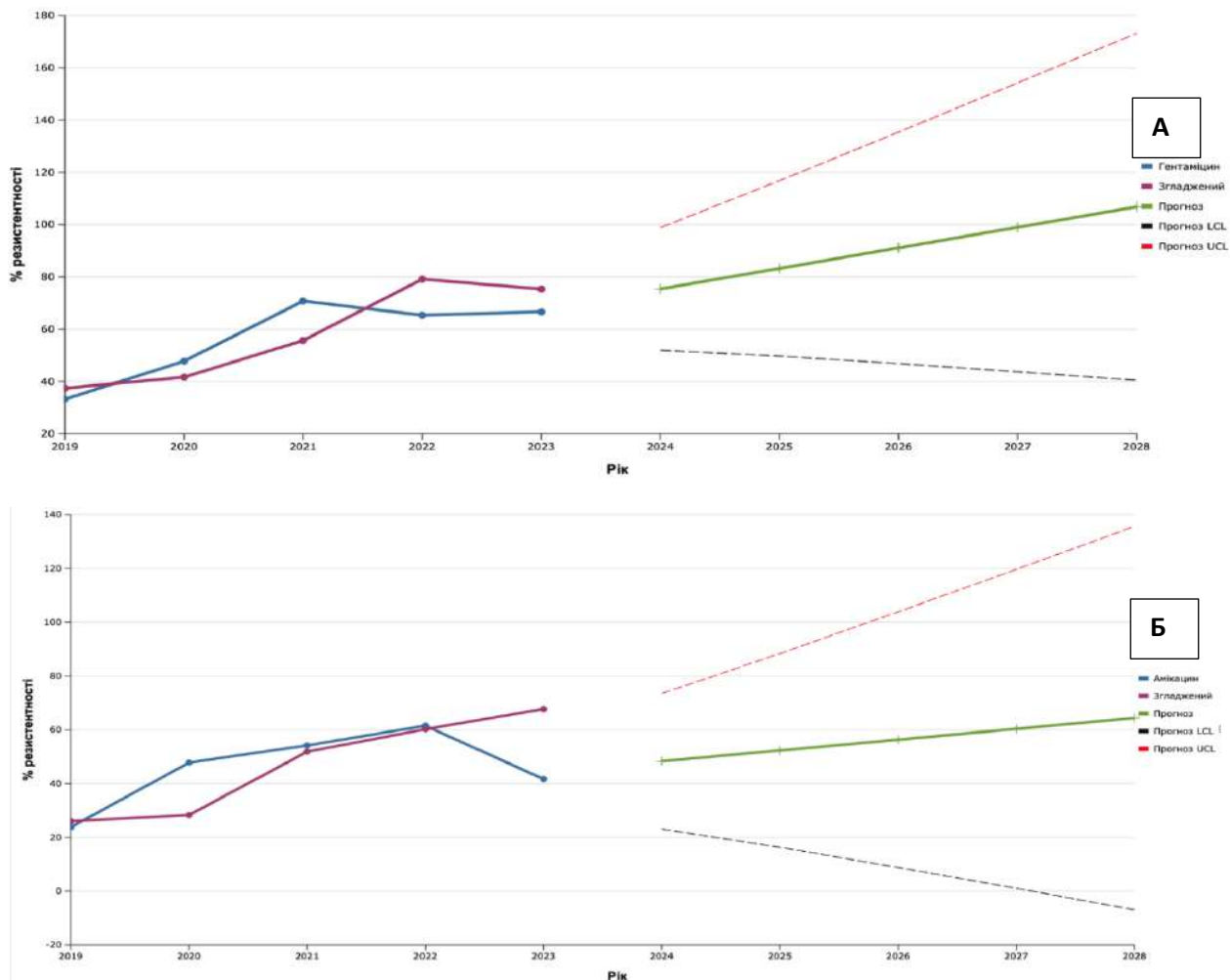
аналізу частки стійких до ципрофлоксацину ізолятів цього виду протягом 2024-2028 рр. імовірно будуть збільшуватися від 18,5 % до 25,3 %.



**Рис. 4.12** Прогностичні показники формування резистентності *S. aureus* до норфлоксацину (А) та ципрофлоксацину (Б) на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024).

Подібну тенденцію демонстрував норфлоксацин: спрогнозовані частки стійких до нього *S. aureus* рівномірно збільшувалися від 37,4 % у 2024 р. до 55,6 % у 2028 р. Враховуючи той факт, що саме за результатом чутливості стафілококів до норфлоксацину встановлюють рівень фторхінолонової резистентності, можна гіпотетично очікували прогнозоване підвищення останньої наступні п'ять років у межах 20,0%.

В результаті дослідження встановлено стрімке збільшення рівня антимікробної резистентності *S. aureus* до аміноглікозидів протягом 2019-2021 рр., коли була зафіксована рекордна стійкість до гентаміцину (70,8%) (рис. 4.13).



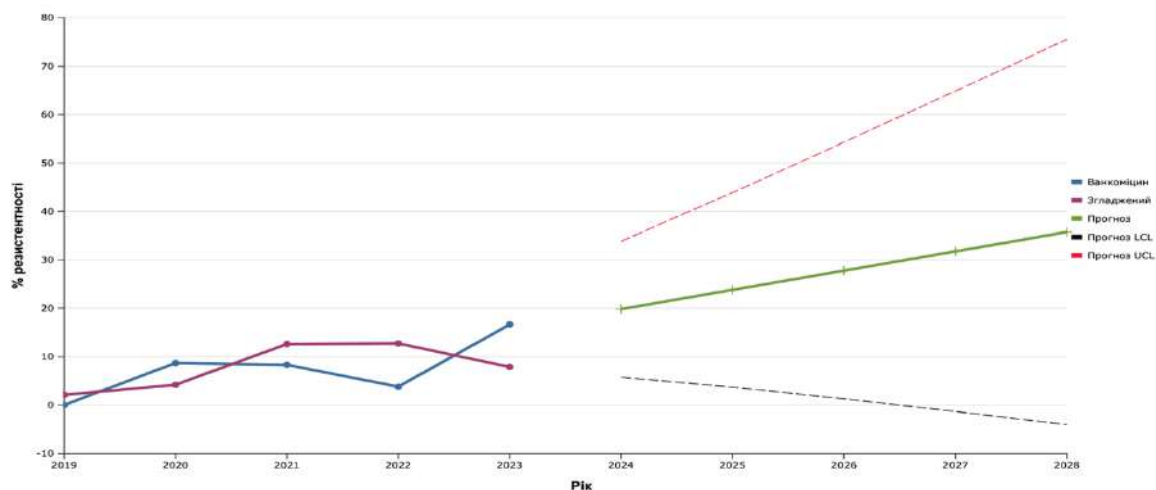
**Рис. 4.13** Прогностичні показники формування резистентності *S. aureus* до гентаміцину (А) та амікацину (Б) на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

Поряд з цим, резистентність до амікацину продовжувала зростати і виявилася максимальною (61,5%) у 2022 р. Не зважаючи на те, що у 2022-2023 рр. стійкість до гентаміцину знижувалася на 24,0 % щодо максимального показника, математичне прогнозування вказувало на потенційне підвищення рівня резистентності до даного антибіотику серед ізолятів золотистого стафілокока наступні п'ять років на 33,3 %,

порівняно з показником 2023 р. При цьому *S. aureus* можуть досягнути 100,0 % резистентності до гентаміцину у 2027 р.

Зниження рівня стійкості досліджуваних ізолятів золотистого стафілокока до амікацину у 2023 р., у порівнянні з попереднім, на 20,2% сприяло формуванню менш стрімкої тенденції прогнозованих результатів. Так, за даними експоненційного згладжування рівень стійкості *S. aureus* до амікацину потенційно зросте на 22,7% наступну п'ятирічку (від 48,3% у 2024 р. до 64,4% у 2028 р.).

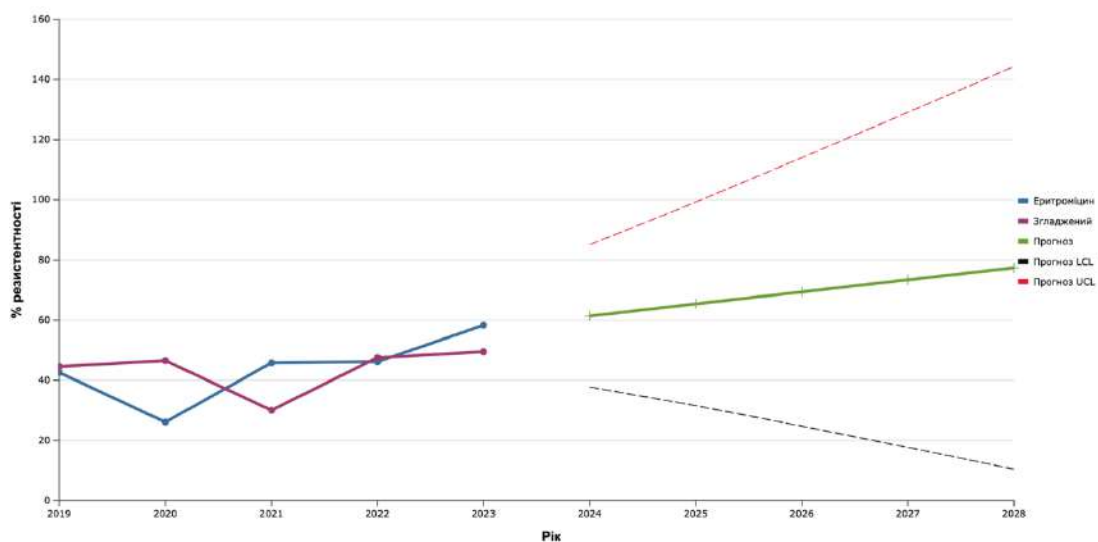
Ванкоміцин зберігав високу ефективність щодо досліджуваних *S. aureus* в ході усього дослідження. Частки стійких до нього ізолятів цього виду коливалися в межах 0-8,7% протягом 2019-2022 рр.. Проте, ми спостерігали раптове збільшення резистентності до нього серед золотистих стафілококів до 16,7 % у 2023р. Це створило передумови для формування невтішного тренду до підвищення рівня антимікробної стійкості *S. aureus* до ванкоміцину у 2024-2028 рр. від 20,0% до 35,0% відповідно.



**Рис. 4.14** Прогностичні показники формування резистентності *S. aureus* до ванкоміцину на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

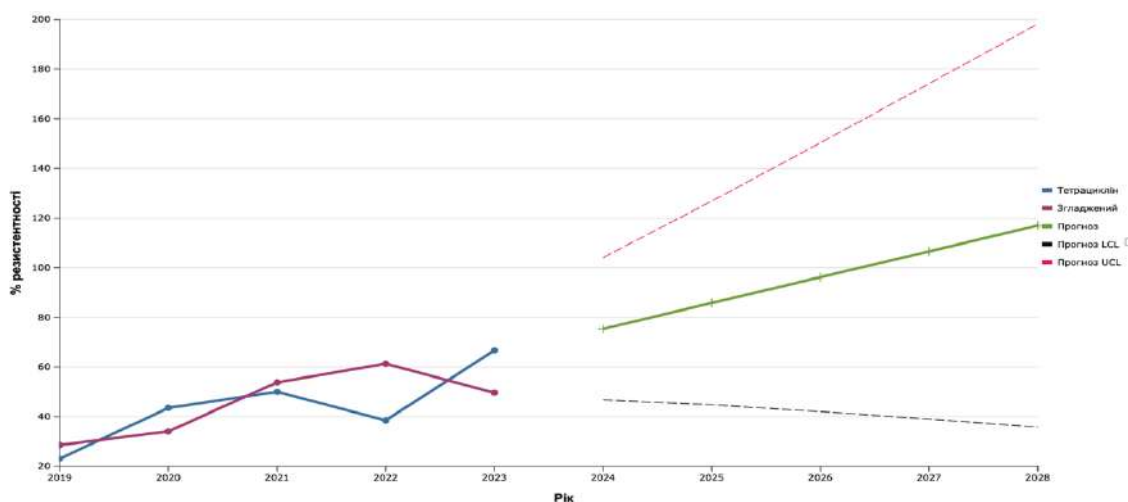
Впродовж 2019-2022 рр. еритроміцин демонстрував переважно стабільну ефективність щодо клінічних ізолятів *S. aureus* з частотою резистентності на рівні

40,0 %, за виключенням 2020 р., коли відзначили зниження частки стійких штамів до 26,1 % (рис. 4.15). Проте, у 2023 р. спостерігали підвищення рівня антимікробної резистентності ізолятів золотистого стафілококу до еритроміцину майже до 60,0 %. Тому, в результаті математичного прогнозування встановлено чітку тенденцію до збільшення частоти виділення стійких до нього *S. aureus* у подальшому. Враховуючи те, що за резистентністю до еритроміцину оцінюють наявність стійкості до макролідів, дане прогнозування вказувало на імовірне підвищення рівня останньої до 77,4% у 2028 р., що на 35,0% вище середнього показника резистентності золотистих стафілококів до макролідів у 2019-2023 рр.



**Рис. 4.15** Прогностичні показники формування резистентності *S. aureus* до еритроміцину на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

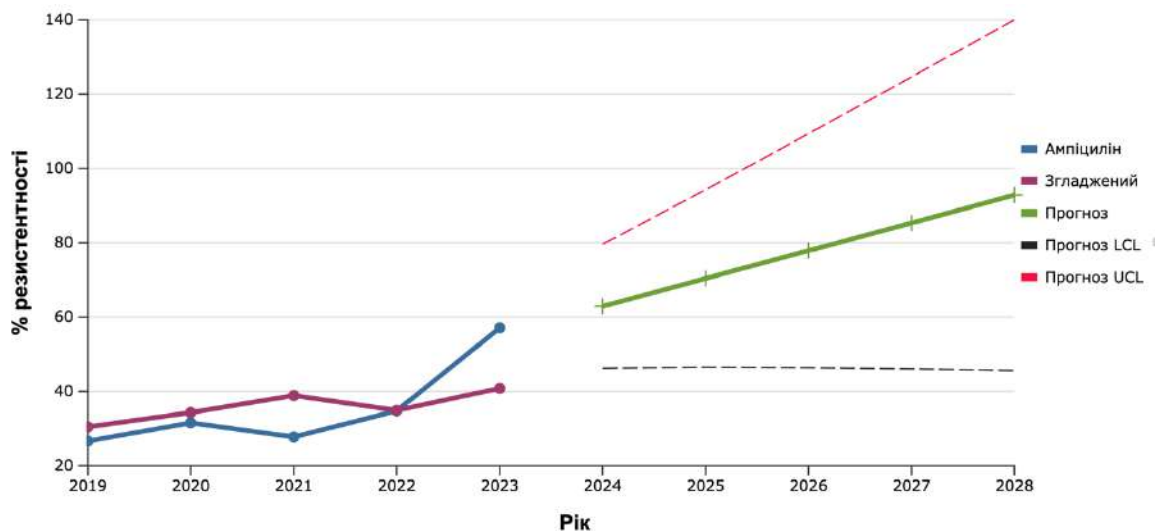
В результаті дослідження встановлено, що частки стійких до тетрацикліну ізолятів золотистого стафілококу, виділених від хворих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, починаючи з 2019 р. збільшувалися і не були нижчими за 38,5 % і досягли зафіксованого максимуму (66,7%) у 2023 р. (рис. 4.16).



**Рис. 4.16** Прогностичні показники формування резистентності *S. aureus* до тетрацикліну на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

На основі цього методом експоненційного згладжування було встановлено прогнозовану імовірність стрімкого набуття антимікробної резистентності до тетрацикліну штамми *S. aureus* протягом наступних п'яти років. Водночас, повну (100,0%) стійкість до тетрацикліну представники цього виду бактерій можуть сформувати вже у 2027 р.

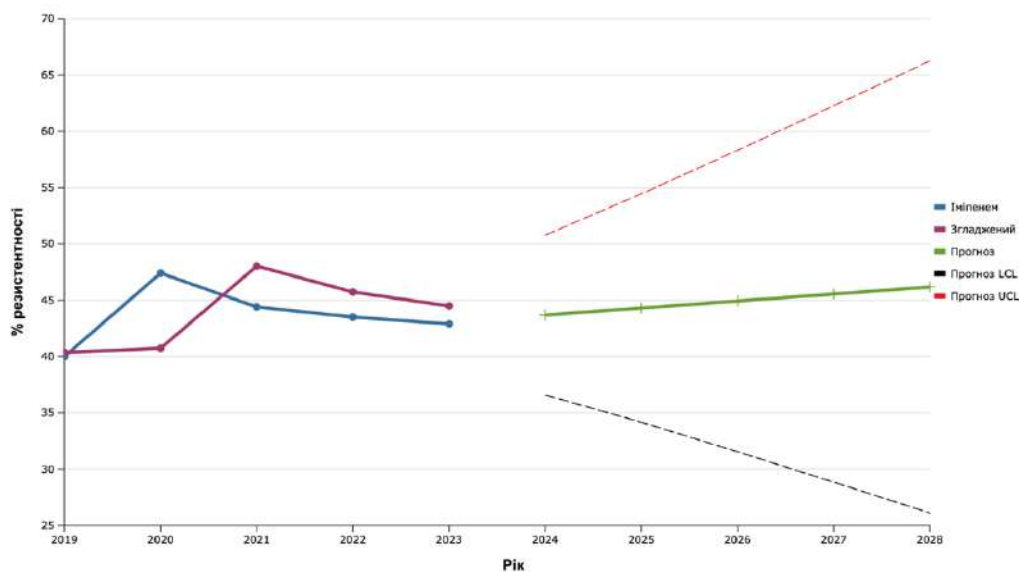
В результаті дослідження встановлено варіабельну чутливість *Enterococcus* spp. до антибіотиків впродовж 2019-2023 рр., проте чітко спостерегли загальну тенденцію до прогнозованого підвищення рівня їх резистентності до переважної більшості досліджуваних препаратів. Так, рівень стійкості ентерококів, що виділяли з вогнищ ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, до ампіциліну протягом 2019-2022 рр. знаходився на стабільному рівні близько 30,0 % з різким стрибком у 2023 р. до 57,1 % (рис. 4.17).



**Рис. 4.17** Прогностичні показники формування резистентності *Enterococcus* spp. до ампіциліну на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

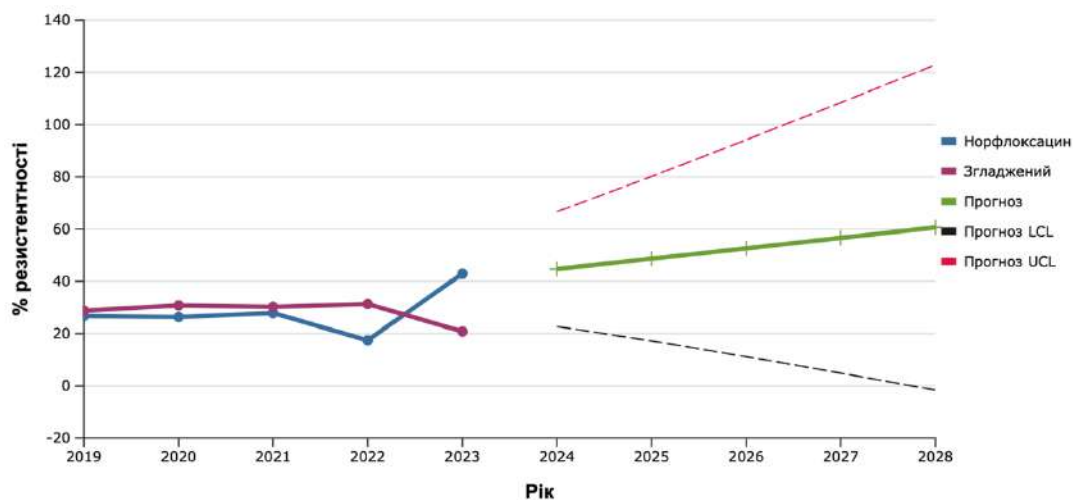
На основі таких результатів математичне прогнозування резистентності *Enterococcus* spp. до ампіциліну показало імовірне стрімке підвищення даного показника наступні п'ять років на 35,7 %, порівнюючи з 2023 р. Варто зауважити, що прогнозований показник стійкості представників цього роду до ампіциліну у 2028 р. досягав критично високих значень (92,8 %).

Найвищий рівень резистентності представників роду *Enterococcus* до імпіпенему (47,4%) було зафіксовано у 2020 р. з тенденцією до поступового зниження наступні три роки (рис. 4.18). На основі цього прогноз стійкості ентерококів до імпіпенему на 2025-2028 рр. свідчив про те, що даний показник буде підвищуватися у майбутньому менше 1,0 % на рік. Так, загалом рівень резистентності *Enterococcus* spp. через п'ять років становитиме 46,2 %, що на 3,3 % більше, проти даного показника у 2023 р.



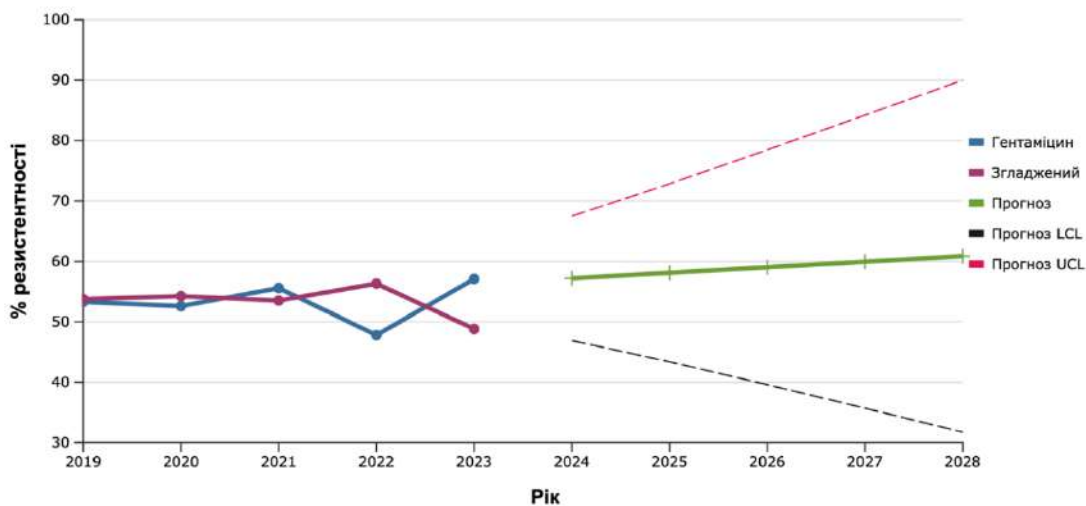
**Рис. 4.18** Прогностичні показники формування резистентності *Enterococcus* spp. до імipенему на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

Фторхінолонова резистентність етерококів, яку визначали за результатами скринінгового тесту з норфлоксацином, з 2019 р. по 2021 р. залишалася стабільною, не перевищуючи 27,8% (рис. 4.19). Водночас, після зниження цього показника (17,4 %) у 2022 р. спостерігали стрімке підвищення рівня резистентності *Enterococcus* spp. до норфлоксацину (42,9%). Одержані дані стали підґрунтям до прогнозування підвищення частки стійких представників даного роду до норфлоксацину протягом 2024-2028 рр. близько 4,0 % щороку. Максимальний прогнозований показник (60,6 %) у 2028 р. загалом на 17,7 % перевищував рівень стійкості енетрококів до норфлоксацину у 2023 р.



**Рис. 4.19** Прогностичні показники формування резистентності *Enterococcus* spp. до норфлуксацину на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

В ході дослідження чутливості *Enterococcus* spp. до антибіотиків виявлено достатньо стабільний рівень їх резистентності до гентаміцину (47,8% - 57,1%) протягом 2019-2023 рр. (рис. 4.20).

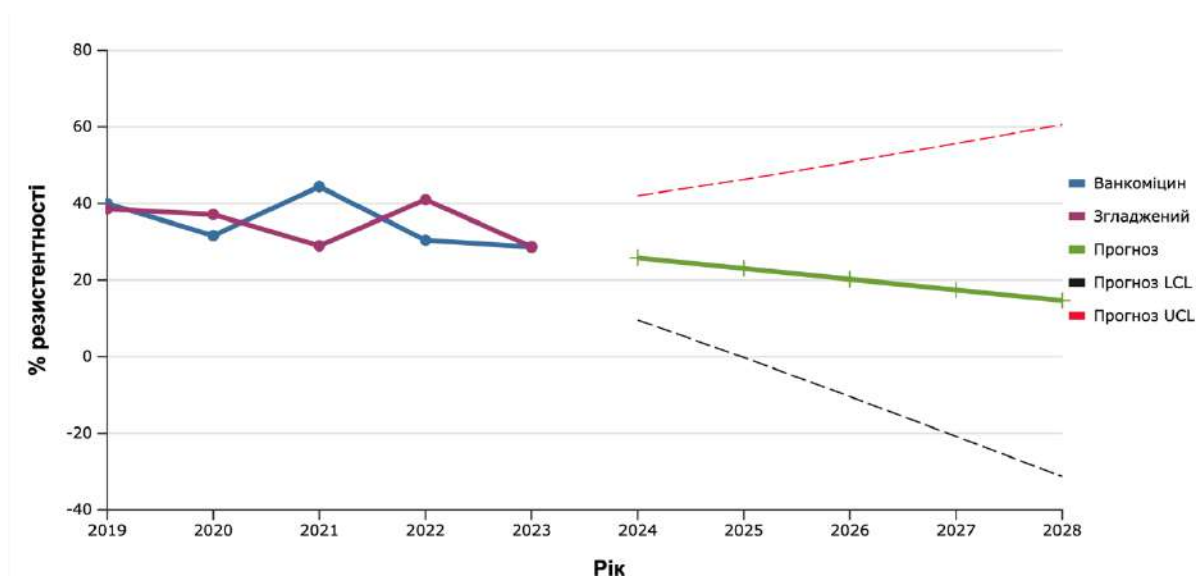


**Рис. 4.20** Прогностичні показники формування резистентності *Enterococcus* spp. до гентаміцину на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

Саме тому, методом експоненційного згладжування було встановлено повільне наростання рівня антимікробної резистентності клінічних ізолятів цього роду

до гентаміцину наступні п'ять років. Загалом, цей показник у 2028 р. (60,9 %) прогнозовано може на 3,8% перевищити рівень стійкості, виявлений у 2023 р.

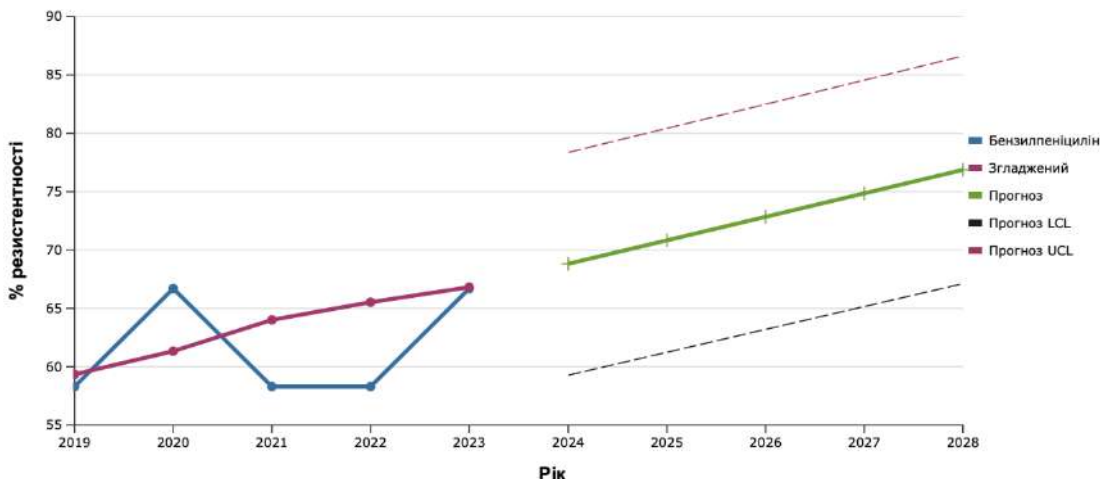
Рівень стійкості *Enterococcus* spp. до ванкоміцину коливався протягом досліджуваних 2019-2023 рр. в межах 26,6% - 44,4%, при чому з тенденцією до зниження останні два роки (рис. 4.21).



**Рис. 4.21** Прогностичні показники формування резистентності *Enterococcus* spp. до ванкоміцину на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

Такі результати стали основою для прогнозування рівня антимікробної резистентності ентерококів до ванкоміцину на 2024-2028 рр., який вказував на зниження даного показника у майбутньому близько 3,0 % щорічно. Загалом встановлено, що найнижчий прогнозований показник резистентності *Enterococcus* spp. до ванкоміцину (14,7%) у 2028 р. на 11,9 % нижчий, порівняно з таким у 2023 р.

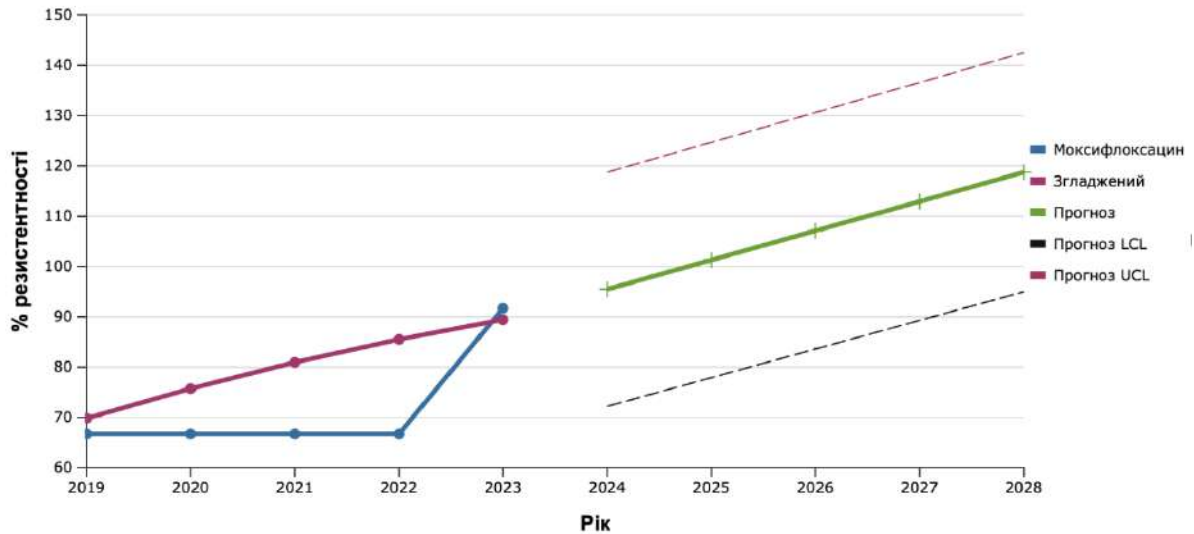
Представники роду *Streptococcus*, отримані від хворих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, протягом 2019-2023 рр. демонстрували стабільний рівень резистентності (58,3 % - 66,7 %) до бензилпеніциліну і, відповідно, до усіх  $\beta$ -лактамів (рис. 4.22).



**Рис. 4.22** Прогностичні показники формування резистентності *Streptococcus* spp. до бензилпеніциліну на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

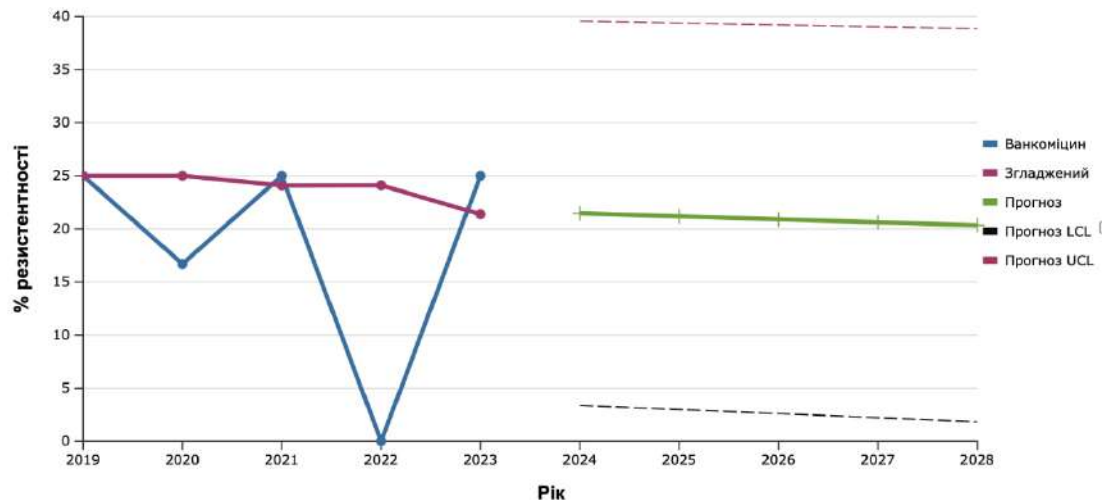
Проте, методом експоненційного згладжування виявлено прогнозоване стійке підвищення рівня стійкості стрептококів до бензилпеніциліну впродовж наступних п'яти років. Так, згідно математичних даних цей показник у 2028 р. може сягати 76,9 %, що на 10,2 % вище рівня резистентності *Streptococcus* spp. у 2023 р. Тобто, нами встановлено прогнозоване збільшення  $\beta$ -лактамної резистентності серед ізолятів роду *Streptococcus* за умов ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД близько 2,0 % щорічно найближчі роки.

Фторхінолонова резистентність, про наявність якої робили висновок за результатами чутливості ізолятів *Streptococcus* spp. до моксифлоксацину (66,7 %), не змінювалася протягом 2019-2022 рр. Проте, у 2023 р. був зафіксований стрімкий стрибок цього показника до рівня 91,7 % (рис. 4.23). На основі цього був побудований тренд збільшення частки резистентних стрептококів до моксифлоксацину на 5-6 % щорічно протягом наступних п'яти років. За результатами математичного прогнозування вже у 2025 р. *Streptococcus* spp. можуть досягти повної стійкості до фторхінолонів (100,0 %).



**Рис. 4.23** Прогностичні показники формування резистентності *Streptococcus* spp. до моксифлоксацину на основі ретроспективних даних 2019-2023 pp. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

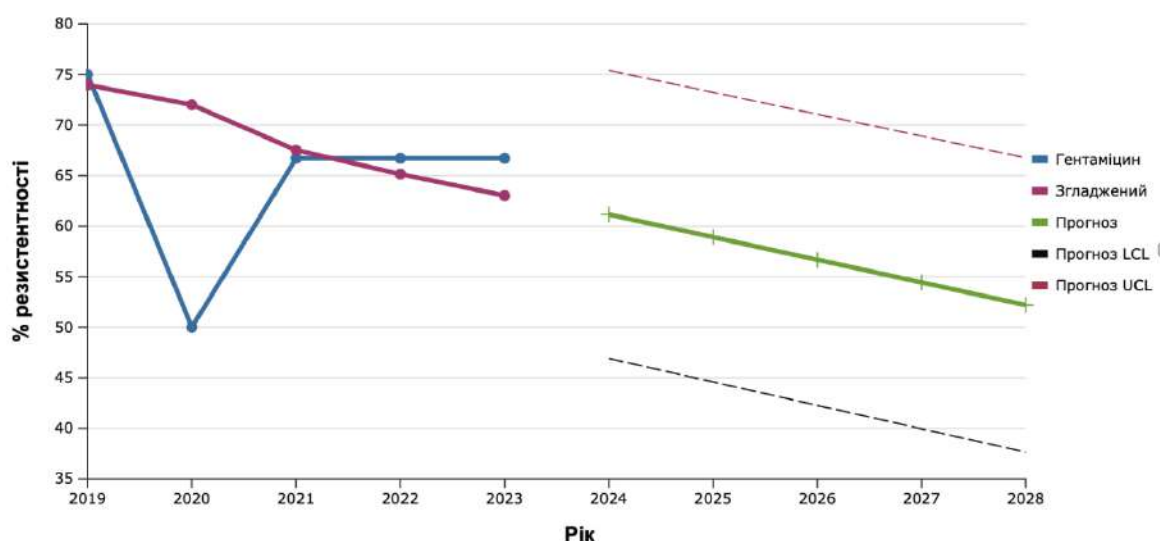
Представники роду *Streptococcus*, отримані від пацієнтів з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, щорічно протягом останній п'яти років демонстрували динамічний рівень стійкості до ванкоміцину (рис. 4.24).



**Рис. 4.24** Прогностичні показники формування резистентності *Streptococcus* spp. до ванкоміцину на основі ретроспективних даних 2019-2023 pp. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

Проте, варто зауважити, що цей показник, пікові значення якого припадали на 2019, 2021 та 2023 роки, не перевищував 25,0 %. Враховуючи цей факт, методом експоненційного згладжування був спрогнозований стійкий рівень резистентності стрептококів до ванкоміцину на рівні 20-21,0 % впродовж 2024-2028 рр.

На основі ретроспективного аналізу чутливості ізолятів *Streptococcus* spp. до гентаміцину встановлено, що протягом 2019-2023 рр. аміноглікозидна резистентність високого рівня була притаманною не менше 50,0 % представникам цього роду (рис. 4.25).

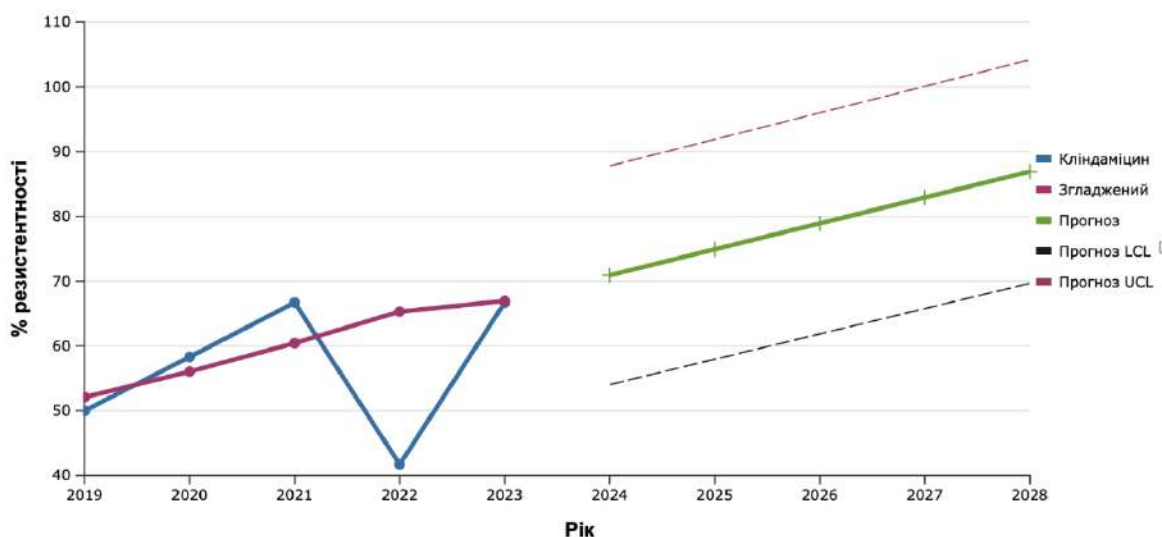


**Рис. 4.25** Прогностичні показники формування резистентності *Streptococcus* spp. до гентаміцину на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

Не зважаючи на те, що рівень стійкості стрептококів до гентаміцину впродовж 2021-2023 рр. був на 8,3 % нижчим, порівняно з аналогічним показником у 2019 році, аміноглікозидну резистентність високого рівня виявляли у 66,7 % ізолятів *Streptococcus* spp. останні три роки дослідження.

За результатами математичного прогнозування встановлено тренд зниження рівня стійкості представників роду *Streptococcus* до аміноглікозидів близько 2,0 % щорічно впродовж наступних п'яти років. Так, імовірний рівень резистентності стрептококів до гентаміцину на 2028 рік складав 52,2 %.

Кліндаміцинова резистентність *Streptococcus* spp. збільшувалася близько 8,0 % щорічно впродовж 2019-2021 рр. (50,0 %, 58,3 % та 66,7 % відповідно). Не зважаючи на різке зниження рівня стійких стрептококів до кліндаміцину у 2022 р. на 25,0 %, вже у наступному році цей показник знову повернувся до показника 2021 р. 66,7 % (рис. 4.26).



**Рис. 4.26** Прогностичні показники формування резистентності *Streptococcus* spp. до кліндаміцину на основі ретроспективних даних 2019-2023 рр. (знімок екрана ліцензійної програми StatPlus:macPro, AnalystSoft Inc. 2024)

На основі таких даних був виявлений прогноз стійкого прогнозованого збільшення рівня кліндаміцинової резистентності серед представників роду *Streptococcus* наступні п'ять років на 4,0 % щорічно. Частота розвитку стійкості стрептококів, які колонізують вогнища інфекції м'яких тканин ЩЛД, до кліндаміцину у 2028 р. прогностично може сягати 86,9 %, що на 20,2 % вище максимального виявленого у дослідженні показника у 2023 р.

**Висновок.** Визначення серед *S. aureus* стійких штамів (24,5 %) до бензилпеніциліну та цефокситиму водночас вказувало на їх резистентність до усіх пеніцилінів. *S. aureus*, виділені від пацієнтів з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, демонстрували стійкість до аміноглікозидів (47,2 %-55,7 %), макролідів (37,7 %), кліндаміцину та тетрацикліну - 61,3 % та 42,5 % відповідно. Ізоляти золотистого

стафілокока демонстрували найнижчий рівень резистентності до ванкоміцину (6,6 %) та усіх фторхінолонів (10,4 %). На основі отриманих результатів ДДМ встановлено 5 основних фенотипових резистотипи ізолятів *S. aureus*, збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД.

Клінічні ізоляти коагулазонегативних *Staphylococcus* spp., як збудники ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, володіли резистентністю до бензилпеніциліну, цефалоспоринов та карбапенемів (50,0 % - 54,3 %), а також демонстрували стійкість до усіх фторхінолонів на рівні 45,7 %, до аміноглікозидів – 34,8 % - 41,3 %, макролідів (28,3 % - 41,3 %), кліндаміцину (65,3 %), тетрацикліну (58,7 %) характеризувались трьома провідними фенотиповими резистотипами.

Для умовно-патогенних бактерій роду *Enterococcus*, асоційованих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, визначені 4 основних фенотипових резистотипи та проявляють найвищий рівень резистентності щодо гентаміцину (53,7 %), лінезоліду (50,0 %), володіють вираженою стійкістю до іміпенему, норфлораксацину (43,9 % та 25,6 % відповідно) та до ванкоміцину (35,4 %) і лише до тигецикліну стійкість не перевищує 15,9 %.

*Streptococcus* spp., збудники ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, проявляли високий рівень резистентності до усіх  $\beta$ -лактамів (61,7 %), фторхінолонів (71,7 %), аміноглікозидів (65,0 %) та лінкозамідів (56,6 – 83,3 %). Найнижчий показник стійкості стрептококи демонстрували до ванкоміцину (18,3 %). На основі даних антибіотикочутливості для клінічних штамів *Streptococcus* spp. встановлено 2 основних фенотипових резистотипи.

Представники роду *Kocuria* проявляли найвищу стійкість до аміноглікозидів (59,4 %),  $\beta$ -лактамів (37,5 % - 50,0 %), фторхінолонів (34,4 % - 46,9 %), мають найнижчий рівень резистентності до ванкоміцину (28,1 %), а клінічні штами збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД даного виду бактерій та мають 2 основних фенотипових резистотипи.

Клінічні ізоляти *Acinetobacter* spp. виявляли низьку чутливість до антибактеріальних препаратів різних груп. Частки резистентних представників роду *Acinetobacter* до карбапенемів складали (55,6 – 61,1 %), аміноглікозидів (57,4 – 59,3 %) з найвищим рівнем резистентності клінічних штамів до фторхінолонів (64,8 – 72,2 %) з встановленими для них чотирма провідними фенотиповими резистотипами.

*Pseudomonas* spp. демонструють високу резистентність до фторхінолонів (54,5 – 59,1 %), аміноглікозидів (54,5 %) та усіх  $\beta$ -лактамів, включаючи захищені карбапенеми, (36,4 – 54,6 %). Антибіотикочутливість *Pseudomonas* spp. засвідчує 2 основних фенотипових резистотипи серед ізолятів збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД даного виду бактерій.

Згідно фенотипових ознак антибіотикорезистентності досліджувані ізоляти роду *Klebsiella* при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД об'єднані у два основних фенотипових резистотипи, зокрема проявляли високу стійкість до пеніцилінів (50,0 – 70,8 %), цефалоспоринів (33,3 – 50,0), карбапенемів (37,5 – 54,2 %), монобактамів (33,3 %) та фторхінолонів (41,7 – 50,0 %), що була найменше виражена в клінічних штамів клебсієл до аміноглікозидів (20,0 – 29,2 %).

Клінічні штами умовно-патогенних бактерій роду *Sphingomonas* проявляли найвищий рівень резистентності до фторхінолонів (46,7 %), пеніцилінів та цефалоспоринів (до 33,3 %), аміноглікозидів (26,7 – 40 %), що найменше проявляється до карбапенемів (20,0 – 33,3 %). Так, за резистентними властивостями клінічні штами *Sphingomonas* spp. об'єднані одним основним фенотиповим резистотипом.

Прогностичні показники за експоненційним згладжуванням засвідчують потенційне збільшення частки резистентних *S. aureus* до пеніцилінів (на 18,0 %), до фторхінолонів (на 20,0 %), макролідів (на 35,0 %), гентаміцину (на 33,3 %) та ванкоміцину (на 16,7 %) впродовж наступних п'яти років.

Математичне прогнозування засвідчило імовірне стрімке підвищення резистентності *Enterococcus* spp. до ампіциліну (на 35,7 %), фторхінолонів (на 17,7 %), карбапенемів (на 3,3 %), аміноглікозидів (на 3,8 %) впродовж 2024-2028 рр., а також потенційне збільшення  $\beta$ -лактамної резистентності серед ізолятів бактерій роду *Streptococcus* на 10,2%, стійкості до фторхінолонів – на 26,3 %, до кліндаміцину – на 20,2 % наступні п'ять років.

Результати власних досліджень, що висвітлені у даному розділі, увійшли до наукових публікацій:

1. Bobrova, N. A., Vazhnichaya, E. M., Loban, G. A., Faustova, M. O., & Ananieva, M. M. (2020). Staphylococcus warneri clinical isolate susceptibility to antibiotics and its modification by eмохурpine. *International Journal of Medicine and Medical Research*, 6(1), 61-67. doi: 10.11603/ijmmr.2413-6077.2020.1.10893 (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості бактерій до антибіотиків, участь у написанні статті).
2. Faustova, M., Nazarchuk, O., Loban, G., Chumak, Y., Ananieva, M., & Bondarenko, V. (2022). Retrospective sensitivity analysis of *Kocuria* spp. to antibiotics. *The Medical and Ecological Problems*, 26(5-6), 16-19. <https://doi.org/10.31718/mer.2022.26.5-6.04> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості бактерій до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).
3. Фаустова, М. О. (2022). Чутливість грамнегативних збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин лицевої ділянки до антибіотиків. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 22(3-4), 169-172. <https://doi.org/10.31718/2077->

- 1096.22.3.4.169 (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б).
4. Faustova, M., Nazarchuk, O., Loban, G., Chumak, Y., & Avetikov, D. (2023). Чутливість збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої локалізації до антибіотиків. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(3), 154-160. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.3.154>
  5. Bahniuk, N., Faustova, M., Riesbeck, K., Prokopchuk, Z., Paliy, V., Nazarchuk, O., & Loban, G. (2023). The correspondence of the carbapenemase genotype and phenotypic antimicrobial profiles of *Pseudomonas aeruginosa*. *The Medical and Ecological Problems*, 27(5-6), 45-50. <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.5-6.06> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).
  6. Faustova, M., Nazarchuk, O., Loban', H., Ananieva, M., Chumak, Y., Lokes, K., ...Vidiscak, M. (2024). Cluster Analysis Revealed Antibiotics with the Highest Efficacy Against Bacteria Isolated from Patients with Infectious and Inflammatory Diseases of the Soft Tissues of the Facial Area. *Lekársky obzor*, 73 (9), 318-329. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q4; \* - створення загальної концепції дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).
  7. Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Frontiers in Oral Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q1; \* - створення загальної концепції дослідження, визначення чутливості

- мікроорганізмів до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).
8. Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., ... Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomedica*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q3; \* - визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).
  9. Фаустова, М. О., Назарчук, О. А., Лобань, Г. А., Чумак, Ю. В., & Береза, Є. М. (2025). Чутливість генотипово та фенотипово мультирезистентних ESKAPE-патогенів до антисептиків. У *XVI з'їзд Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського* (с. 65). Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського (\* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, участь у написанні тез).
  10. Ananieva, M., Faustova, M., Loban, G., & Chumak, Y. (2022). Сучасні підходи комітету EUCAST до визначення чутливості збудників одонтогенних інфекцій до антибіотиків. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 22(1), 168-174. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.168>

## РОЗДІЛ 5

### ХАРАКТЕРИСТИКА ЧУТЛИВОСТІ ДОМІНУЮЧИХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ ДО АНТИСЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ

На тлі значущого розвитку АМР у світі антисептичні засоби є недостатньо оціненими, враховуючи їх потужний спектр протимікробної активності та низький рівень формування стійкості до них мікробними агентами [281]. Безрезультативність пошуку субстанцій, що могли б лягти в основу створення нових антибіотиків, упродовж останніх десятиліть робить антисептичні засоби чи не єдиним варіантом боротьби з МРТ мікроорганізмами і підвищує очевидність їх вибору для лікування та профілактики інфекційних захворювань [328].

На сьогодні концепція застосування антисептиків лежить в основі глобальної Програми адміністрування антимікробних препаратів. Проте, вибір антисептика може варіювати залежно від виду збудника і має бути мікробіологічно обґрунтований [329].

В даному розділі представлені результати досліджень чутливості до широковживаних доступних антисептиків в хірургічній стоматології, домінуючих МРТ збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, які проявляли фенотипові та генотипові ознаки АМР.

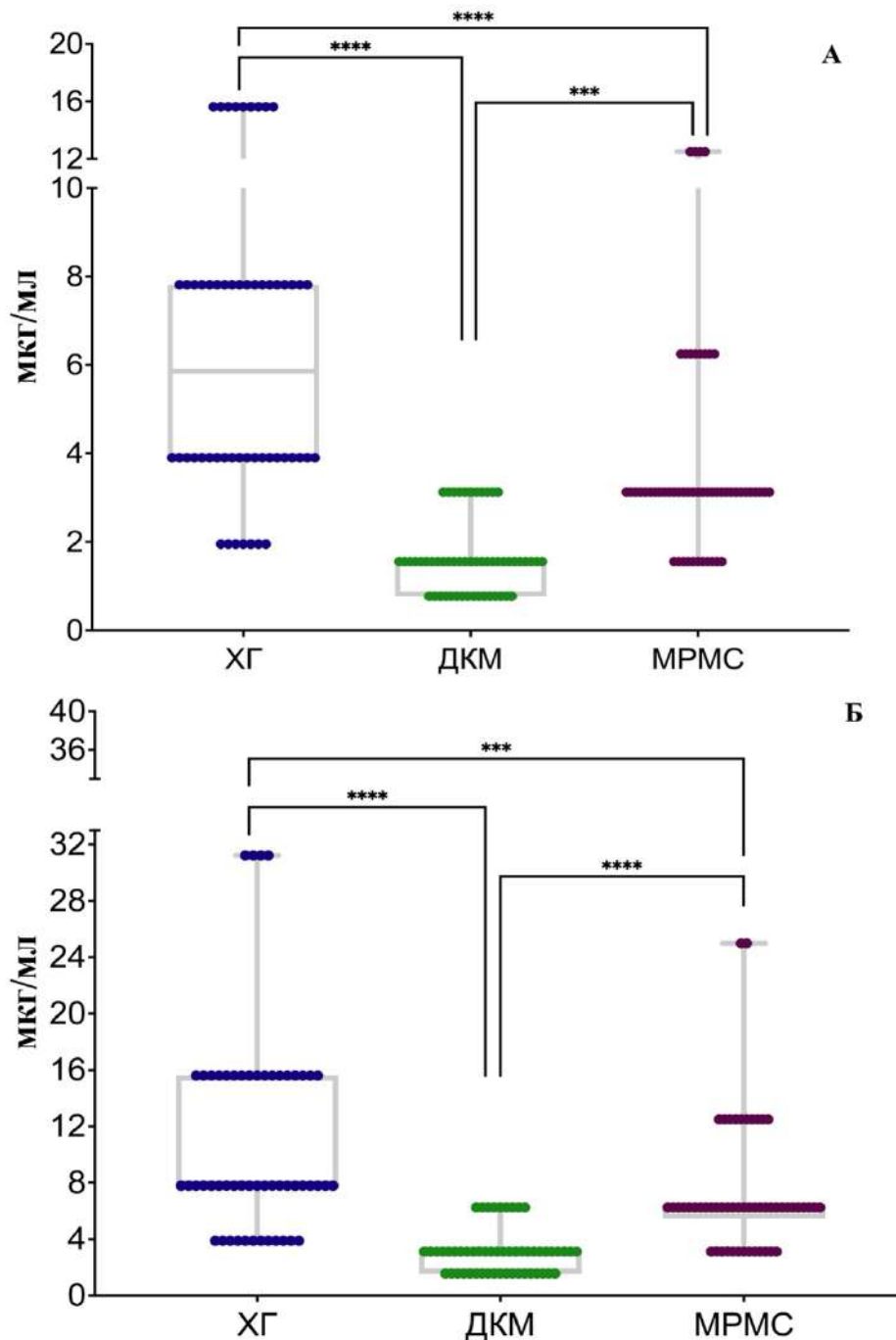
#### **5.1. Характеристика чутливості фенотипово МРТ збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД до антисептичних засобів**

В результаті дослідження виявили 54 штами *S. aureus*, які проявляли фенотипові ознаки МРТ, що складало 50,9 % від загальної кількості збудників ІЗЗ

м'яких тканин ЩЛД цього виду. Вони проявляли варіабельну чутливість до катіонних поверхнево-активних антисептичних засобів.

Встановлено, що МІК ХГ ( $6,90 \pm 4,45$  мкг/мл) щодо фенотипово МРТ штамів золотистого стафілококу перевищувала таку ДКМ ( $1,65 \pm 0,83$  мкг/мл) та МРМС ( $4,69 \pm 2,81$  мкг/мл) достовірно у 4 та 1,5 рази відповідно ( $p < 0,0001$ ; рис. 5.1.А). Це вказувало на той факт, що ХГ значно поступався своїми бактеріостатичними властивостями щодо даного виду бактерій іншим досліджуваним антисептикам. Поряд з цим, МІК ДМК щодо фенотипово МРТ ізолятів *S. aureus* була у 2,8 рази достовірно нижчою у порівнянні з МІК МРМС ( $p = 0,0004$ ), що вказувало на найвищу статичну дію ДКМ серед досліджуваних катіонних поверхнево-активних речовин.

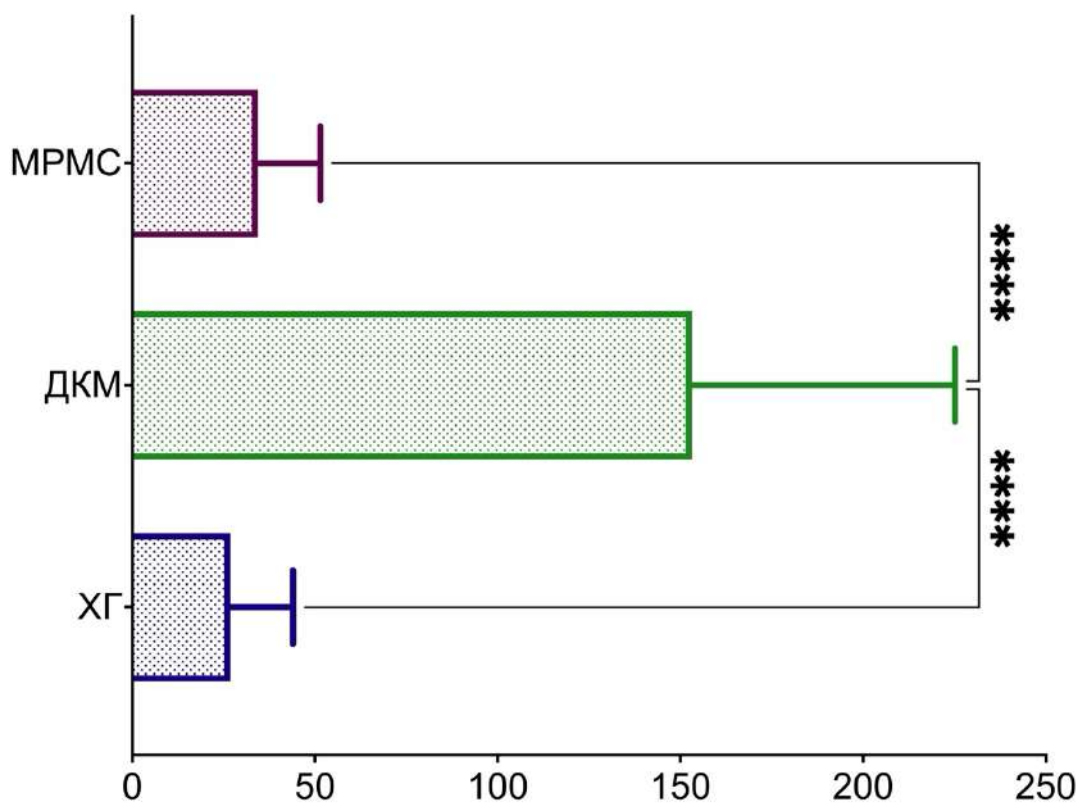
Подібну тенденцію прослідковували при дослідженні бактеріостатичної дії антисептиків на фенотипово МРТ штами золотистого стафілокока (рис. 5.1.Б). Найнижчу чутливість *S. aureus* з фенотиповими ознаками МРТ проявляли до ХГ, оскільки його МБцК щодо них становила  $11,13 \pm 7,29$  мкг/мл, достовірно перевищуючи аналогічні показники ДКМ та МРМС у 3,6 та 1,5 рази відповідно ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,0005$ ). Водночас, найвищою чутливістю фенотипово МРТ штами золотистого стафілокока володіли до ДКМ, адже його МБцК ( $3,09 \pm 1,59$  мкг/мл) щодо представників цього виду мікроорганізмів також була достовірно нижчою у 2,4 рази проти МБцК МРМС ( $7,35 \pm 4,67$  мкг/мл;  $p < 0,0001$ ).



**Рис. 5.1.** Характеристика чутливості фенотипово МРТ клінічних ізолятів *S. aureus* (n=54) до антисептичних засобів; А – мінімальна інгібуюча концентрація, Б – мінімальна бактерицидна концентрація; ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ ; \*\*\* -  $p < 0,0005$ .

Враховуючи той факт, що вихідні концентрації діючої речовини в готових лікарських формах досліджуваних антисептиків відрізнялися, для коректнішої

оцінки їх протимікробної ефективності додатково визначали та порівнювали ІАА (рис. 5.2). Закономірним виявився той факт, що ІАА ХГ ( $26,85 \pm 17,14$ ) виявився найнижчим. Показники антимікробної активності ДКМ ( $153,11 \pm 72,00$ ) достовірно перевищували у 5,7 разів ІАА ХГ та у 4,5 рази ІАА МРМС ( $34,39 \pm 17,03$ ), підтверджуючи його ефективність ( $p=0,0001$ ).



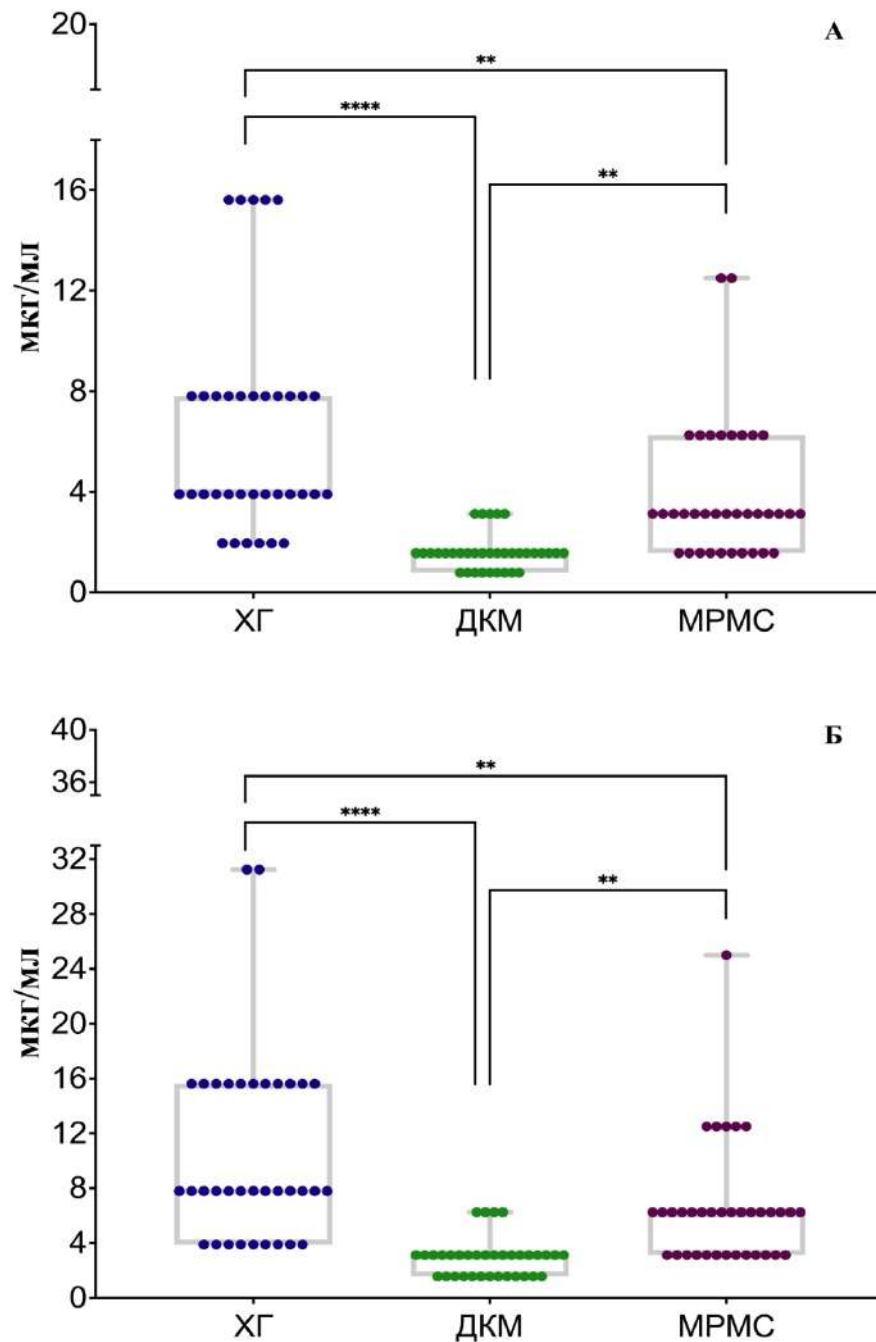
**Рис. 5.2.** Характеристика протимікробної активності антисептиків (Індекс активності антисептиків) щодо клінічних ізолятів *S. aureus*, які проявляли фенотипові ознаки МРТ (n=54); ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\*\* -  $p=0,0001$ .

За результатами дослідження серед 46 штамів коагулазо-негативних стафілококів 35 (76,09 %) проявляли фенотипові ознаки МРТ, проте, були чутливими до досліджуваних катіонних поверхнево-активних сполук (рис. 5.3 А).

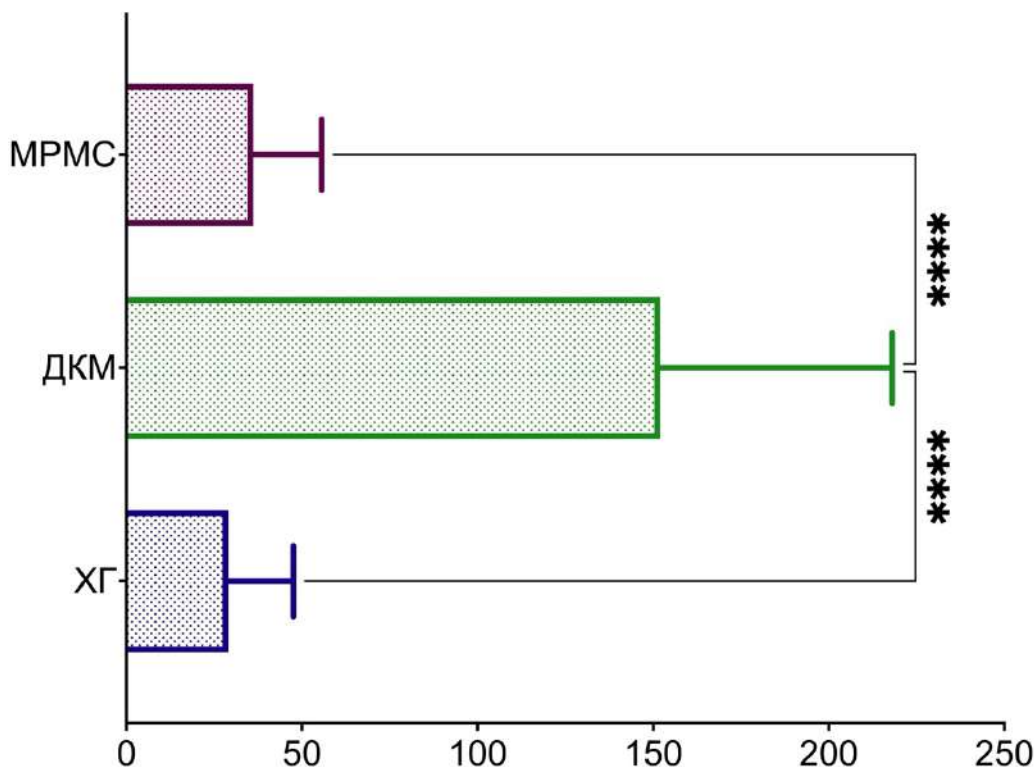
Видиме пригнічення росту фенотипово МРТ клінічних ізолятів CONS спостерігали у присутності  $6,47 \pm 4,36$  мкг/мл ХГ, що достовірно перевищувало МІК ДКМ у 4,1 раза та МІК МРМС – у 1,6 рази ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,0017$ ) та вказувало на найслабшу протимікробну дію ХГ щодо бактерій цієї групи. Водночас, МРМС значно поступався бактеріостатичними властивостями щодо фенотипово МРТ штамів CONS ДКМ, оскільки МІК останнього ( $1,58 \pm 0,72$  мкг/мл) була достовірно нижчою в 2,5 рази у порівнянні з МІК МРМС ( $3,93 \pm 2,74$  мкг/мл;  $p = 0,0042$ ).

Встановлено, що усі досліджувані антисептики володіли бактрицидною дією на фенотипово МРТ клінічні ізоляти CONS (рис. 5.3. Б). Бактрицидний ефект ДКМ на дані види мікроорганізмів спостерігали при його МБцК ( $2,90 \pm 1,43$  мкг/мл). В свою чергу МБцК ХГ ( $10,59 \pm 6,93$  мкг/мл) та МБцК МРМС ( $6,52 \pm 4,44$  мкг/мл) свідчили про їх достовірно нижчу, в порівнянні з ДКМ, бактрицидну дію щодо CONS з фенотиповими ознаками МРТ у 3,7 та 2,2 рази відповідно ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,0018$ ).

Не зважаючи на те, що ІАА ХГ та МРМС щодо фенотипово МРТ CONS статистично не відрізнялися, даний показник ХГ ( $29,07 \pm 18,45$ ) був найнижчим (рис. 5.4). В свою чергу, ІАА ДКМ ( $152,00 \pm 66,14$ ) вказував на його вищу протимікробну активність щодо клінічних ізолятів CONS з фенотиповими ознаками МРТ, достовірно переважаючи у 4,2 рази ІАА МРМС ( $36,14 \pm 19,48$ ) та у 5,2 рази ІАА ХГ відповідно ( $p < 0,0001$ ).



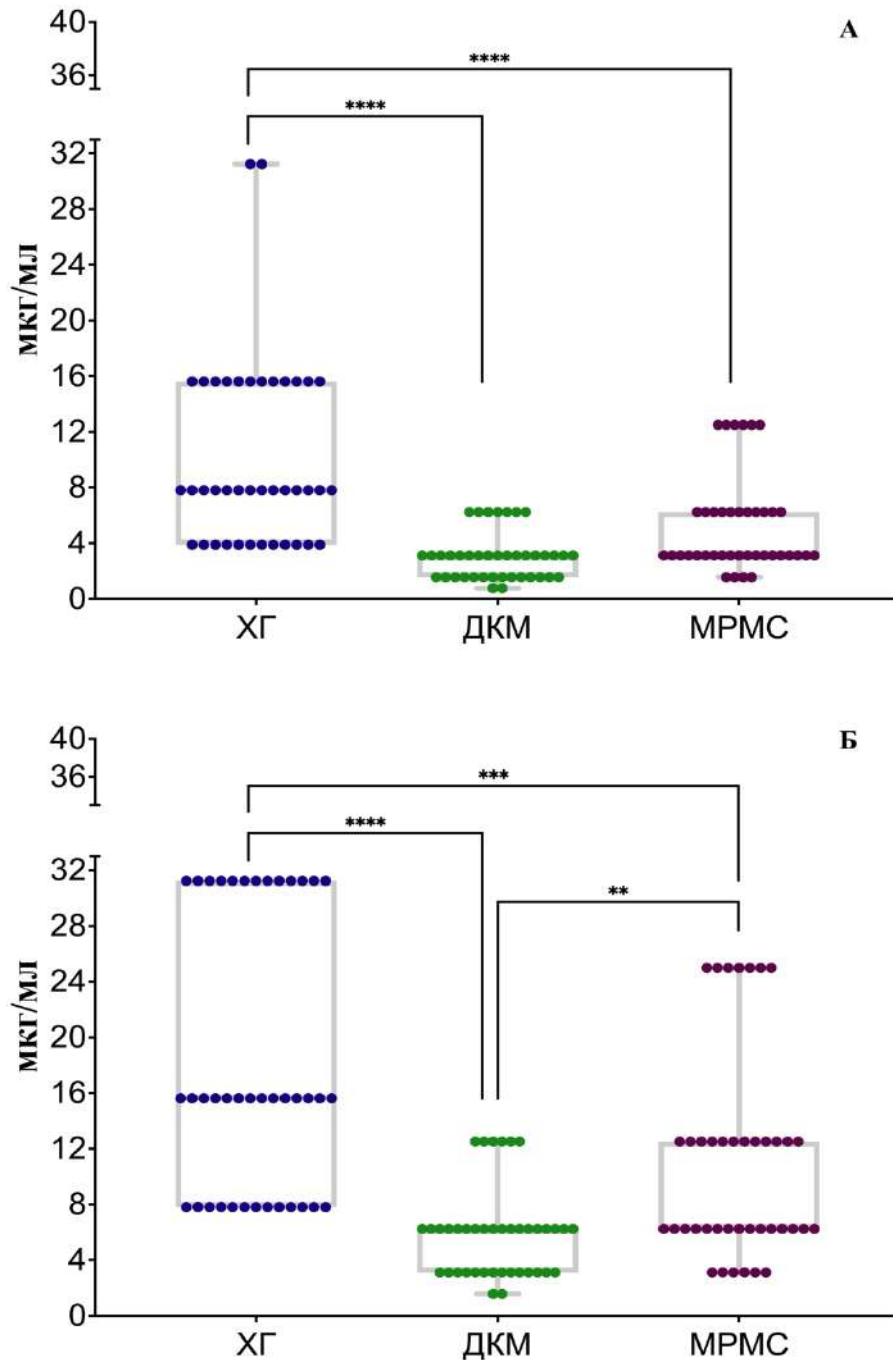
**Рис. 5.3.** Характеристика чутливості фенотипово МРТ клінічних ізолятів CONS (n=35) до антисептичних засобів; А – мінімальна інгібуюча концентрація, Б – мінімальна бактерицидна концентрація; ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ ; \*\* -  $p < 0,005$ .



**Рис. 5.4.** Характеристика протимікробної активності антисептиків (Індекс активності антисептиків) щодо клінічних ізолятів CONS, які проявляли фенотипові ознаки МРТ (n=35); ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ .

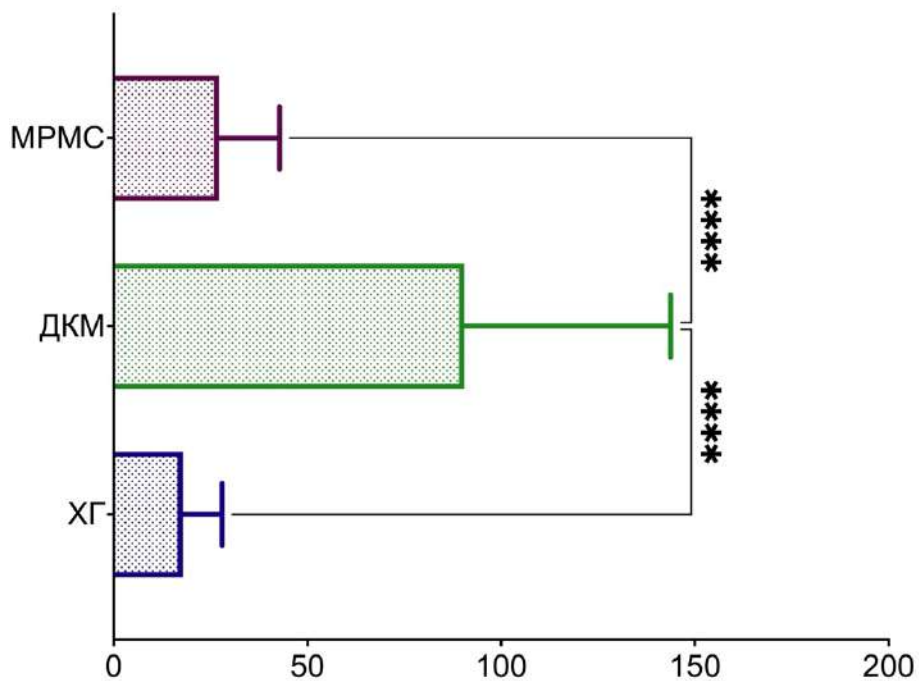
Згідно профілів фенотипової резистентності представників роду *Enterococcus*, яких виділяли від пацієнтів з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД 40 (48,78 %) ізолятів проявляли ознаки множинної резистентності.

В ході дослідження виявили, що фенотипово МРТ *Enterococcus* spp. були чутливими до катіонних поверхнево-активних речовин, проте, в меншій мірі, у порівнянні зі стафілококами, про що свідчило збільшення їх МІК та МБЦК (рис. 5.5). Середнє значення МІК ХГ щодо ентерококів з фенотиповими ознаками множинної стійкості до антибіотиків знаходилося в межах  $10,15 \pm 6,78$  мкг/мл, достовірно перевищуючи аналогічний показник ДКМ ( $3,01 \pm 1,70$  мкг/мл) у 3,4 рази та МРМС ( $5,23 \pm 3,46$  мкг/мл) – майже вдвічі ( $p < 0,0001$ ; рис. 5.5. А).



**Рис. 5.5.** Характеристика чутливості фенотипово МРТ клінічних ізолятів *Enterococcus* spp. (n=40) до антисептичних засобів; А – мінімальна інгібуюча концентрація, Б – мінімальна бактерицидна концентрація; ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ ; \*\* -  $p = 0,0065$ .

Встановлено, що найвищою бактерицидною дією на фенотипово МРТ *Enterococcus* spp. володів ДКМ, МБцК якого складала  $5,86 \pm 3,24$  мкг/мл (рис. 5.5.Б). Даний показник був достовірно втричі нижчим у порівнянні з МБцК ХГ ( $18,16 \pm 9,75$  мкг/мл) щодо ентерококів з множинною фенотиповою стійкістю та майже вдвічі у порівнянні з МБцК МРМС ( $10,94 \pm 7,35$  мкг/мл;  $p < 0,0001$ ;  $p = 0,0065$ ). Поряд з цим, ХГ поступався бактерицидною дією щодо бактерій даного роду і МРМС, оскільки його МБцК виявилася у 1,66 рази достовірно вищою ( $p < 0,0001$ ). З іншого боку, враховуючи вихідні концентрації діючих речовин в готових лікарських формах, закономірно ІАА ДКМ ( $90,49 \pm 53,31$ ) щодо фенотипово МРТ ентерококів був найвищим, достовірно переважаючи ІАА ХГ ( $17,82 \pm 10,15$ ) у 5,1 рази та ІАА МРМС ( $27,21 \pm 15,59$ ) – у 2,3 рази ( $p = 0,0001$ ; рис. 5.6).



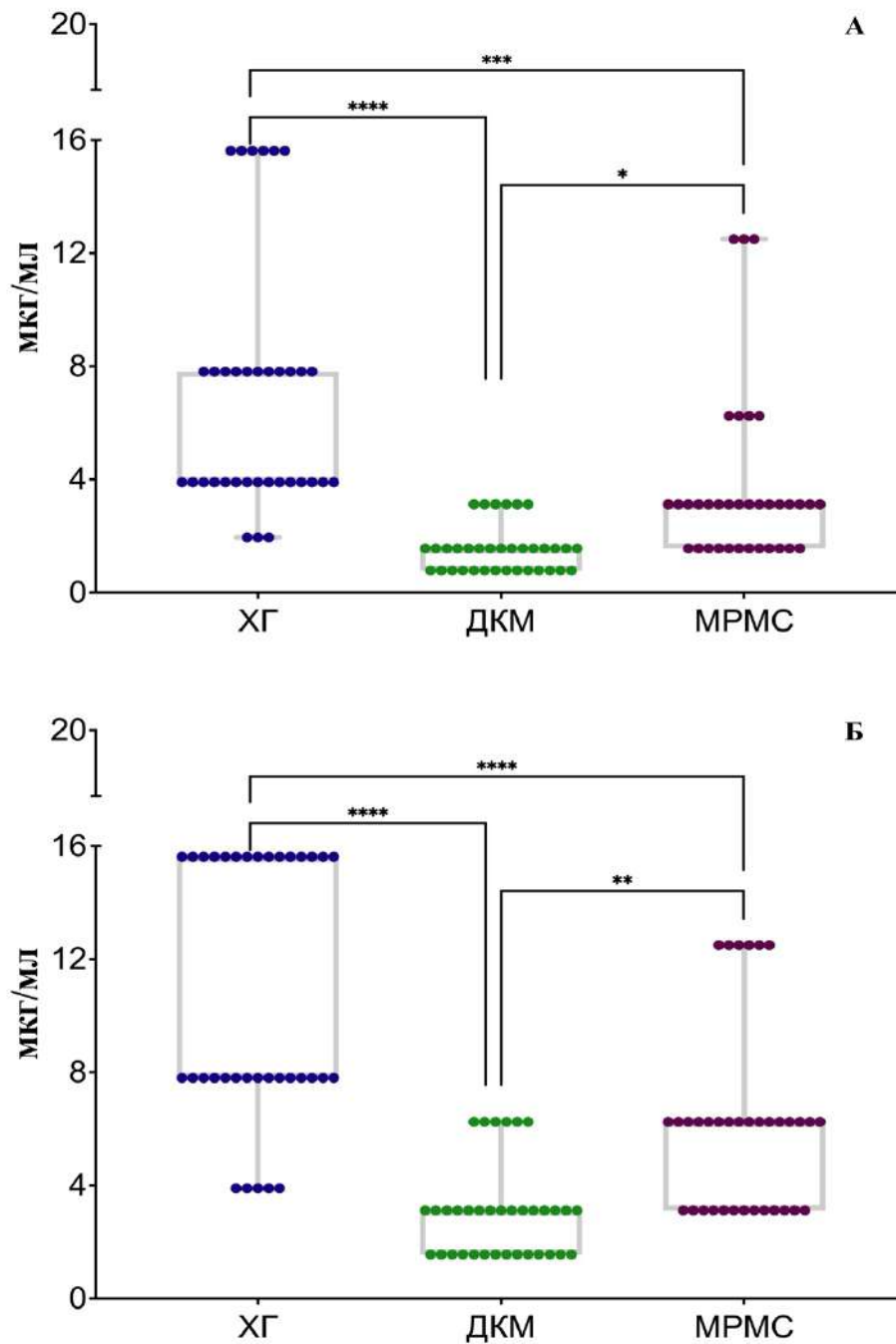
**Рис. 5.6.** Характеристика протимікробної активності антисептиків (Індекс активності антисептиків) щодо клінічних ізолятів *Enterococcus* spp., які проявляли фенотипові ознаки МРТ (n=40); ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\*\* -  $p = 0,0001$ .

Варто зауважити, ІАА ДКМ ( $22,62 \pm 13,33$ ) щодо стійких ентерококів хоч і не мав статистичної відмінності від даного показника ХГ, все ж залишався стабільно вищим.

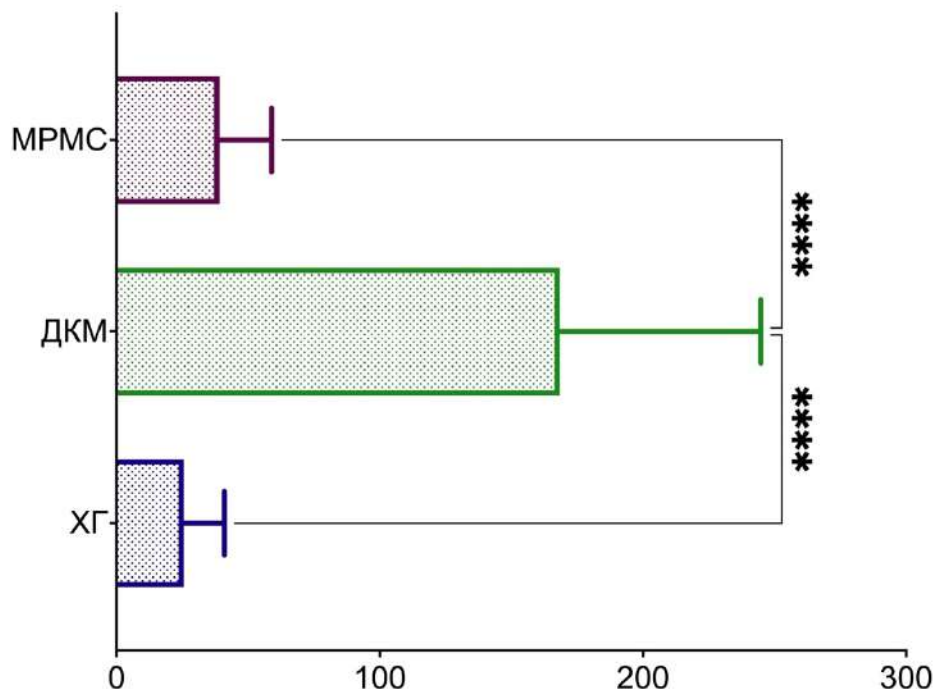
Встановлено, що МІК ХГ ( $6,97 \pm 4,45$  мкг/мл) щодо фенотипово МРТ представників роду *Streptococcus* достовірно перевищувала МІК ДКМ та МРМС у 4,6 та 1,9 рази відповідно ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,0001$ ; рис. 5.7. А). Це вказувало на факт найменшої статичної дії ХГ проти стрептококів з фенотиповими ознаками множинної стійкості до антибіотиків. На противагу цьому, МІК ДКМ ( $1,52 \pm 0,83$  мкг/мл) виявилася у 2,5 рази нижчою у порівнянні з МІК МРМС ( $3,75 \pm 3,06$  мкг/мл;  $p = 0,0106$ ), що свідчило про найвищу бактериостатичну активність ДКМ щодо даної категорії мікроорганізмів.

За результатами дослідження МБцК антисептиків щодо фенотипово МРТ штамів *Streptococcus* spp. прослідковували подібну тенденцію (рис. 5.7. Б). Повна загибель даних мікроорганізмів відбувалася у присутності  $3,03 \pm 1,65$  мкг/мл ДКМ, що було достовірно нижче МБцК ХГ ( $10,59 \pm 4,60$  мкг/мл) у 3,5 рази та МБцК МРМС ( $6,16 \pm 3,26$  мкг/мл) – у 2,0 рази ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,0006$ ). Поряд з цим, ХГ значимо поступався бактерицидною дією МРМС щодо фенотипово МРТ представників роду *Streptococcus* у 1,7 рази ( $p < 0,0001$ ).

Отримані дані корелювали з результатами визначення ІАА щодо стрептококів з фенотиповою множинною стійкістю. ІАА ДКМ ( $168,48 \pm 76,33$ ) достовірно перевищував ІАА МРМС ( $39,12 \pm 19,81$ ) та ІАА ХГ ( $25,63 \pm 15,28$ ) у 4,3 та 6,6 рази відповідно ( $p < 0,0001$ ) (рис. 5.8).



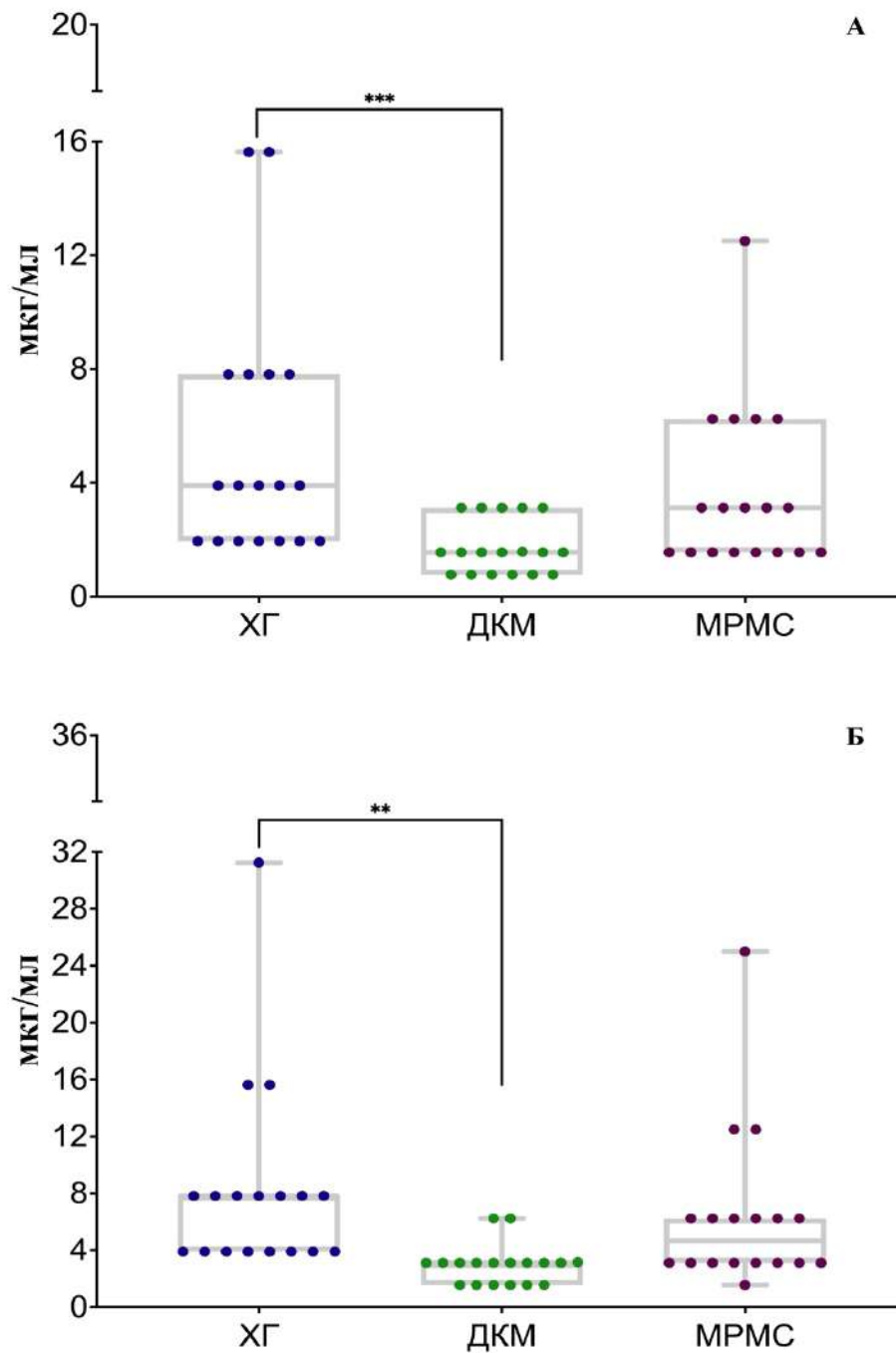
**Рис. 5.7.** Характеристика чутливості фенотипово МРТ клінічних ізолятів *Streptococcus* spp. (n=35) до антисептичних засобів; А – мінімальна інгібуюча концентрація, Б – мінімальна бактерицидна концентрація; ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ ; \*\*\* -  $p = 0,0001$ ; \*\* -  $p = 0,0006$ ; \* -  $p = 0,0106$ .



**Рис. 5.8.** Характеристика протимікробної активності антисептиків (Індекс активності антисептиків) щодо клінічних ізолятів *Streptococcus* spp., які проявляли фенотипові ознаки МРТ (n=35); ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ .

В результаті дослідження виявлено, що більше половини (60,0 %) ізолятів роду *Kocuria*, виділених від хворих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, проявляли фенотипові ознаки МРТ.

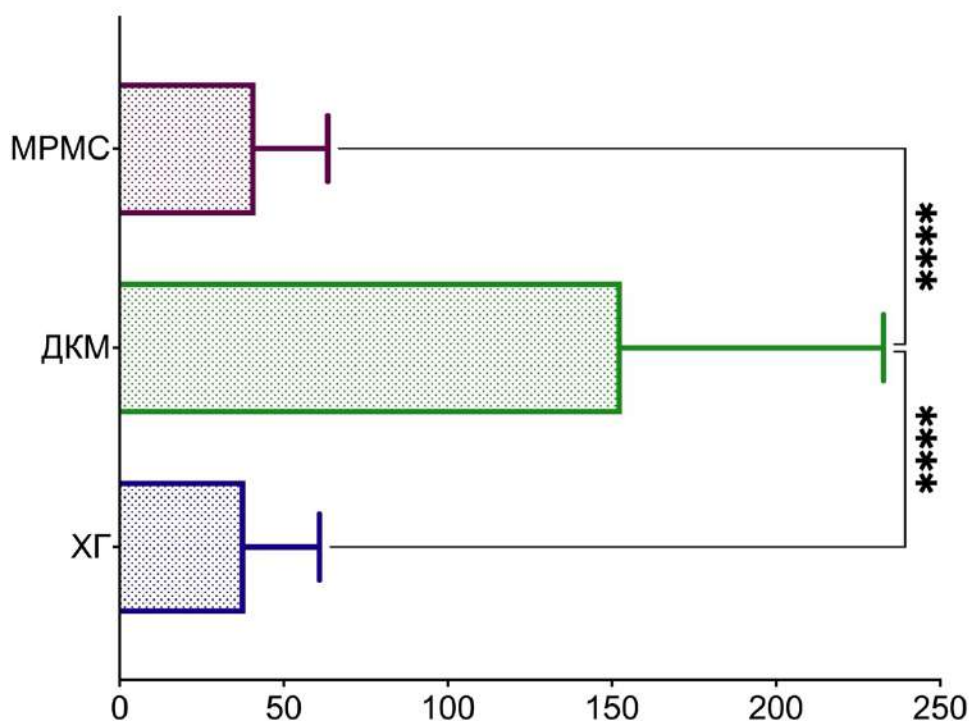
Встановлено, що усі штами фенотипово МРТ *Kocuria* spp. були чутливими до досліджуваних антисептиків. При цьому дані мікроорганізми проявляли найвищу чутливість серед усіх грампозитивних коків, що виділяли як збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, оскільки МІК та МБцК усіх антисептичних препаратів щодо них були найнижчими (рис. 5.9). Середня МІК ДКМ ( $1,74 \pm 0,95$  мкг/мл) для кокурій з фенотиповими ознаками множинної стійкості до антибіотиків була найнижчою. Ці показники МРМС ( $3,64 \pm 2,89$  мкг/мл) та ХГ ( $5,31 \pm 4,38$  мкг/мл) знаходилися на вищому рівні, при чому, МІК останнього перевищувала достовірно МІК ДКМ у 3,1 рази ( $p = 0,0029$ ; рис. 5.9. А).



**Рис. 5.9.** Характеристика чутливості фенотипово МРТ клінічних ізолятів *Kocuria* spp. (n=18) до антисептичних засобів; А – мінімальна інгібуєча концентрація, Б – мінімальна бактерицидна концентрація; ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\* - p=0,0029; \*\* - p=0,0092.

Бактерицидний ефект щодо фенотипово МРТ *Kocuria* spp. спостерігали у присутності  $2,95 \pm 1,41$  мкг/мл ДКМ, що виявилось нижчим у порівнянні з МБЦК МРМС ( $6,33 \pm 5,58$  мкг/мл) та у 2,8 рази достовірно нижчим щодо МБЦК ХГ ( $8,24 \pm 6,82$  мкг/мл;  $p=0,0092$ ; рис. 5.9.Б).

В той же час, прослідковували схожу до усіх грампозитивних коків тенденцію превалювання ІАА ДКМ ( $153,02 \pm 79,76$ ) щодо фенотипово МРТ представників роду *Kocuria* (рис. 5.10). Його ІАА достовірно перевищував ІАА МРМС ( $41,38 \pm 22,04$ ) у 3,7 рази та ІАА ХГ ( $38,28 \pm 22,60$ ) – у 4,0 рази ( $p < 0,0001$ ).



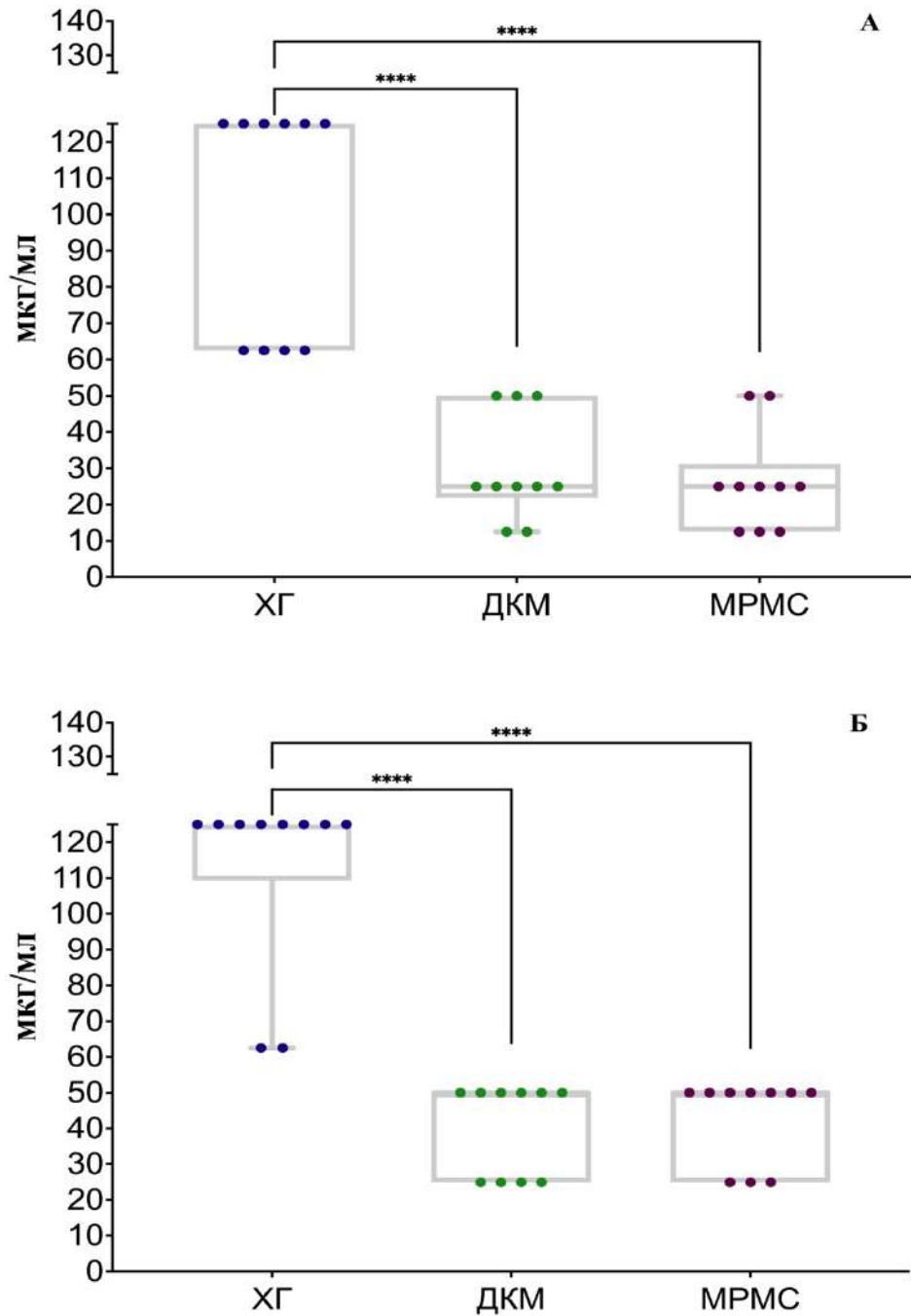
**Рис. 5.10.** Характеристика протимікробної активності антисептиків (Індекс активності антисептиків) щодо клінічних ізолятів *Kocuria* spp., які проявляли фенотипові ознаки МРТ (n=18); ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин;  $p < 0,0001$ .

Встановлено, що 45,5 % штамів *Pseudomonas* spp., отриманих від хворих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, проявляли фенотипові ознаки МРТ. Результати дослідження свідчили про нижчу чутливість фенотипово МРТ представників роду

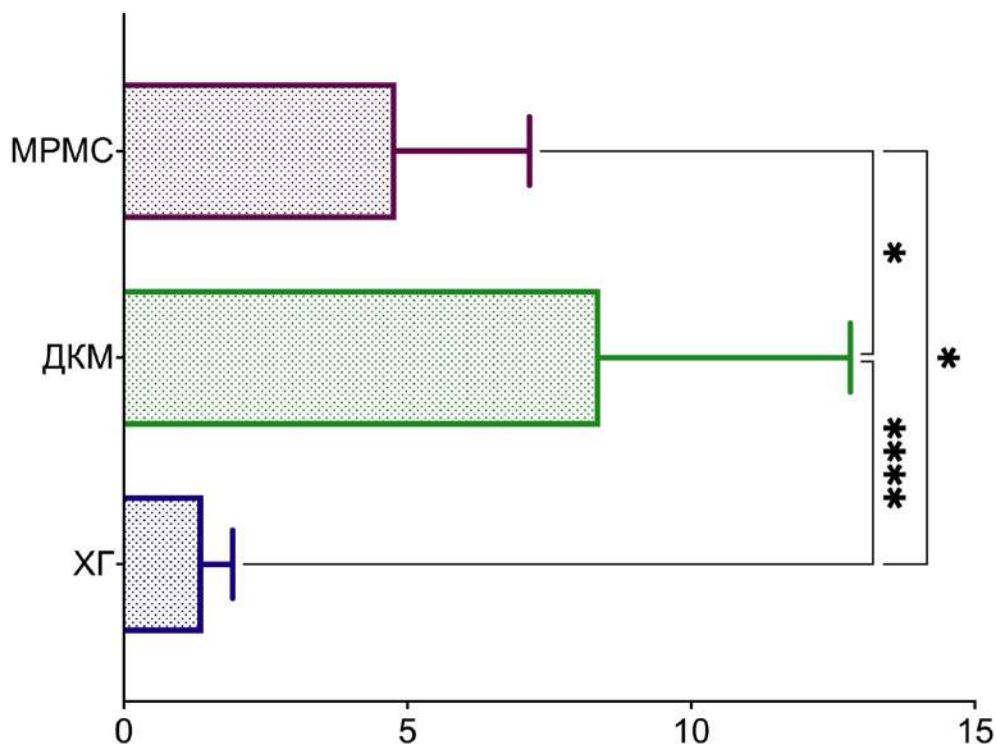
*Pseudomonas* до антисептичних засобів у порівнянні з грампозитивними коками. МІК ХГ ( $100,00 \pm 32,27$  мкг/мл) достовірно більше ніж втричі перевищувала МІК ДКМ ( $30,00 \pm 14,67$  мкг/мл) та майже вчетверо МІК МРМС ( $26,25 \pm 13,76$  мкг/мл) щодо фенотипово МРТ псевдомонад ( $p < 0,0001$ ; рис. 5.11 А). Статична дія МРМС, згідно його МІК для даних мікроорганізмів, вказувала на найвищу ефективність, проте даний показник статистично не відрізнявся від МІК ДКМ.

Водночас, бактерицидна дія ДКМ та МРМС на клінічні штами *Pseudomonas* spp., які проявляли фенотипові ознаки множинної стійкості до антибіотиків, була одному рівні, про що свідчили їх майже однакові МБцК ( $40,00 \pm 12,91$  мкг/мл та  $42,50 \pm 12,08$  мкг/мл відповідно; рис. 5.11.Б). В той же час, МБцК ХГ ( $112,50 \pm 26,35$  мкг/мл) з високою достовірністю перевищувала МБцК ДКМ у 2,8 рази та МБцК МРМС – у 2,6 рази ( $p < 0,0001$ ).

З цього очевидним був той факт, що загальний ІАА ХГ щодо фенотипово МРТ *Pseudomonas* spp. виявився найнижчим ( $1,40 \pm 0,52$ ), достовірно менше у 3,4 рази від аналогічного показника МРМС ( $4,80 \pm 2,35$ ;  $p < 0,05$ ) та у 6,0 рази щодо ІАА ДКМ ( $8,40 \pm 4,40$ ;  $p < 0,0001$ ; рис. 5.12). Варто зауважити, що не зважаючи на майже однакові МІК та МБцК МРМС та ДКМ, ІАА даних антисептиків достовірно відрізнялися між собою з превалюванням ІАА ДКМ у 1,8 рази ( $p < 0,05$ ). Загалом отримані результати вказували на найвищу чутливість фенотипово МРТ *Pseudomonas* spp. до ДКМ.



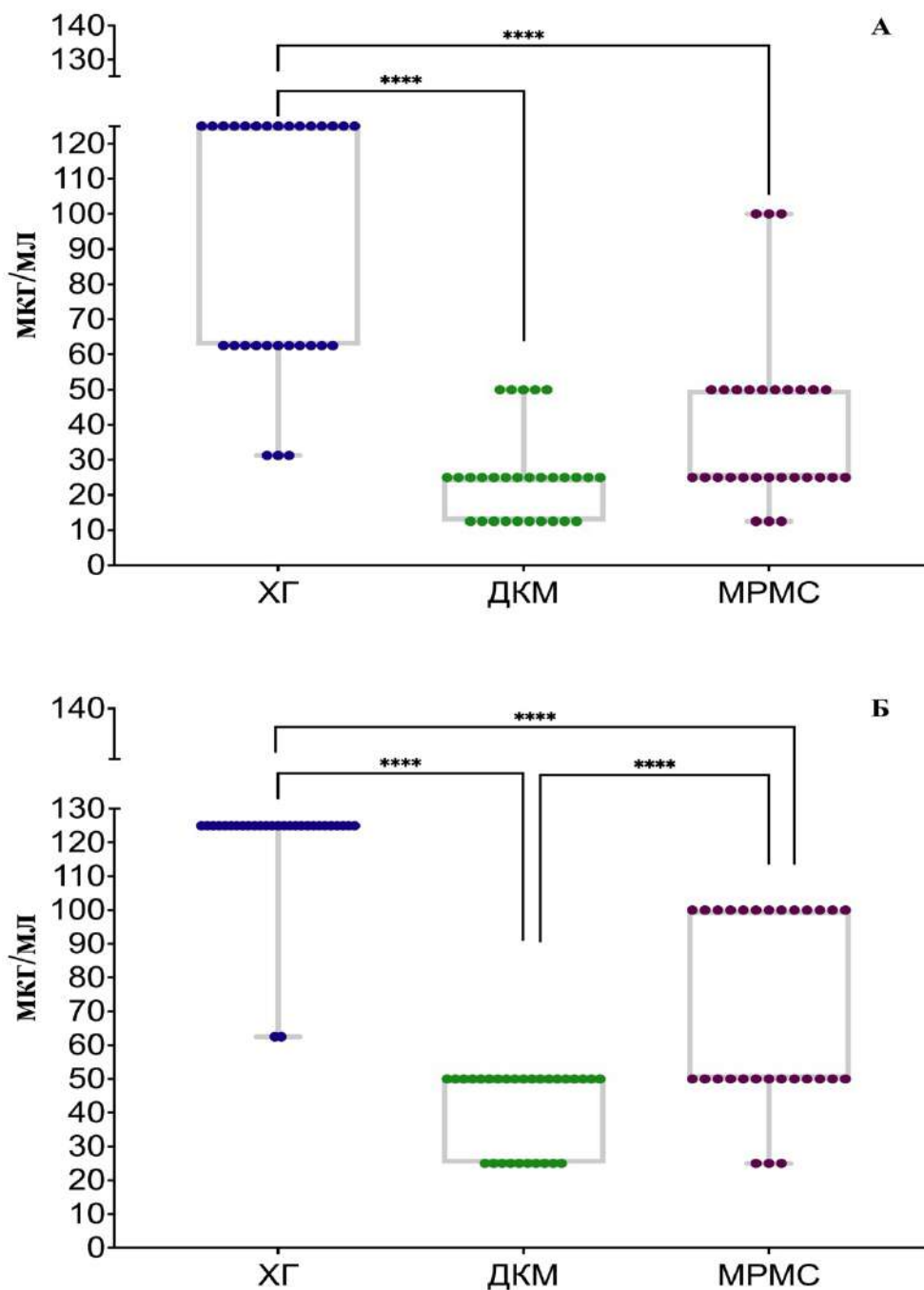
**Рис. 5.11.** Характеристика чутливості фенотипово МРТ клінічних ізолятів *Pseudomonas* spp. (n=10) до антисептичних засобів; А – мінімальна інгібуюча концентрація, Б – мінімальна бактерицидна концентрація; ХГ – хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ .



**Рис. 5.12.** Характеристика протимікробної активності антисептиків (Індекс активності антисептиків) щодо клінічних ізолятів *Pseudomonas* spp., які проявляли фенотипові ознаки МРТ (n=10); ХГ – хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ ; \* -  $p < 0,05$ .

Згідно отриманих результатів, більше половини (53,70 %) клінічних ізолятів, отриманих від хворих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, виявилися МРТ за фенотиповими ознаками.

Подібно до представників роду *Pseudomonas*, у ацінетобактерій з фенотиповою множинною стійкістю до антибіотиків виявили різну чутливість до досліджуваних антисептичних засобів (рис. 5.13). Пригнічення росту *Acinetobacter* spp. спостерігали у присутності МІК ХГ ( $91,59 \pm 36,34$  мкг/мл), значення якої достовірно перевищувало у 3,7 рази МІК ДКМ та у 2,3 рази – МІК МРМС ( $p < 0,0001$ ; рис. 5.13.А).

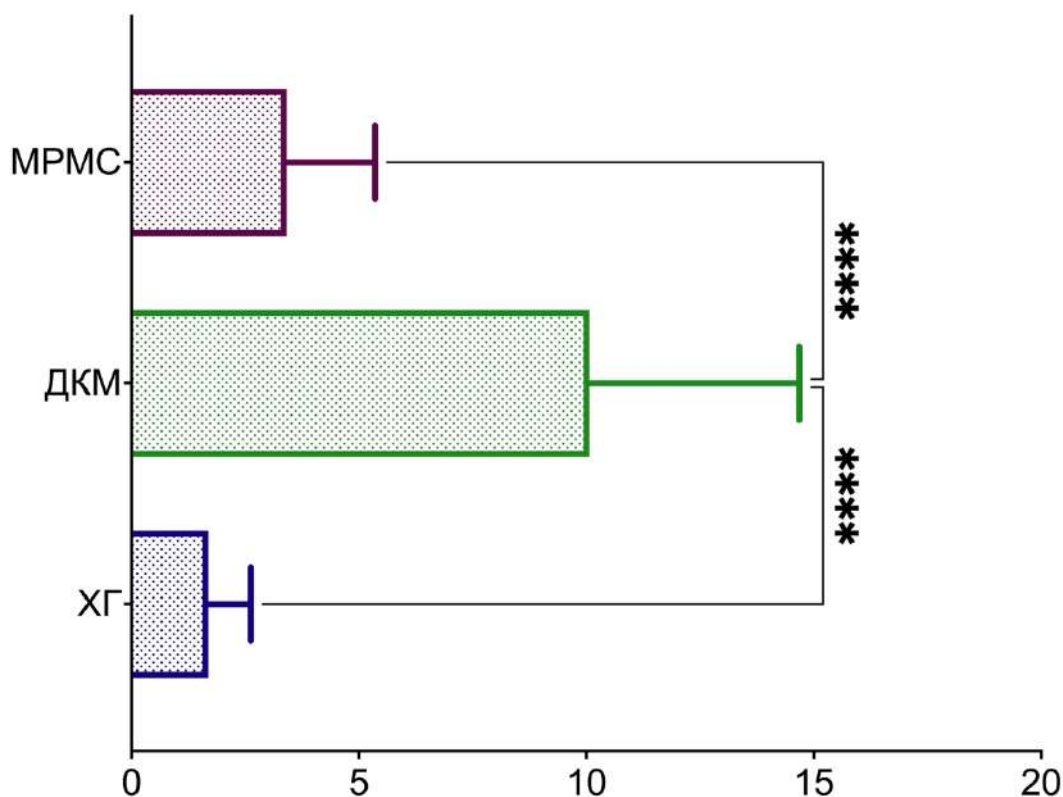


**Рис. 5.13.** Характеристика чутливості фенотипово МРТ клінічних ізолятів *Acinetobacter* spp. (n=29) до антисептичних засобів; А – мінімальна інгібуюча концентрація, Б – мінімальна бактерицидна концентрація; ХГ – хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ .

В свою чергу, хоча МІК МРМС ( $40,09 \pm 24,64$  мкг/мл) перевищувала МІК ДКМ ( $25,00 \pm 12,94$  мкг/мл) щодо фенотипово МТР представників роду *Acinetobacter*

більш, ніж у 1,5 рази, статистичної відмінності результатів виявлено не було. На противагу цьому, ДКМ демонстрував достовірно найнижчу МБцК ( $41,38 \pm 12,09$  мкг/мл), що повністю знищувала фенотипово стійкі *Acinetobacter* spp., у порівнянні з іншими антисептиками (рис. 5.13.Б). МБцК ХГ ( $120,69 \pm 16,12$  мкг/мл) майже втричі, а МБцК МРМС ( $69,83 \pm 28,64$  мкг/мл) у 1,7 рази перевищували аналогічний показник ДКМ ( $p < 0,0001$ ).

Враховуючи вихідні концентрації діючої речовини у складі антисептичних засобів, були розраховані ІАА антисептиків щодо фенотипово МРТ ацінетобактерій (рис. 5.14).



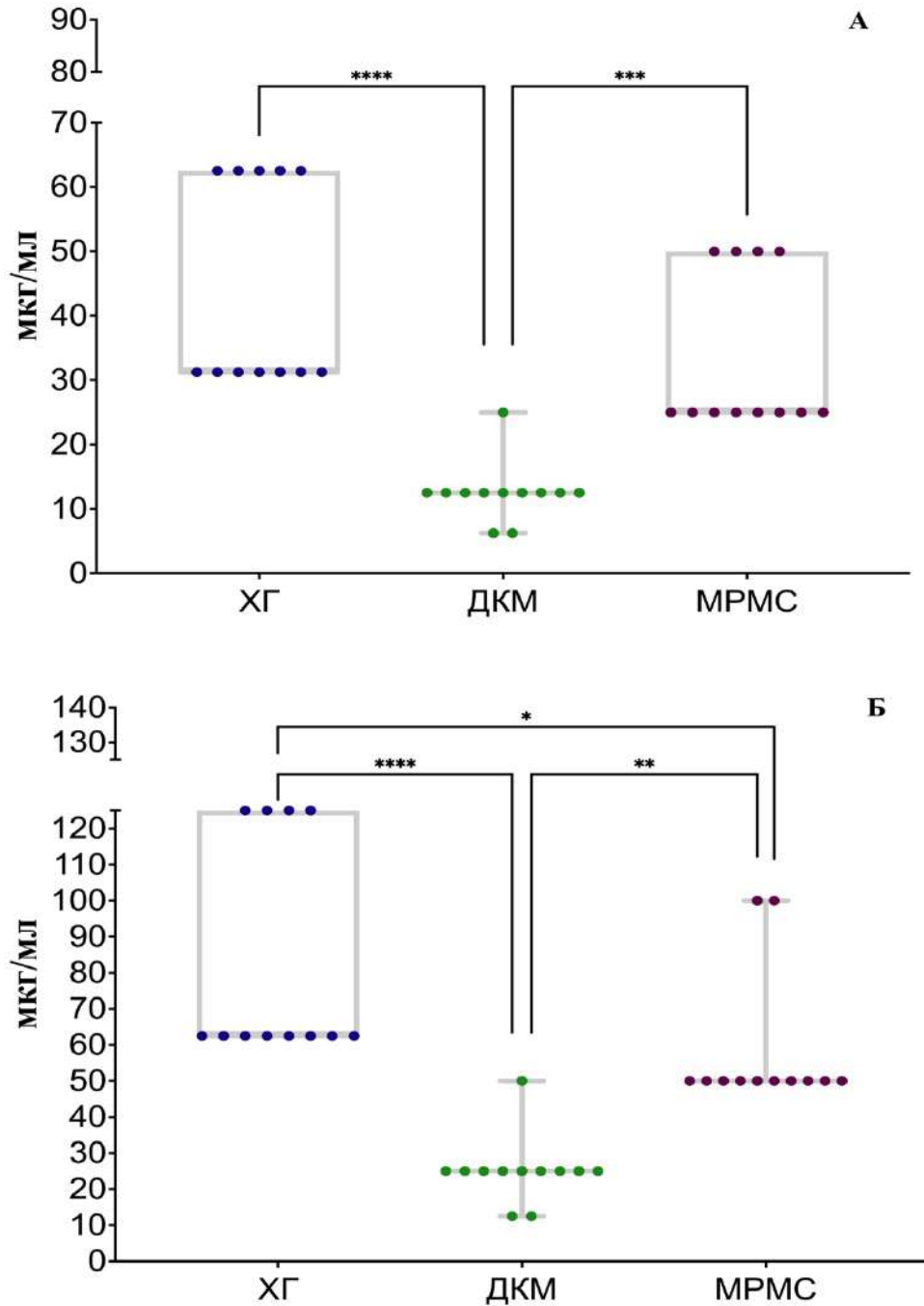
**Рис. 5.14.** Характеристика протимікробної активності антисептиків (Індекс активності антисептиків) щодо клінічних ізолятів *Acinetobacter* spp., які проявляли фенотипові ознаки МРТ (n=29); ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ .

ІАА ДКМ ( $10,07 \pm 4,61$ ) був найвищим, що вказувало на його найбільшу ефективність щодо представників роду *Acinetobacter* за умов їх фенотипової множинної резистентності. МРМС та ХГ достовірно поступалися ДКМ, про що свідчили достовірно нижчі показники їх ІАА:  $3,41 \pm 1,94$  та  $1,69 \pm 0,93$  відповідно ( $p < 0,0001$ ).

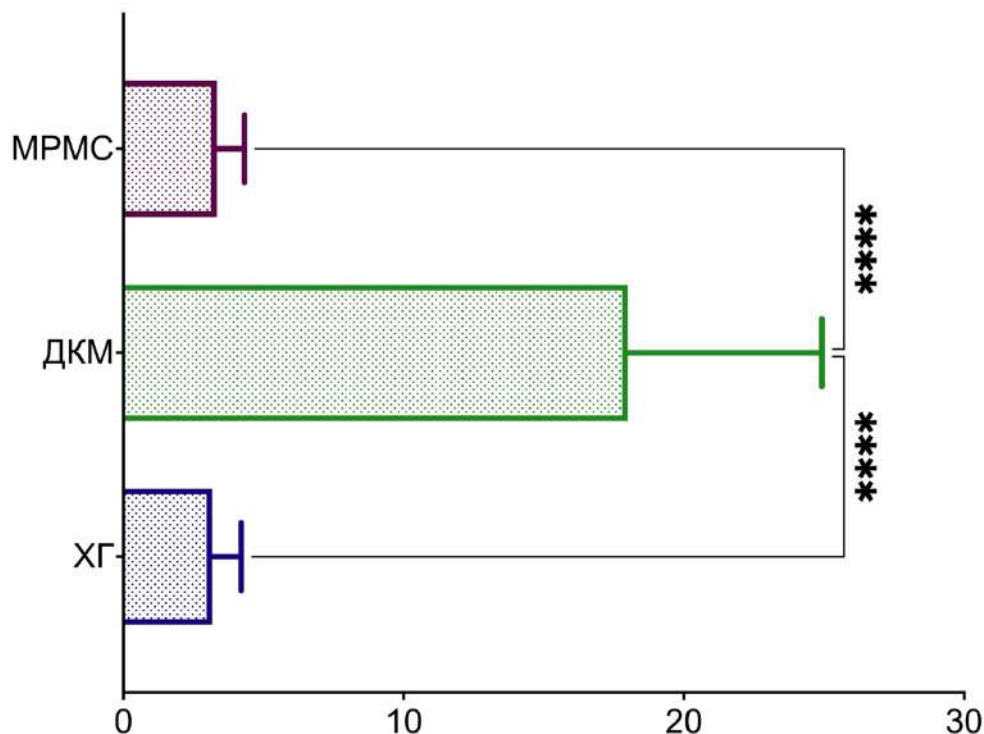
В результаті дослідження виявили, що половина (50,0 %) штамів роду *Klebsiella*, які колонізували вогнище інфекції при запальних захворюваннях м'яких тканин ЩЛД, проявляли фенотипові ознаки МРТ. Вони проявляли варіабельну чутливість до антисептичних засобів (рис. 5.15). Встановлено, що найкращою бактеріостатичною дією щодо фенотипово МРТ клебсієл володів ДКМ. Його МІК ( $12,50 \pm 4,62$  мкг/мл) буда достовірно нижчою у порівнянні з МІК ХГ ( $44,27 \pm 16,09$  мкг/мл) у 3,5 рази та з МІК МРМС ( $33,33 \pm 12,31$  мкг/мл) у 2,7 рази ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,0005$ ; рис. 5.15.А).

Варто зауважити, що бактеріостатичний ефект ХГ та МРМС щодо *Klebsiella* spp. з фенотиповими ознаками множинної стійкості до антибіотиків не мали статистичної відмінності. Повну загибель фенотипово МРТ штамів роду *Klebsiella* спостерігали у присутності МБцК ХГ ( $83,33 \pm 30,77$  мкг/мл), що було достовірно найвищим зафіксованим результатом у порівнянні з показниками бактерицидної дії усіх досліджуваних антисептиків (рис. 5.15.Б). На противагу цьому, МБцК ДКМ ( $25,00 \pm 9,23$  мкг/мл) свідчила про його найкращу цидну дію на фенотипово МРТ клебсієли, оскільки МБцК ХГ та МБцК МРМС ( $58,33 \pm 19,46$  мкг/мл) достовірно перевищували МБцК ДКМ у 3,3 рази та 2,3 рази відповідно ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,0018$ ).

З урахуванням концентрації діючої речовини у антисептичних засобах експериментально доведено найвищу ефективність ДКМ щодо фенотипо МРТ *Klebsiella* spp., оскільки ІАА ДКМ ( $18,00 \pm 6,93$ ) був найбільшим і у 5,7 рази достовірно перевищував ІАА ХГ ( $3,17 \pm 1,03$ ) та у 5,4 рази ІАА МРМС ( $3,33 \pm 0,98$ ;  $p < 0,0001$ ; рис. 5.16).



**Рис. 5.15.** Характеристика чутливості фенотипово МРТ клінічних ізолятів *Klebsiella* spp. (n=12) до антисептичних засобів; А – мінімальна інгібуюча концентрація, Б – мінімальна бактерицидна концентрація; ХГ – хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ ; \*\*\* -  $p = 0,0005$ ; \*\* -  $p = 0,0018$ ; \* -  $0,0212$ .



**Рис. 5.16.** Характеристика протимікробної активності антисептиків (Індекс активності антисептиків) щодо клінічних ізолятів *Klebsiella* spp., які проявляли фенотипові ознаки МРТ (n=12); ХГ – хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ .

## 5.2. Порівняльна характеристика чутливості генотипово та фенотипово МРТ штамів мікроорганізмів до антисептичних засобів

### 5.2.1. Характеристика резистомів генетипово МРТ мікроорганізмів

У дослідженні визначали чутливість до антисептичних засобів 45 клінічних штамів мікроорганізмів, які належали до домінуючих родин збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД і за результатами ПЛР виявляли ознаки генотипової МРТ.

Характеризуючи генетичні резистоми грампозитивних мікроорганізмів, встановлено, що штами золотистого стафілококу володіли 5 різними видами генів резистентності не менше, ніж по три кожен штам (табл. 5.1). В свою чергу резистом

*Enterococcus* spp. був більш різноманітним і включав 17 видів генів стійкості, у середньому 6,1 генів на один штам.

Таблиця 5.1

### Генетичні резистоди грампозитивних мікроорганізмів

№ з/п	Ген резистентності	<i>S. aureus</i> n=5		<i>Enterococcus</i> spp. n=10	
		Абс.	%	Абс.	%
1.	<i>blaI_of_Z</i>	5	100,0	-	-
2.	<i>blaPC1</i>	2	40,0	-	-
3.	<i>blaZ</i>	2	40,0	-	-
4.	<i>fosB</i>	3	60,0	-	-
5.	<i>tet(38)</i>	5	100	-	-
6.	<i>aacA-ENT1</i>	-	-	8	80,0
7.	<i>ant(6)-Ia</i>	-	-	4	40,0
8.	<i>ant(9)-Ia</i>	-	-	1	10,0
9.	<i>aph(3')-IIIa</i>	-	-	4	40,0
10.	<i>catA7</i>	-	-	1	10,0
11.	<i>dfrF</i>	-	-	3	30,0
12.	<i>dfrG</i>	-	-	4	40,0
13.	<i>erm(A)</i>	-	-	1	10,0
14.	<i>erm(B)</i>	-	-	5	50,0
15.	<i>erm(T)</i>	-	-	3	30,0
16.	<i>lsa(A)</i>	-	-	2	20,0
17.	<i>mef(H)</i>	-	-	1	10,0
18.	<i>msr(C)</i>	-	-	8	80,0
19.	<i>sat4</i>	-	-	2	20,0
20.	<i>tet(L)</i>	-	-	6	60,0
21.	<i>tet(M)</i>	-	-	7	70,0
22.	<i>vat(E)</i>	-	-	1	10,0

Якщо у резистомі *S. aureus* домінували гени резистентності до  $\beta$ -лактамів [*blaI\_of\_Z*, *blaPC1*, *blaZ*], тетрацикліну [*tet(38)*] та фосфоміцину [*fosB*], то резистом представників роду *Enterococcus* був представлений в переважній більшості генами, що відповідали за стійкість до аміноглікозидів [*ant(6)-Ia*, *aph(3')-IIIa*], макролідів [*aacA-ENT1*, *erm(B)*, *erm(T)*, *msr(C)*], тетрациклінів [*tet(L)*, *tet(M)*] та лінкозамідів [*lsa(A)*].

У резистомах грамнегативних бактерій виявили 59 різних генів, які відповідали за стійкість до антибіотиків (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

### Генетичні резистоми грамнегативних мікроорганізмів

№ з/п	Ген резистентності	<i>Acinetobacter</i> spp. n=10		<i>Pseudomonas</i> spp. n=10		<i>Klebsiella</i> spp. n=10	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8
1.	<i>aac(3)-Ia</i>	1	10,0	-	-	-	-
2.	<i>aac(3)-Ie</i>	-	-	1	10,0	9	90,0
3.	<i>aac(6')-Ian</i>	1	10,0	-	-	-	-
4.	<i>aac(6')-Ib'</i>	3	30,0	-	-	-	-
5.	<i>aac(6')-Ib3</i>	2	20,0	3	30,0	-	-
6.	<i>aac(6')-Ib4</i>	-	-	3	30,0	-	-
7.	<i>aac(6')-Ib-AKT</i>	-	-	-	-	1	10,0
8.	<i>aac(6')-Ib-cr5</i>	-	-	-	-	10	100,0
9.	<i>aac(6')-II</i>	-	-	2	20,0	-	-
10.	<i>aadA1</i>	4	40,0	1	10,0	1	10,0
11.	<i>aadA11</i>	-	-	3	30,0	-	-
12.	<i>aadA2</i>	1	10,0	2	20,0	-	-

продовження таблиці 5.2

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
13	<i>aadA5</i>	1	10,0	-	-	-	-
14	<i>abaF</i>	10	100,0	-	-	-	-
15	<i>ant(2'')-Ia</i>	1	10,0	3	30,0	1	10,0
16	<i>ant(3'')-IIa</i>	10	100,0	-	-	-	-
17	<i>aph(3')-Ia</i>	2	20,0	2	20,0	-	-
18	<i>aph(3'')-Ib</i>	4	40,0	5	50,0	3	30,0
19	<i>aph(3'')-IIb</i>	-	-	10	100,0	-	-
20	<i>aph(3')-VI</i>	-	-	-	-	8	80,0
21	<i>aph(3')-VIa</i>	4	40,0	1	10,0	-	-
22	<i>aph(3')-VIb</i>	1	10,0	-	-	-	-
23	<i>aph(6)-Id</i>	4	40,0	5	50,0	3	30,0
24	<i>armA</i>	4	40,0	-	-	7	70,0
25	<i>arr-2</i>	2	20,0	-	-	1	10,0
26	<i>arr-3</i>	-	-	-	-	1	10,0
27	<i>blaADC-11</i>	1	10,0	-	-	-	-
28	<i>blaADC-152</i>	2	20,0	-	-	-	-
29	<i>blaADC-182</i>	1	10,0	-	-	-	-
30	<i>blaADC-185</i>	1	10,0	-	-	-	-
31	<i>blaADC-30</i>	2	20,0	-	-	-	-
32	<i>blaCARB-16</i>	2	20,0	-	-	-	-
33	<i>blaCTX-M-115</i>	2	20,0	-	-	-	-
34	<i>blaCTX-M-15</i>	-	-	1	10,0	9	90,0
35	<i>blaCTX-M-55</i>	-	-	-	-	1	10,0
36	<i>blaGES-11</i>	2	20,0	-	-	-	-
37	<i>blaIMP-1</i>	-	-	3	30,0	-	-

## продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5	6	7	8
38	<i>blaNDM-1</i>	-	-	2	20,0	8	80,0
39	<i>blaOXA-1</i>	-	-	-	-	10	100,0
40	<i>blaOXA-10</i>	-	-	4	40,0	-	-
41	<i>blaOXA-100</i>	3	30,0	-	-	-	-
42	<i>blaOXA-23</i>	2	20,0	-	-	-	-
43	<i>blaOXA-395</i>	-	-	5	50,0	-	-
44	<i>blaOXA-48</i>	-	-	-	-	2	20,0
45	<i>blaOXA-488</i>	-	-	3	30,0	-	-
46	<i>blaOXA-72</i>	4	40,0	-	-	-	-
47	<i>blaPDC-12</i>	-	-	3	30,0	-	-
48	<i>blaTEM-1</i>	1	10,0	1	10,0	8	80,0
49	<i>catA1</i>	3	30,0	-	-	5	50,0
50	<i>catB3</i>	-	-	-	-	10	100,0
51	<i>catB7</i>	-	-	10	100,0	-	-
52	<i>dfrA1</i>	1	10,0	5	50,0	3	30,0
53	<i>fosA</i>	-	-	10	100,0	10	100,0
54	<i>mph(E)</i>	4	40,0	-	-	7	70,0
55	<i>msr(E)</i>	4	40,0	-	-	8	80,0
56	<i>oqxA</i>	-	-	-	-	10	100,0
57	<i>sul1</i>	6	60,0	10	100,0	9	90,0
58	<i>sul2</i>	5	50,0	-	-	8	80,0
59	<i>tet(A)</i>	-	-	1	10,0	7	70,0

Найбільше різноманіття генів виявили у клінічних штамів роду *Acinetobacter*, що налічувало 35 видів і в середньому припадало по 10,1 генів на

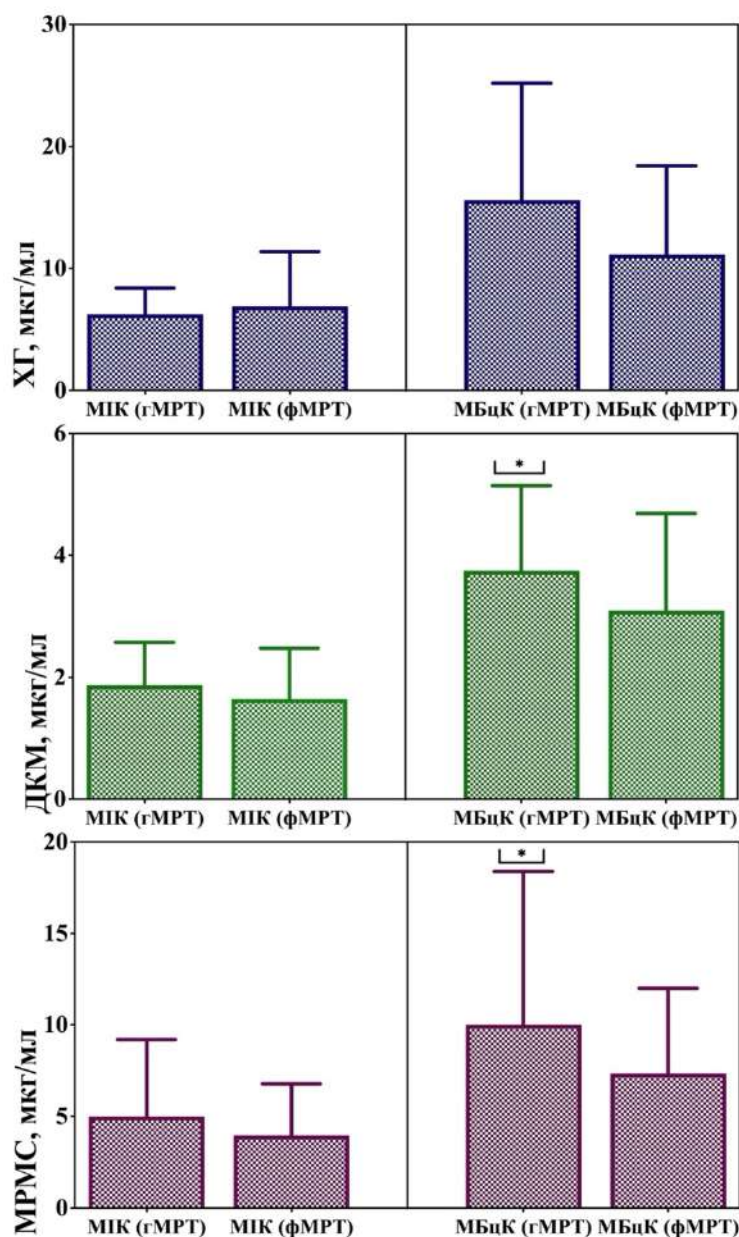
мікроорганізм. Найчисленнішими серед них були гени резистенності до аміноглікозидів [*aac(6')-Ib'*, *aadA1*, *ant(3'')-IIa*, *aph(3'')-Ib*, *aph(3')-VIa*, *aph(6)-Id*, *armA*], фосфоміцину [*abaF*], β-лактамів [*blaADC-152*, *blaADC-30*, *blaCARB-16*, *blaCTX-M-115*, *blaGES-11*, *blaOXA-100*, *blaOXA-23*, *blaOXA-72*], хлорамфеніколу [*catA1*], макролідів [*mph(E)*, *msr(E)*] та сульфаніламідів [*sul1*, *sul2*].

До складу резистомів *Pseudomonas* spp. загалом входило 26 видів генів, в середньому 9,9 на один мікроорганізм. Виявлено, що найчастіше у штамів синьогнійної палички були наявні гени, які відповідали за стійкість до аміноглікозидів [*aac(6')-Ib3*, *aac(6')-Ib4*, *aadA11*, *ant(2'')-Ia*, *aph(3'')-Ib*, *aph(6)-Id*, *aph(3')-IIb*], β-лактамів [*blaIMP-1*, *blaOXA-10*, *blaOXA-395*, *blaOXA-488*, *blaPDC-12*], сульфаніламідів [*sul1*], хлорамфеніколу [*catB7*], триметоприму [*dfpA1*] та фосфоміцину [*fosA*]. При чому гени [*aph(3')-Ib*, *sul1*, *catB7*, *fosA*] входили до складу резистомів 100,0 % штамів *Pseudomonas* spp.

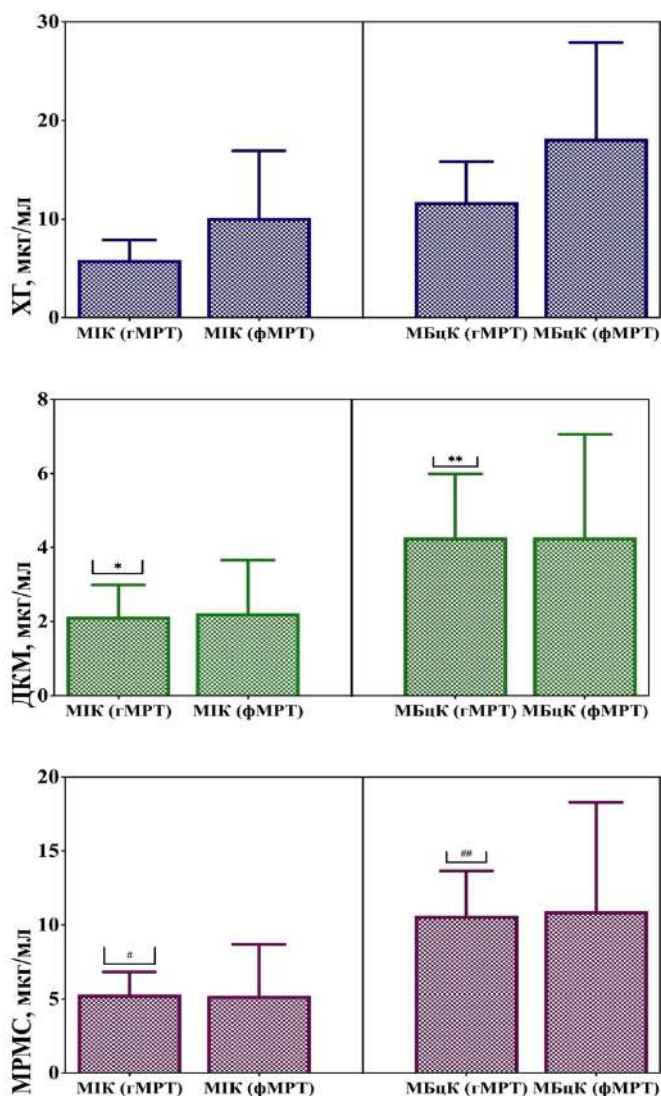
Аналіз генів МРТ *Klebsiella* spp. налічували 27 різновидів генів стійкості до антибіотиків, які зустрічалися в середньому по 16 у кожному резистомі. Подібно до інших грамнегативних паличок, найчастіше клебсієли були носіями генів резистенності до аміноглікозидів [*aac(3)-IIe*, *aac(6')-Ib-cr5*, *aph(3'')-Ib*, *aph(3')-VI*, *armA*], β-лактамів [*blaCTX-M-15*, *blaNDM-1*, *blaOXA-1*, *blaTEM-1*], хлорамфеніколу [*catA1*, *catB3*], фосфоміцину [*fosA*], макролідів [*mph(E)*, *msr(E)*], фторхінолонів [*oqxA*], сульфаніламідів [*sul1*, *sul2*] та тетрациклінів [*tet(A)*].

### 5.2.2. Характеристика чутливості генотипово МРТ мікроорганізмів до антисептичних засобів

В результаті дослідження встановлено, що чутливість генотипово МРТ грамполозитивних коків (*S. aureus*, *Enterococcus* spp.) до антисептиків не відрізнялася від чутливості золотистих стафілококів та ентерококів з фенотиповими ознаками множинної стійкості (рис. 5.17; рис. 5.18).



**Рис. 5.17.** Порівняльна характеристика чутливості МРТ *S. aureus* (n=59) до антисептичних засобів; МІК – мінімальна інгібуюча концентрація, МБЦК – мінімальна бактерицидна концентрація; гМРТ – генотипово мультирезистентні штами, фМРТ – фенотипово мультирезистентні штами; ХГ – хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \* - бактерицидна дія у порівнянні з ХГ,  $p \leq 0,05$ .



**Рис. 5.18.** Порівняльна характеристика чутливості МРТ *Enterococcus* spp. (n=50) до антисептичних засобів; МІК – мінімальна інгібуюча концентрація, МБЦК – мінімальна бактерицидна концентрація; гМРТ – генотипово мультирезистентні штами, фМРТ – фенотипово мультирезистентні штами; ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \* - бактериостатична дія у порівнянні з ХГ,  $p \leq 0,001$ , # - бактериостатична дія у порівнянні з ДКМ,  $p \leq 0,001$ , \*\* - бактерицидна дія у порівнянні з ХГ,  $p \leq 0,001$ ; ## - бактерицидна дія у порівнянні з ДКМ,  $p \leq 0,001$ .

Встановлено, що не зважаючи на те, що МІК ДКМ ( $1,87 \pm 0,70$  мкг/мл) щодо генотипово МРТ штамів золотистого стафілокока була нижчою у порівнянні з МІК ХГ ( $6,25 \pm 2,14$  мкг/мл) та МІК МРМС ( $5,00 \pm 4,19$  мкг/мл) статистичної відмінності результатів не було виявлено. Це вказувало на подібну бактеріостатичну дію усіх антисептиків на генотипово МРТ *S. aureus*.

На противагу цьому, ХГ поступався бактерицидною ефективністю ДКМ та МРМС щодо штамів золотистого стафілококу з множинною генотиповою стійкістю. МБцК ХГ ( $15,62 \pm 9,57$  мкг/мл) для даного виду збудників достовірно перевищувала МБцК ДКМ ( $3,75 \pm 1,40$  мкг/мл) та МБцК МРМС ( $10,00 \pm 8,39$  мкг/мл) у 4,2 та 1,5 рази відповідно ( $p \leq 0,05$ ).

Виявлено, що ХГ та МРМС проявляли подібну бактеріостатичну дію на генотипово МРТ *Enterococcus* spp. МІК ХГ та МРМС щодо даних бактерій становили  $5,86 \pm 2,06$  мкг/мл та  $5,32 \pm 1,51$  мкг/мл відповідно, що більш, ніж удвічі достовірно перевищувало МІК ДКМ ( $2,26 \pm 0,94$  мкг/мл;  $p \leq 0,001$ ).

Подібну тенденцію прослідковували з бактерицидною дією антисептиків на генотипово МРТ *Enterococcus* spp. МБцК ХГ ( $11,71 \pm 4,12$  мкг/мл) та МБцК МРМС ( $10,62 \pm 3,02$  мкг/мл) у 2,3 та 2,6 рази достовірно перевищували МБцК ДКМ ( $4,53 \pm 1,87$  мкг/мл;  $p \leq 0,001$ ), підтверджуючи потужнішу бактерицидну дію останнього щодо генотипово МРТ ентерококів.

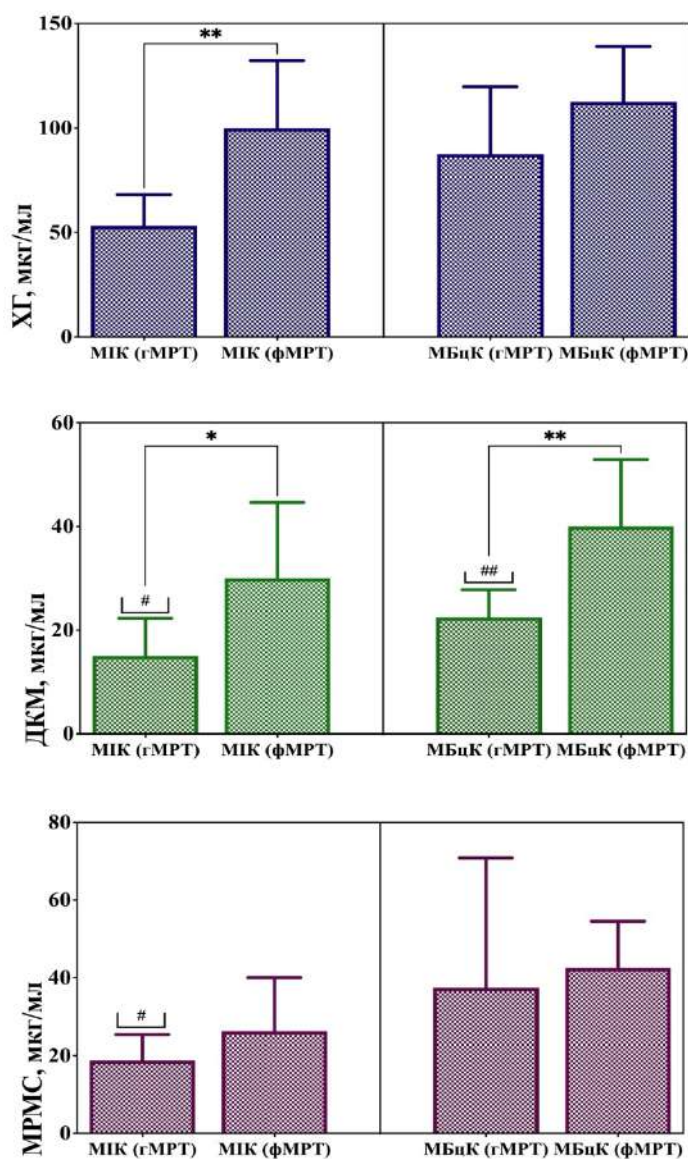
Встановлено вищу чутливість до антисептиків генотипово МРТ *Pseudomonas* spp. у порівнянні з фенотипово МРТ представниками цього роду (рис. 5.19). На цей факт вказували нижчі МІК та МБцК антисептиків на штами з генотиповими ознаками стійкості, при чому МІК ХГ ( $53,13 \pm 15,10$  мкг/мл) та МІК ДКМ ( $15,00 \pm 7,34$  мкг/мл) щодо них були удвічі достовірно нижчими у порівнянні з аналогічними відповідними показниками для фенотипово МРТ псевдомонад ( $p = 0,02$ ;  $p < 0,005$ ). До того ж, МБцК ДКМ ( $22,5 \pm 5,27$  мкг/мл) для генотипово МРТ *Pseudomonas* spp. у 1,8 рази виявилася достовірно нижчою за його ж МБцК для

представників цього роду з фенотиповими ознаками множинної стійкості до антибіотиків ( $p < 0,005$ ).

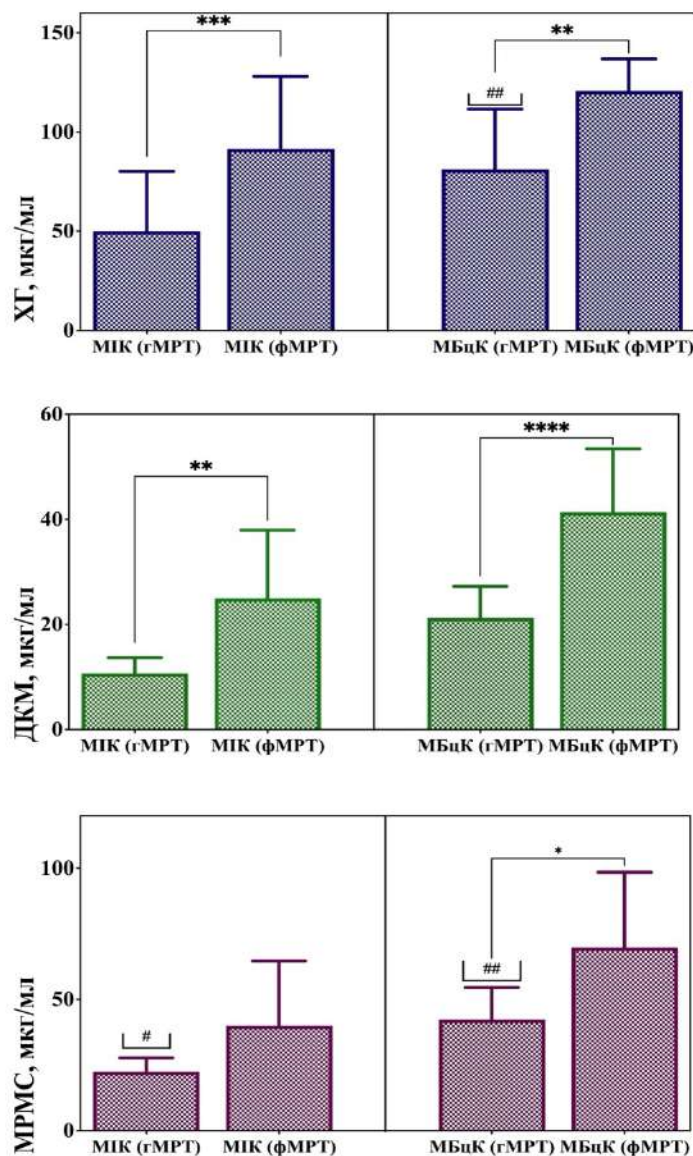
Встановлено достовірно найслабшу бактеріостатичну дію ХГ на генотипово МРТ штами роду *Pseudomonas*, оскільки його МІК перевищувала МІК ДКМ та МІК МРМС ( $18,75 \pm 6,59$  мкг/мл) у 3,5 та 2,8 рази відповідно ( $p \leq 0,01$ ). В той же час, МБцК МРМС ( $37,5 \pm 33,33$  мкг/мл) та МБцК ХГ ( $87,5 \pm 32,27$  мкг/мл) щодо генотипово МРТ *Pseudomonas* spp. не мали статистичної відмінності, проте, МБцК останнього достовірно перевищувала МБцК ДКМ у 3,9 рази ( $p \leq 0,001$ ).

Подібну закономірність вищої чутливості генотипово МРТ штамів у порівнянні з фенотипово МРТ виявили в результаті дослідження *Acinetobacter* spp. (рис. 5.20).

МІК ХГ ( $50,00 \pm 30,19$  мкг/мл) та МІК ДКМ ( $10,63 \pm 3,02$  мкг/мл) щодо генотипово стійких ацінетобактерій були достовірно нижчими у 1,8 та 2,4 рази відповідно у порівнянні з аналогічними відповідними показниками для ізолятів з фенотиповими ознаками множинної резистентності ( $p = 0,001$ ;  $p < 0,005$ ).



**Рис. 5.19.** Порівняльна характеристика чутливості МРТ *Pseudomonas* spp. (n=20) до антисептичних засобів; МІК – мінімальна інгібуюча концентрація, МБЦК – мінімальна бактерицидна концентрація; гМРТ – генотипово мультирезистентні штами, фМРТ – фенотипово мультирезистентні штами; ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \* -  $p=0,02$ , \*\* -  $p<0,005$ , # - бактериостатична дія у порівнянні з ХГ,  $p\leq 0,01$ , ## - бактерицидна дія у порівнянні з ХГ,  $p\leq 0,001$ .



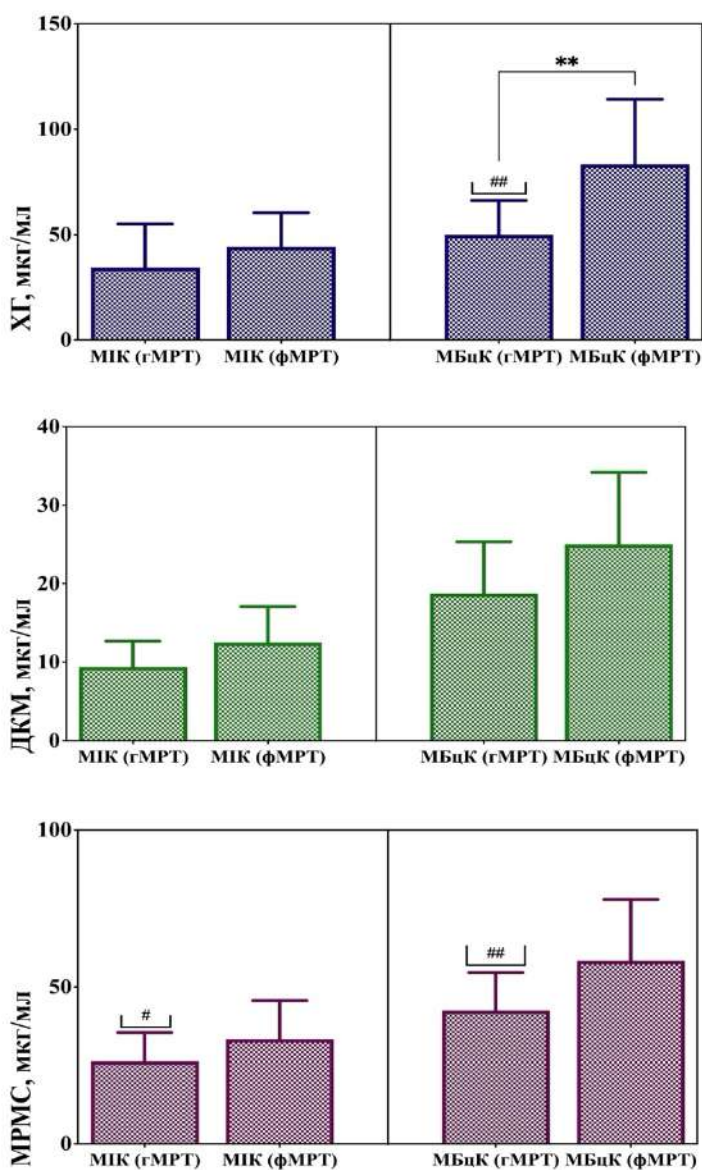
**Рис. 5.20.** Порівняльна характеристика чутливості МРТ *Acinetobacter* spp. (n=39) до антисептичних засобів; МІК – мінімальна інгібуюча концентрація, МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація; гМРТ – генотипово мультирезистентні штами, фМРТ – фенотипово мультирезистентні штами; ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \* - p=0,01, \*\* - p<0,005, \*\*\* - p=0,001, \*\*\*\* - p<0,0001, # - бактериостатична дія у порівнянні з ДКМ, p<0,001, ## - бактерицидна дія у порівнянні з ДКМ, p<0,001.

В результаті дослідження встановлено кращу бактерицидну дію усіх антисептиків на генотипово МРТ представників роду *Acinetobacter* у порівнянні з такими, що проявляли фенотипові ознаки множинної стійкості. Підтвердженням цьому були достовірно нижчі МБцК ХГ ( $81,25 \pm 30,19$  мкг/мл), МБцК ДКМ ( $21,25 \pm 6,04$  мкг/мл) та МБцК МРМС ( $42,5 \pm 12,08$  мкг/мл) у 1,5 рази, 1,9 та 1,6 рази відповідно за МБцК даних антисептиків для фенотипово МРТ ацінетобактерій ( $p < 0,005$ ;  $p < 0,0001$ ;  $p = 0,01$ ).

В ході дослідження виявлено, що МІК ДКМ була найнижчою серед досліджуваних антисептиків для генотипово МРТ *Acinetobacter* spp., при чому цей показник був достовірно нижчим за МІК МРМС ( $22,5 \pm 5,27$  мкг/мл) у 2,1 рази ( $p < 0,001$ ). Найкращий бактерицидний ефект ДКМ щодо для генотипово МРТ представників роду *Acinetobacter* підтверджувала його достовірно нижча МБцК у 3,8 та 2,0 рази відповідно у порівнянні з МБцК ХГ та МРМС ( $p < 0,001$ ).

Подібно до інших досліджуваних грамнегативних бактерій, генетично МРТ *Klebsiella* spp. проявляли вищу чутливість до антисептиків у порівнянні з фенотипово МРТ ізолятами даного роду. Проте, лише МБцК ХГ ( $50,00 \pm 16,14$  мкг/мл) для генотипово МРТ клебсієл виявилася достовірно нижчою за аналогічний показник антисептика щодо даних бактерій з фенотиповою стійкістю ( $p = 0,006$ ) (рис. 5.21).

В результаті дослідження встановлено, що МІК ДКМ ( $9,38 \pm 3,29$  мкг/мл) для генотипово МРТ штамів роду *Klebsiella* була нижчою у 3,7 рази за МІК ХГ ( $34,37 \pm 20,57$  мкг/мл) та достовірно нижчою у 2,8 рази за МІК МРМС ( $26,25 \pm 9,22$  мкг/мл;  $p < 0,01$ ). Крім того, МБцК ХГ та МБцК МРМС ( $42,5 \pm 12,08$  мкг/мл) для генотипово МРТ *Klebsiella* spp. більш ніж удвічі достовірно перевищували МБцК ДКМ ( $18,75 \pm 6,59$  мкг/мл;  $p < 0,01$ ).



**Рис. 5.21.** Порівняльна характеристика чутливості МРТ *Klebsiella* spp. (n=22) до антисептичних засобів; МІК – мінімальна інгібуюча концентрація, МБЦК – мінімальна бактерицидна концентрація; гМРТ – генотипово мультирезистентні штами, фМРТ – фенотипово мультирезистентні штами; ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; \*\* -  $p=0,006$ , # - бактериостатична дія у порівнянні з ДКМ,  $p<0,01$ , ## - бактерицидна дія у порівнянні з ДКМ,  $p<0,01$ .

### 5.2.3. Залежність чутливості до антисептичних засобів МРТ мікроорганізмів від їх резистомів та фенотипових ознак резистентності

В результаті статистичного аналізу отриманих результатів встановлено відсутність достовірної залежності між чутливістю до антисептиків генотипово МРТ штамів *S. aureus* та кількістю наявних генів резистентності до антибіотиків у їх резистомі (табл. 5.3). Про це свідчили як низькі значення коефіцієнту кореляції Спірмена ( $r$ -Спірмен), так і достатньо високі значення ймовірної похибки ( $p$ ). Хоча, водночас, був зафіксований тісний зв'язок між МБцК ДКМ та МРМС та кількістю генів резистентності у ізолятів золотистого стафілококу ( $r$ -Спірмена 1,00).

Таблиця 5.3

#### **Кореляційний зв'язок Спірмена між чутливістю штамів генотипово МРТ *S. aureus* до антисептиків та їх резистомами (кількість генів резистентності)**

Антисептики	МІК		МБцК	
	Коефіцієнт кореляції Спірмена ( $r$ )	$p$	Коефіцієнт кореляції Спірмена ( $r$ )	$p$
ХГ	-0,17	0,70	-0,30	0,50
ДКМ	0,61	0,40	1,00	0,10
МРМС	-0,41	0,60	1,00	0,10

Схожу тенденцію відсутності кореляційного зв'язку між чутливістю до антисептиків та набором генів резистентності спостерігали серед переважної більшості інших генотипово МРТ штамів (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Кореляційний зв'язок Пірсона між чутливістю генотипово МРТ штамів  
мікроорганізмів до антисептиків та їх резистомами  
(кількість генів резистентності)**

Мікроорганізми	Антисептики	МІК			МБцК		
		Коефіцієнт кореляції Пірсона ( $r_{xy}$ )	Коефіцієнт детермінації ( $R^2$ )	р	Коефіцієнт кореляції Пірсона ( $r_{xy}$ )	Коефіцієнт детермінації ( $R^2$ )	р
<i>Enterococcus</i> spp.	ХГ	-0,57	0,32	0,04	-0,71	0,50	0,01
	ДКМ	-0,50	0,25	0,07	-0,49	0,25	0,07
	МРМС	0,31	0,09	0,19	0,31	0,10	0,19
<i>Pseudomonas</i> spp.	ХГ	0,36	0,13	0,15	0,44	0,19	0,10
	ДКМ	0,16	0,03	0,33	0,50	0,25	0,07
	МРМС	-0,50	0,25	0,07	0,08	0,01	0,42
<i>Acinetobacter</i> spp.	ХГ	0,13	0,02	0,36	-0,03	0,00	0,47
	ДКМ	0,29	0,09	0,21	0,29	0,09	0,21
	МРМС	-0,39	0,15	0,13	-0,06	0,00	0,43
<i>Klebsiella</i> spp.	ХГ	-0,15	0,02	0,34	-0,27	0,07	0,22
	ДКМ	0,03	0,00	0,47	0,03	0,00	0,47
	МРМС	0,35	0,12	0,16	0,48	0,23	0,08

Встановлено обернений зв'язок середньої сили між МІК ХГ (r-Спірмена - 0,57) та ДКМ (r-Спірмена -0,50) з кількістю генів стійкості до антибіотиків у резистомах генотипово МРТ штамів *Enterococcus* spp., що могло б свідчити про підвищення ефективності даних антисептиків зі збільшенням генів резистентності. Проте, результат мав низьку статистичну достовірність. Варто зауважити, що між МБцК ДКМ, ХГ та складом резистомів ентерококів встановлені помірний (r-Спірмена -0,49) та сильний (r-Спірмена -0,71) обернені зв'язки відповідно, до того ж останній з достатнім рівнем статистичної значимості ( $p=0,01$ ). Враховуючи коефіцієнт детермінації, можна зробити висновок, що у 50% випадків МБцК ХГ знижувалася щодо генотипово МРТ штамів *Enterococcus* spp. зі збільшенням кількості генів резистентності.

В результаті дослідження надалі не виявлено жодного статистично вагомого значення коефіцієнту r-Спірмена щодо взаємозв'язку МІК та МБцК антисептиків з набором генів резистентності у резистомах генотипово МРТ *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. та *Klebsiella* spp. Це дало підстави стверджувати той факт, що чутливість генотипово МРТ бактерій не залежала від їх рівня генотипової резистентності.

На противагу цьому, встановлено достовірно тісний кореляційний зв'язок між МІК усіх досліджуваних антисептиків та фенотиповими ознаками резистентності грампозитивних коків ( $<0,0001$ ; табл. 5.5). Тобто, зі збільшенням кількості антибіотиків, до яких золотисті стафілококи та ентерококи були фенотипово резистентні, збільшувалися МІК досліджуваних антисептиків щодо них. Враховуючи коефіцієнт детермінації встановлено, що така тенденція була характерною для 49-54,0 % штамів фенотипово МРТ *S. aureus* та 70-76 % штамів *Enterococcus* spp. ( $p<0,0001$ ).

Якщо для фенотипово МРТ ентерококів зв'язок МБцК антисептиків та фенотипових ознак резистентності залишався достовірно сильним, оскільки коефіцієнт кореляції Пірсона (r-Пірсона) варіював в межах 0,72-0,80 ( $p<0,0001$ ), то

для штамів фенотипово МРТ *S. aureus* цей зв'язок був сильним лише з МБцК ДКМ (r-Пірсона 0,72;  $p < 0,0001$ ). МБцК ХГ та МРМС щодо штамів фенотипово МРТ золотистого стафілокока проявляли середню залежність від їх фенотипових ознак стійкості до антибіотиків (r-Пірсона 0,59; 0,65 відповідно;  $p < 0,0001$ ).

Таблиця 5.5

**Кореляційний зв'язок Пірсона між чутливістю фенотипово МРТ штамів мікроорганізмів до антисептиків та їх фенотиповими ознаками резистентності**

Мікроорганізми	Антисептики	МІК			МБцК		
		Коефіцієнт кореляції Пірсона ( $r_{xy}$ )	Коефіцієнт детермінації ( $R^2$ )	p	Коефіцієнт кореляції Пірсона ( $r_{xy}$ )	Коефіцієнт детермінації ( $R^2$ )	p
<i>S. aureus</i>	ХГ	0,72	0,49	<0,0001	0,59	0,35	<0,0001
	ДКМ	0,74	0,54	<0,0001	0,72	0,52	<0,0001
	МРМС	0,74	0,54	<0,0001	0,65	0,43	<0,0001
<i>Enterococcus</i> spp.	ХГ	0,87	0,76	<0,0001	0,72	0,52	<0,0001
	ДКМ	0,84	0,70	<0,0001	0,79	0,62	<0,0001
	МРМС	0,87	0,76	<0,0001	0,80	0,64	<0,0001
<i>Acinetobacter</i> spp.	ХГ	0,43	0,19	0,01	0,29	0,08	0,07
	ДКМ	0,87	0,76	<0,0001	0,41	0,17	0,01
	МРМС	0,41	0,17	0,01	0,42	0,17	0,01

В результаті статистичного аналізу результатів дослідження виявлено достовірний помірний зв'язок між МІК ХГ, МРМС та фенотиповими ознаками резистентності МРТ штамів *Acinetobacter* spp. (r-Пірсона 0,43; 0,41 відповідно;  $p=0,01$ ). Проте, згідно коефіцієнту детермінації загалом це характеризувало близько 17-19,0 % штамів.

В той же час, МІК ДКМ демонструвала тісний кореляційний зв'язок з фенотиповими ознаками резистентності ацінетобактерій (r-Пірсона 0,87;  $p<0,0001$ ), що було притаманно близько 76,0 % штамів. Варто зауважити, що лише МБцК ДКМ та МРМС демонстрували достовірну залежність від фенотипових однак стійкості *Acinetobacter* spp., при чому у обох випадках сила зв'язку була помірною.

Встановлено достовірний тісний кореляційний зв'язок між МІК усіх досліджуваних антисептиків та фенотиповими ознаками МРТ штамів роду *Pseudomonas* і *Klebsiella* ( $p<0,05$ ; табл. 5.6). Це вказувало на те, що зі збільшенням фенотипової стійкості до антибіотиків псевдомонад та клебсіел спостерігали підвищення МІК ХГ, ДКМ та МРМС.

В свою чергу, лише МБцК ДКМ перебувала в достовірній залежності від фенотипових ознак резистентності *Pseudomonas* spp., при чому r-Спірмена 0,76 свідчив про сильний зв'язок ( $p=0,02$ ). МБцК ХГ та ДКМ проявляли подібну сильну залежність від фенотипових ознак резистентності *Klebsiella* spp.: r - Спірмена становив 0,76 та 0,75 відповідно ( $p<0,05$ ).

Взаємозв'язок між МБцК МРМС та фенотиповими ознаками стійкості до антибіотиків представників роду *Klebsiella* характеризувався середньою силою ( $p=0,02$ ). Тобто, зі збільшенням фенотипової резистентності *Pseudomonas* spp. збільшувалась МБцК ХГ щодо них, а збільшення фенотипової резистентності *Klebsiella* spp. було пов'язане з підвищенням МБцК ХГ, ДКМ та МРМС.

**Кореляційний зв'язок Спірмена між чутливістю фенотипово МРТ штамів  
мікроорганізмів до антисептиків та їх фенотиповими ознаками  
резистентності**

Мікроорганізми	Антисептики	МІК		МБцК	
		Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	p	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	p
<i>Pseudomonas</i> spp.	ХГ	0,76	0,02	0,61	0,07
	ДКМ	0,87	0,002	0,76	0,02
	МРМС	0,84	0,002	0,49	0,13
<i>Klebsiella</i> spp.	ХГ	0,78	0,008	0,76	0,008
	ДКМ	0,75	0,003	0,75	0,003
	МРМС	0,76	0,008	0,66	0,02

**Висновок до розділу 5.** ДКМ володів найвищою антимікробною ефективністю щодо фенотипово МРТ штамів *S. aureus*, CONS, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. та *Kocuria* spp., адже його МІК та МБцК були в 2-4 рази достовірно нижчими, у порівнянні з МІК та МБцК ХГ та МРМС ( $p < 0,0005$ ). Протимікробна дія ДКМ та МРМС на клінічні штами *Pseudomonas* spp., які проявляли фенотипові ознаки множинної стійкості до антибіотиків, володіли майже однаковими МІК та МБцК, що були нижчими майже вчетверо від МІК та майже втричі – від МБцК ХГ ( $p < 0,0001$ ). Бактриостатична та бактерицидна дії ДКМ на фенотипово стійкі *Acinetobacter* spp. та *Klebsiella* spp. у 1,5 – 3,7 рази перевершувала ХГ та МРМС.

Генотипово МРТ штами золотистого стафілококу володіли 5 різними видами генів резистентності, домінуючими серед яких були гени резистентності до  $\beta$ -лактамінів [*blaI\_of\_Z*, *blaPC1*, *blaZ*], тетрацикліну [*tet(38)*] та фосфоміцину [*fosB*]. Резистом представників роду *Enterococcus* був представлений в переважній більшості генами, що відповідали за стійкість до аміноглікозидів [*ant(6)-Ia*, *aph(3')-IIIa*], макролідів [*aacA-ENT1*, *erm(B)*, *erm(T)*, *msr(C)*], тетрациклінів [*tet(L)*, *tet(M)*] та лінкозамідів [*lsa(A)*]. У резистомах грамнегативних бактерій виявили 59 різних генів, що відповідали за стійкість до антибіотиків. Найчисленнішими серед них були гени резистентності до аміноглікозидів [*aac(6')-Ib'*, *aadA1*, *ant(3'')-IIa*, *aph(3'')-Ib*, *aph(3')-VIa*, *aph(6)-Id*, *armA*],  $\beta$ -лактамінів [*blaIMP-1*, *blaOXA-10*, *blaOXA-395*, *blaOXA-488*, *blaPDC-12*], хлорамфеніколу [*catA1*], макролідів [*mph(E)*, *msr(E)*] та сульфаніламідів [*sul1*, *sul2*].

Чутливість генотипово МРТ грампозитивних коків (*S. aureus*, *Enterococcus* spp.) до антисептиків не відрізнялася від чутливості золотистих стафілококів та ентерококів з фенотиповими ознаками множинної стійкості. МБцК ХГ для даного штаму *S. aureus* достовірно перевищувала МБцК ДКМ та МБцК МРМС у 4,2 та 1,5 рази відповідно ( $p \leq 0,05$ ). Про найвищий протимікробний ефект ДКМ щодо генотипово МРТ *Enterococcus* spp. свідчили його більш ніж удвічі достовірно нижчі МІК та МБцК порівняно з аналогічними показниками ХГ та МРМС ( $p \leq 0,001$ ).

МІК ХГ та МІК ДКМ щодо генотипово МРТ *Pseudomonas* spp. були удвічі достовірно нижчими у порівнянні з аналогічними відповідними показниками для фенотипово МРТ представників цього роду ( $p=0,02$ ;  $p<0,005$ ). Встановлено достовірно найслабшу бактеріостатичну дію ХГ на генотипово МРТ штами роду *Pseudomonas*, оскільки його МІК перевищувала МІК ДКМ та МІК МРМС у 3,5 та 2,8 рази відповідно ( $p \leq 0,01$ ). МІК ХГ та МІК ДКМ, а також МБцК усіх досліджуваних антисептиків щодо генотипово стійких ацінетобактерій були достовірно нижчими у 1,5 - 2,4 рази у порівнянні з аналогічними відповідними показниками для ізолятів з фенотиповими ознаками множинної резистентності

( $p < 0,005$ ). ДКМ володів найвищою активністю щодо генотипово МРТ представників роду *Acinetobacter* у порівнянні з ХГ та МРМС. Лише МБцК ХГ для генотипово МРТ *Klebsiella* spp. виявилася достовірно нижчою за аналогічний показник антисептика щодо даних бактерій з фенотиповою стійкістю ( $p = 0,006$ ). МІК та МБцК ДКМ щодо генотипово МРТ штамів роду *Klebsiella* достовірно поступалася у 2-3,7 рази аналогічним показниками ХГ та МРМС ( $p < 0,01$ ).

В результаті статистичного аналізу отриманих результатів встановлено відсутність достовірної залежності між чутливістю до антисептиків генотипово МРТ штамів *S. aureus*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. та кількістю наявних генів резистентності до антибіотиків у їх резистомах. Варто зауважити, що між МБцК ДКМ, ХГ та складом резистомів ентерококів встановлені помірний ( $r$ -Спірмена  $-0,49$ ) та сильний ( $r$ -Спірмена  $-0,71$ ) обернені зв'язки відповідно, при чому останній з достатнім рівнем статистичної значимості ( $p = 0,01$ ). На противагу цьому, встановлено достовірно середній та тісний кореляційні зв'язки МІК та МБцК усіх досліджуваних антисептиків з фенотиповими ознаками резистентності грампозитивних коків ( $< 0,0001$ ). Виявлено достовірний помірний зв'язок між МІК ХГ, МРМС, а також тісний кореляційний зв'язок з МІК ДКМ та фенотиповими ознаками резистентності МРТ штамів *Acinetobacter* spp. Крім того МБцК ДКМ та МРМС демонстрували достовірну помірну залежність від фенотипових однак стійкості *Acinetobacter* spp. Виявлено достовірний тісний кореляційний зв'язок між МІК усіх досліджуваних антисептиків та фенотиповими ознаками МРТ штамів роду *Pseudomonas* і *Klebsiella* ( $p < 0,05$ ). В свою чергу, лише МБцК ДКМ перебувала в достовірній сильній залежності від фенотипових ознак резистентності *Pseudomonas* spp.

Результати власних досліджень, що висвітлені у даному розділі, увійшли до наукових публікацій:

1. Nahaichuk, V. I., Nazarchuk, O. A., Faustova, M. O., Turzhanska, O., & Ananieva, M. M. (2020). Correlation of susceptibility to antiseptics with biofilm-forming properties in *Acinetobacter baumannii* as a pathogen of surgical infection. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 16(1), 230-234

2. Ананьєва, М. М., Чумаєк, Ю. В., Лобань, Г. А., & Фаустова, М. О. (2021). Дослідження протимікробної дії декасану хлоргексидину та йодоформу на стандартні штами мікроорганізмів. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 21(3 (75)), 190-195. doi: 10.31718/2077-1096.21.3.190

3. Чумаєк, Ю. В., Ананьєва, М. М., Фаустова, М. О., Лобань, Г. А., & Гаврильєв, В. М. (2021). Антимікробна дія йодоформу і хлоргексидину на музейні штами мікроорганізмів. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 21(1 (73)), 93-97. doi: 10.31718/2077-1096.21.1.93

4. Nazarchuk, O., Dmyrtriiev, D., Babina, Y., Faustova, M., & Burkot, V. (2022). Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Biomedica*, 93, e2022003. doi: 10.23750/abm.v93i1.1184

5. Chumak, Y., Loban, G., Ananieva, M., Faustova, M., & Havryliev, V. (2022). Вивчення чутливості типових штамів та клінічних ізолятів *Staphylococcus* spp. до декасану, хлоргексидину і йодоформу диско-дифузійним методом EUCAST. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 22(1), 134-137. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.134>

6. Faustova, M. O., Chumak, Y. V., Loban', G. A., Ananieva, M. M., & Havryliev, V. M. (2023). Decamethoxin and chlorhexidine bigluconate effect on the adhesive and biofilm-forming properties of *Streptococcus mitis*. *Frontiers in Oral Health*, 4, 1268676. doi: 10.3389/froh.2023.1268676

7. Chumak, Y., Loban, G., Faustova, M., Ananieva, M., & Havryliev, V. (2023). Оцінка антибактеріальних та антиадгезивних властивостей антисептиків відносно клінічних ізолятів *Kocuria* spp. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(2.2), 59-63. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.2.2.59>
8. Nazarchuk, O., Riesbeck, K., Kovalchuk, V., Denysko, T., Faustova, M., Chornopushchuk, R., ... Nagaichuk, V. (2025) Modern antiseptics against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, emerging from war-related injuries in Ukraine. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1656270. doi: 10.3389/fmicb.2025.1656270
9. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., Ананьєва, М. М., & Фаустова, М. О. (2021). Антистафілококова активність антисептичних препаратів, що застосовуються в оральній стоматології. У *Сучасні досягнення та перспективи розвитку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії* (с. 145-146). Полтава: ПДМУ
10. Фаустова, М. О., Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., & Ананьєва, М. М. (2021). Вплив антисептиків на адгезивні властивості *Staphylococcus* spp. як збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки. У *Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині* (с. 25-26). Харків: НФаУ.
11. Чумак, Ю. В., Фаустова, М. О., & Лобань, Г. А. (2022). Зміни адгезивних властивостей стрептококів під впливом антисептиків. У *Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини* (с. 108-110). Полтава: ПДМУ.
12. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., & Фаустова, М. О. (2023). Вплив розчину декаметоксину на адгезивні властивості стрептококів виділених від хворих з інфекційно-запальним постекстракційним ускладненням. У *Досягнення експериментальної та клінічної медицини* (с. 60). Полтава: ПДМУ.
13. Фаустова, М. О., Назарчук, О. А., Лобань, Г. А., Чумак, Ю. В., & Береза, Є. М. (2025). Чутливість генотипово та фенотипово мультирезистентних ESKAPE-патогенів до антисептиків. У *XVI з'їзд Товариства мікробіологів Україну*

ім. С.М. Виноградського (с. 65). Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

14. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., & Фаустова, М. О. (2025). Вплив антисептиків на біоплівкоутворюючі властивості мікроорганізмів виділених у пацієнтів з інфекційно-запальними постекстракційними ускладненнями. У *Актуальні питання хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, присвячена пам'яті М.Б.Фабриканта* (с. 72-75). Полтава: ПДМУ.

15. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., Фаустова, М. О., Ананьєва, М. М., & Аветіков, Д. С. (2024). *Спосіб визначення чутливості Staphylococcus aureus до дії антисептиків* (Патент України № 155159). Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій. (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка способу).

16. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., Фаустова, М. О., Ананьєва, М. М., & Аветіков, Д. С. (2024). *Спосіб визначення чутливості Staphylococcus epidermidis до дії антисептиків* (Патент України № 155160). Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій. (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка способу).

17. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., Фаустова, М. О., & Аветіков, Д. С. (2025). *Спосіб оцінки антибактеріальних властивостей Kosciusia spp. до дії антисептиків* (Патент України № 159576). Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій. (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка способу).

18. Гаврильєв, І. М., Лобань, Г. А., Ананьєва, М. М., Чумак, Ю. В., & Фаустова, М. О. (2022). *Антимікробна дія йодоформу і хлоргексидину на музейні штами мікроорганізмів* (Реєстраційна картка технології № 0622U000024). (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка технології).

19. Гаврильєв, В. М., Лобань, Г. А., Ананьєва, М. М., Чумак, Ю. В., & Фаустова, М. О. (2022). *Технологія вивчення чутливості типових штамів та клінічних ізолятів *Staphylococcus spp.* до декасану, хлоргексидину і йодоформу диско-дифузійним методом eucast* (Реєстраційна картка технології № 0623U000075). (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка технології).

20. Лобань, Г. А., Ананьєва, М. М., Чумак, Ю. В., & Фаустова, М. О. (2024). *Технологія протимікробної дії декасану хлоргексидину та йодоформу на стандартні штами мікроорганізмів* (Реєстраційна картка технології № 0622U000025). (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка технології).

## **РОЗДІЛ 6**

### **ХАРАКТЕРИСТИКА ЧУТЛИВОСТІ ДОМІНУЮЧИХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ ДО МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ ТА ЇХ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ З АНТИСЕПТИКАМИ**

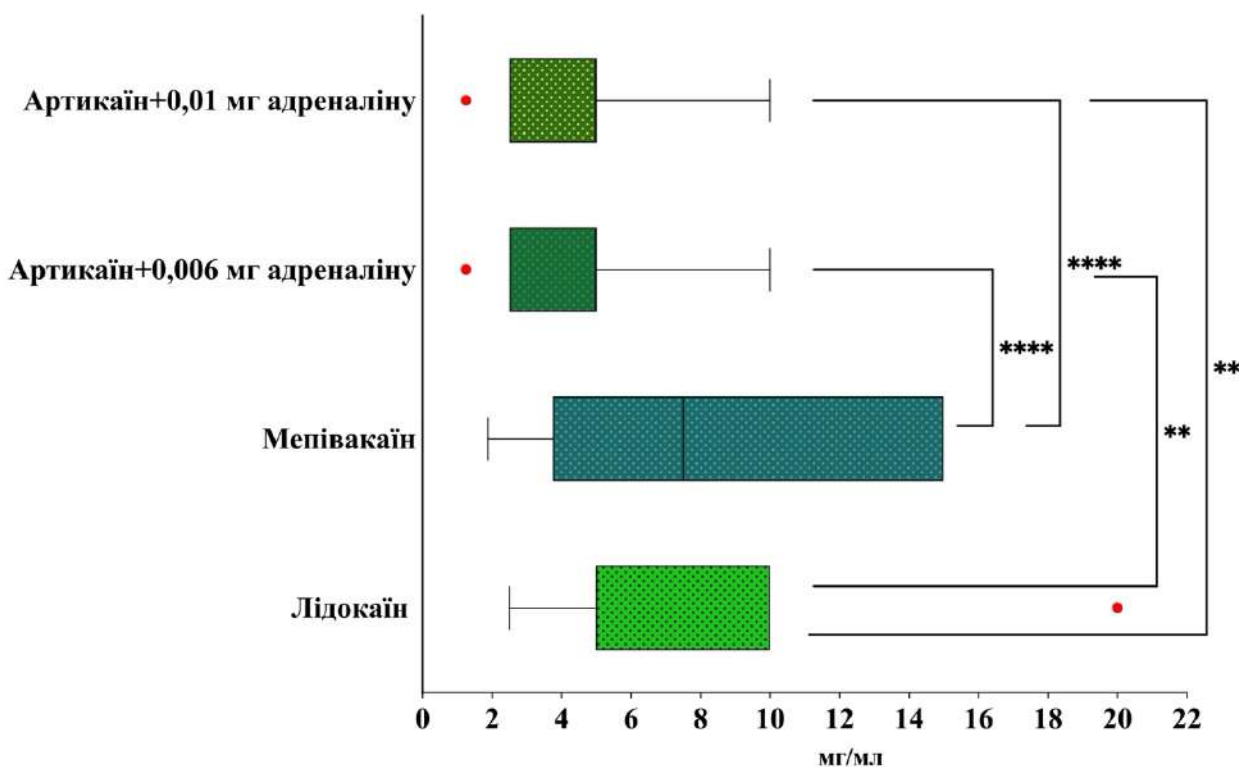
МА набули широкого використання як під час амбулаторних стоматологічних маніпуляцій, так і в умовах стаціонару з метою аналгезії м'яких тканин в операційній ділянці. Поряд з цим, на сьогодні існує низка наукових публікацій, що вказують на можливий додатковий протимікробний ефект різних МА. Проте, він суттєво варіює залежно від механізму дії речовини, концентрації, експозиції анестетика та виду бактерії-мішені [330]. Це вказує на необхідність всебічного ретельного дослідження протимікробної дії МА щодо домінуючих збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД з метою раціонального підбору препарату для проведення хірургічного втручання.

Більше того, враховуючи той факт, що поряд з МА в ділянці операційного поля часто застосовують антисептики, існує імовірність їх взаємопотенціюючої чи, навпаки, антагоністичної комбінованої дії, що варто враховувати під час проведення хірургічного втручання.

#### **6.1. Чутливість домінуючих мультирезистентних збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин лицевої ділянки до місцевих анестетиків**

В результаті дослідження встановлено, що усі досліджувані МА амідного ряду, що широко застосовують в хірургічній стоматології, володіли протимікробною дією щодо клінічних штамів *S. aureus* (рис. 6.1).

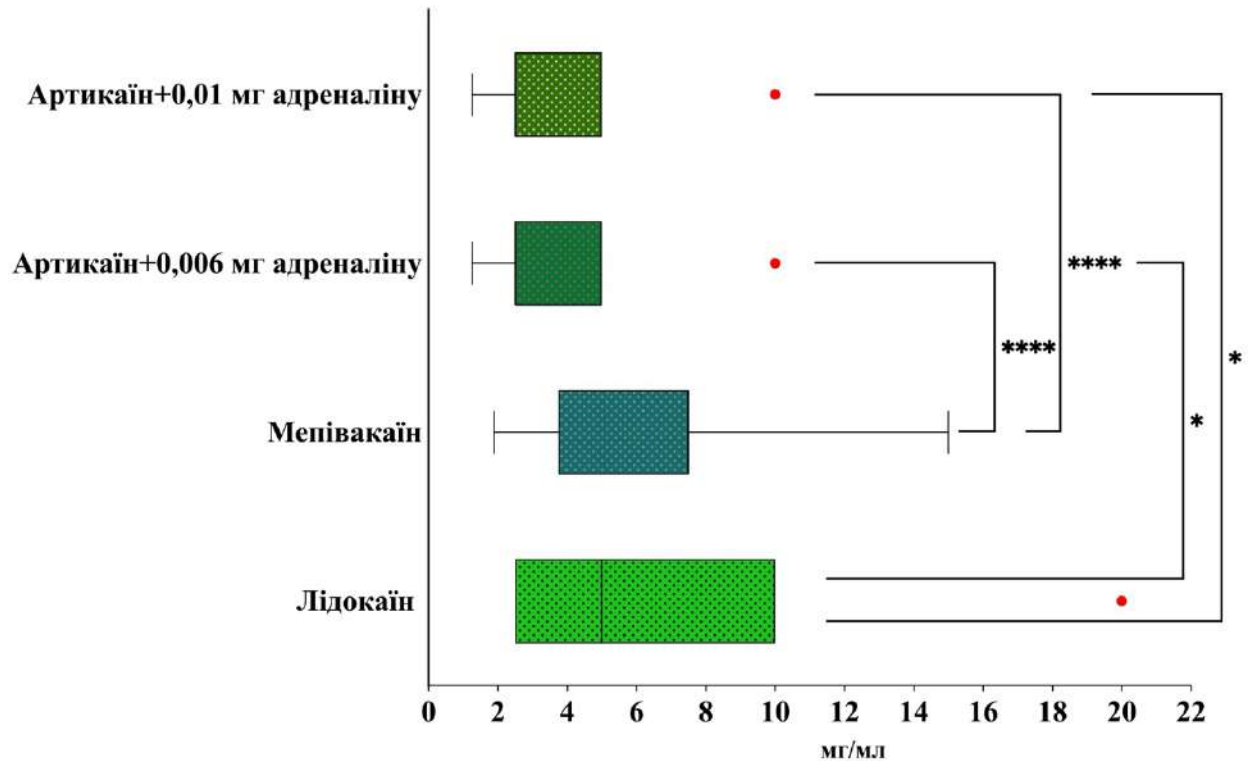
Найефективнішим виявився артикаїн, МІК якого для золотистого стафілококу складала  $4,42 \pm 2,52$  мг/мл та  $4,40 \pm 2,40$  мг/мл при різних концентраціях вазоконстриктора в складі препарату (0,01 мг та 0,006 мг відповідно). Даний МА достовірно перевершував протимікробну активність лідокаїну (МІК  $6,81 \pm 3,93$  мг/мл) у 1,5 рази ( $p < 0,005$ ) та майже удвічі – мепівакаїну (МІК  $8,20 \pm 5,01$  мг/мл;  $p < 0,0001$ ). Варто звернути увагу, що МІК артикаїну щодо штамів *S. aureus* не залежала від концентрації адреналіну у складі препарату.



**Рис. 6.1.** Характеристика чутливості МРТ клінічних ізолятів *S. aureus* (n=54) до МА; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ ; \*\* -  $p < 0,005$ .

В ході дослідження прослідковували подібну закономірність чутливості клінічних штамів CONS, виділених за умов ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, до МА (табл. 6.2). Найнижчу МІК щодо даних збудників визначали у артикаїну зі зниженою концентрацією вазоконстриктора ( $3,57 \pm 1,80$  мг/мл). Цей показник був удвічі нижчим за МІК мепівакаїну ( $7,23 \pm 4,73$  мг/мл;  $p < 0,0001$ ) та у 1,5 рази – за МІК

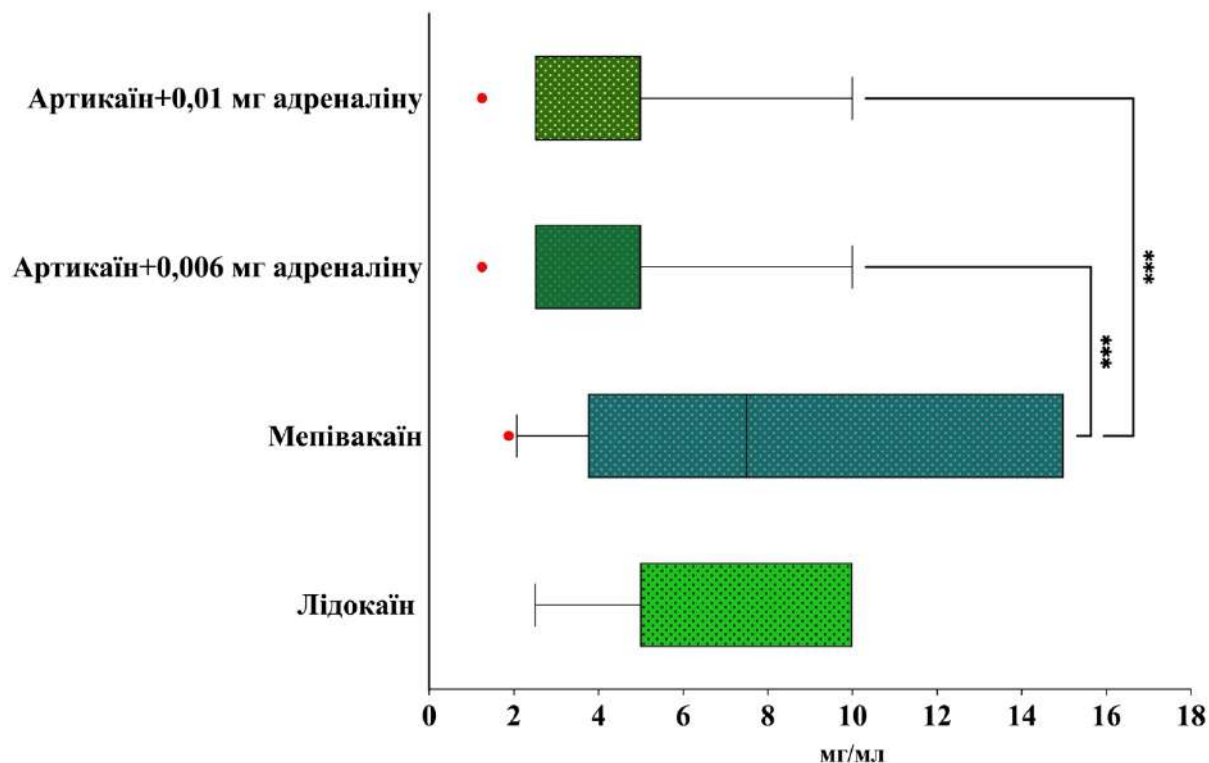
лідокіаїну ( $5,36 \pm 2,58$  мг/мл;  $p < 0,05$ ), що вказувало на найбільшу ефективність артикаїну не залежно від концентрації адреналіну в складі препарату.



**Рис. 6.2.** Характеристика чутливості МРТ клінічних ізолятів CONS ( $n=35$ ) до МА; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ ; \* -  $p < 0,05$ .

Встановлено, що МРТ *Enterococcus* spp. проявляли дещо нижчу чутливість до МА, проти стафілококів, оскільки МІК досліджуваних амідів були вищими (рис. 6.3). Проте, зберігалася спільна для усіх коків закономірність щодо превалювання артикаїну. Його МІК для ентерококів складали  $5,03 \pm 2,95$  мг/мл та  $4,97 \pm 2,63$  мг/мл, залежно від вмісту адреналіну (0,01 мг та 0,006 мг відповідно), відсутність достовірної різниці між якими свідчила про відсутність впливу концентрації вазоконстриктору на протимікробний ефект МА. На противагу цьому, МІК мепівакаїну ( $8,16 \pm 5,12$  мг/мл) була найбільшою, достовірно перевищуючи МІК артикаїну у 1,6 рази ( $p < 0,001$ ). Не зважаючи на той факт, що МІК лідокаїну

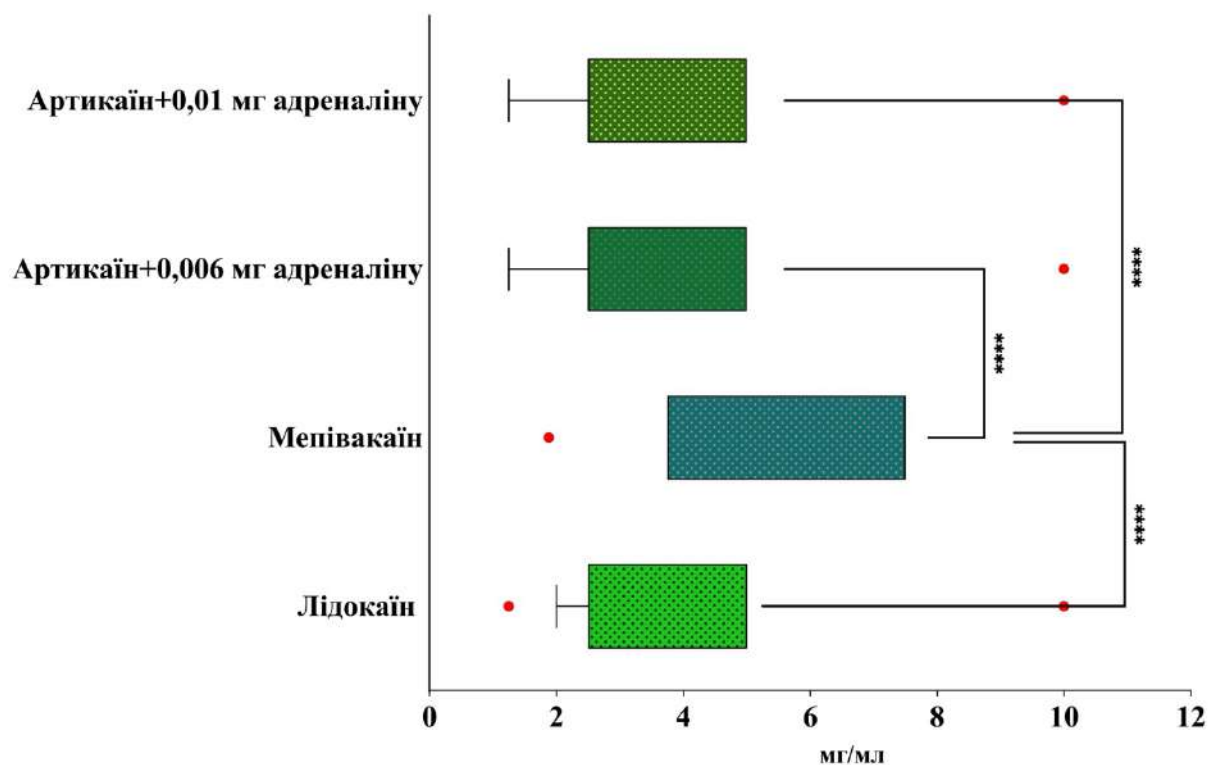
( $7,00 \pm 3,01$  мг/мл) була вищою за МІК артикаїну в 1,4 рази, результат статистично не відрізнявся від аналогічних показників інших досліджуваних МА.



**Рис. 6.3.** Характеристика чутливості МРТ клінічних ізолятів *Enterococcus* spp. (n=40) до МА; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

МРТ штами роду *Streptococcus* проявляли найбільшу чутливість до МА серед досліджуваних грампозитивних коків, на що вказували нижчі МІК препаратів щодо них (рис. 6.4).

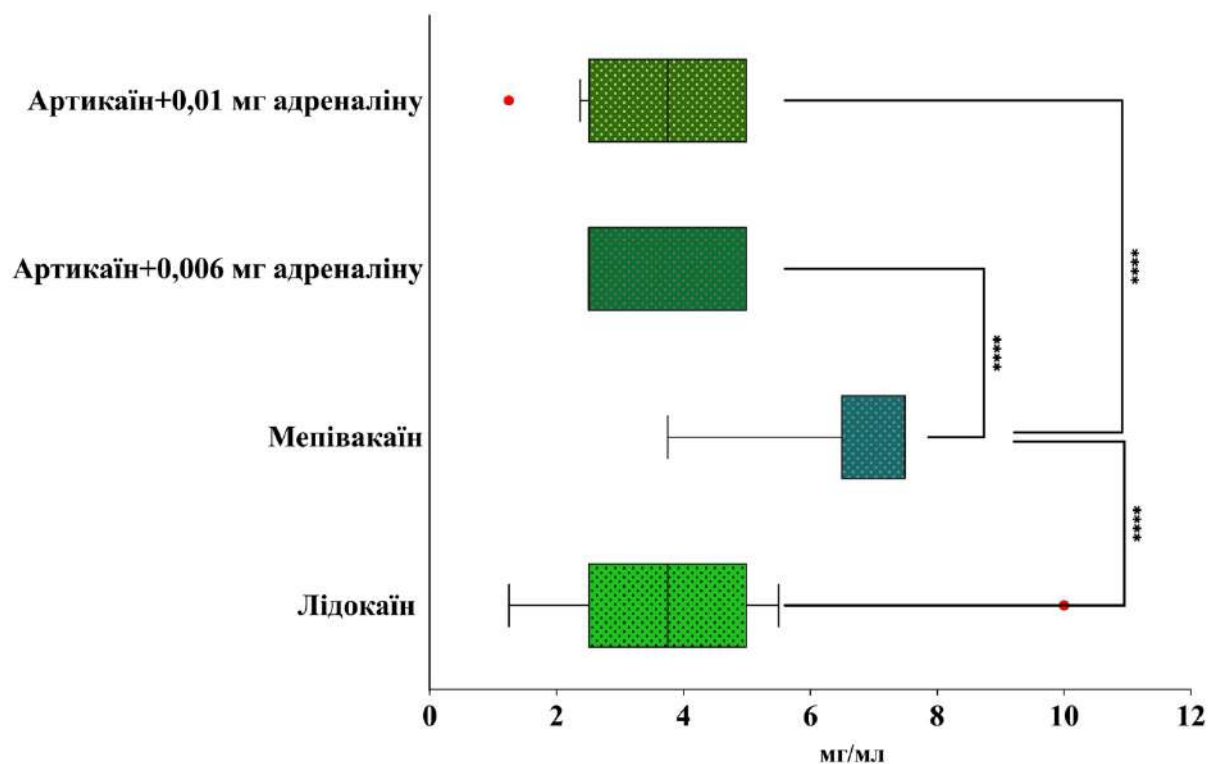
МІК лідокаїну ( $4,11 \pm 2,02$  мг/мл) та артикаїну з 0,01 мг і 0,006 мг адреналіну ( $3,32 \pm 1,79$  мг/мл та  $3,64 \pm 1,80$  мг/мл відповідно) знаходилися майже на одному рівні, перевищуючи протимікробний ефект мепівакаїну щодо МРТ стрептококів. Так, МІК мепівакаїну ( $6,21 \pm 1,97$  мг/мл) була достовірно вищою за МІК лідокаїну в 1,5 рази і за МІК артикаїну – в 1,7 рази ( $p < 0,0001$ ).



**Рис. 6.4.** Характеристика чутливості МРТ клінічних ізолятів *Streptococcus* spp. (n=35) до МА; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ .

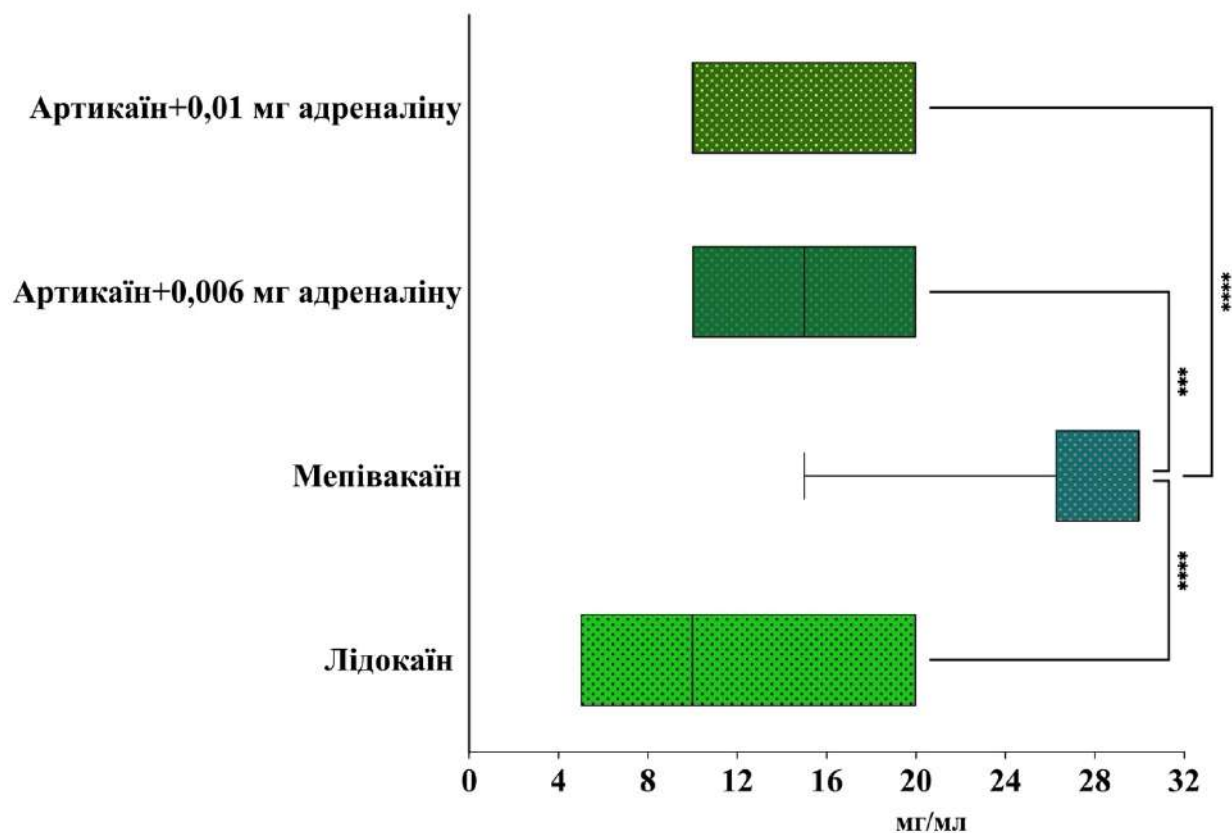
Враховуючи філогенетичну спорідненість представників роду *Kocuria* зі стрептококами, закономірно був отриманий подібний результат їх чутливості до МА (рис. 6.5).

Встановлено найвищий показник МІК мепівакаїну ( $6,66 \pm 1,60$  мг/мл) для МРТ штамів *Kocuria* spp., що вказувало на його достовірно нижчий протибактеріальний ефект у порівнянні з МІК лідокаїну ( $3,89 \pm 2,10$  мг/мл) та МІК артикаїну ( $3,47 \pm 1,25$  мг/мл;  $3,68 \pm 1,39$  мг/мл) у 1,7 та 1,9 рази відповідно ( $p < 0,0001$ ). При цьому, дані показники лідокаїну та артикаїну майже не відрізнялися між собою.



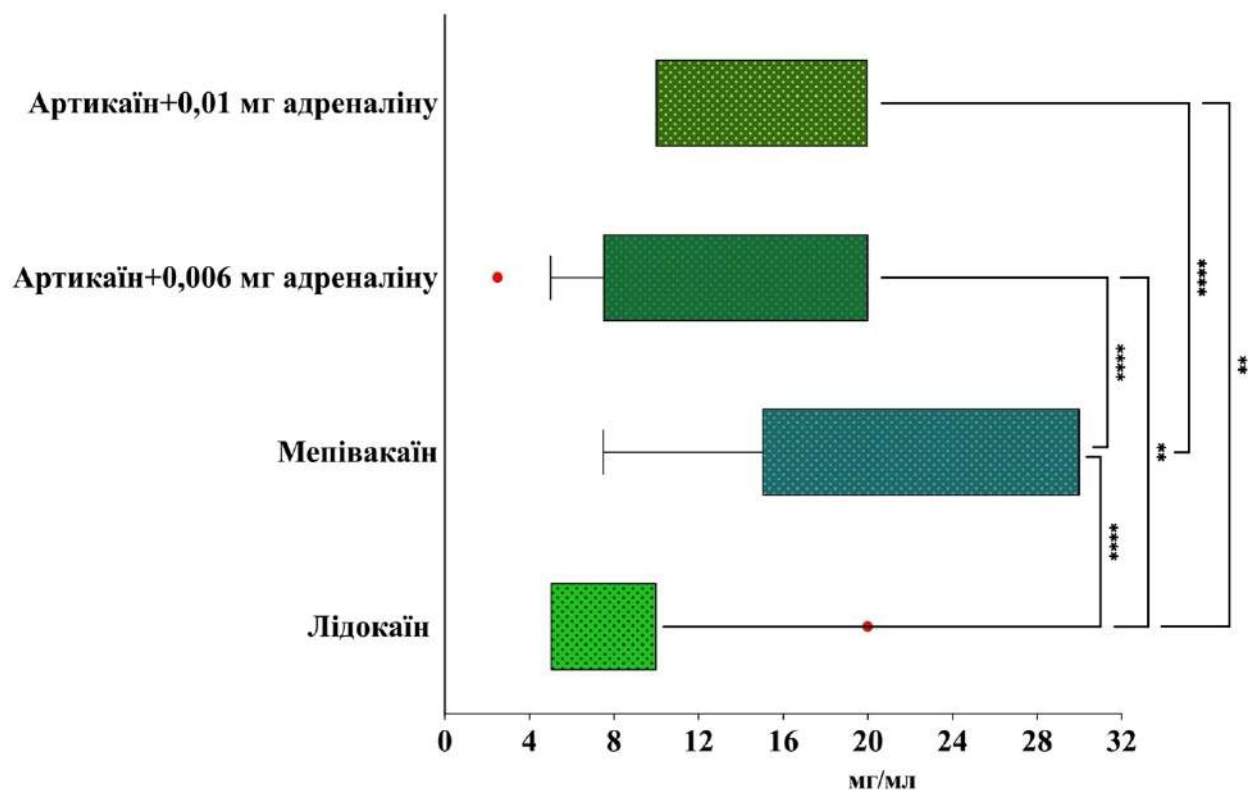
**Рис. 6.5.** Характеристика чутливості МРТ клінічних ізолятів *Kocuria* spp. (n=18) до МА; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ .

Загалом, грамнегативні МРТ бактерії проявляли нижчу чутливість до МА, ніж грампозитивні. Так, найефективнішим щодо клінічних штамів родини *Pseudomonas* виявився лідокаїн (табл. 6.6). Його МІК ( $11,5 \pm 6,25$  мг/мл) для МРТ представників цієї родини була у 2,3 рази достовірно нижчою за МІК мепівакаїну ( $27,00 \pm 6,32$  мг/мл;  $p < 0,0001$ ), хоча статистично не відрізнялася від аналогічних показників артикаїну. В свою чергу МІК артикаїну зі зниженим та підвищеним вмістом адреналіну ( $15,00 \pm 5,27$  мг/мл та  $14,00 \pm 5,16$  мг/мл відповідно) виявилися достовірно нижчими за МІК мепівакаїну майже удвічі ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,0001$ ). Це вказувало на статистично значущий найнижчий протимікробний ефект мепівакаїну на МРТ псевдомонади.



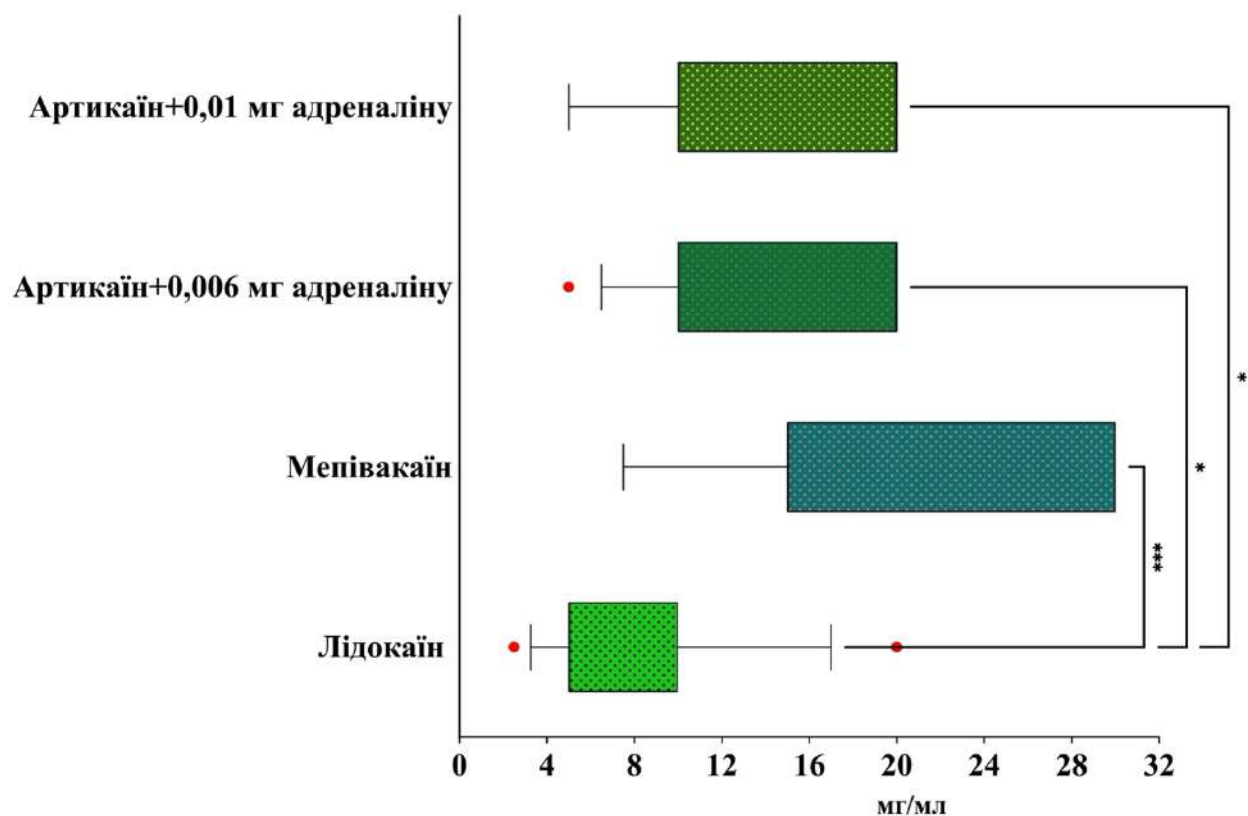
**Рис. 6.6.** Характеристика чутливості МРТ клінічних ізолятів *Pseudomonas* spp. (n=10) до МА; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Цікавим виявився той факт, що найбільшу чутливість МРТ штами *Acinetobacter* spp. проявляли до лідокаїну. МІК останнього МА ( $7,93 \pm 3,41$  мг/мл) була достовірно нижчою за МІК мепівакаїну ( $23,28 \pm 9,04$  мг/мл) у 2,9 рази ( $p < 0,0001$ ) та за МІК артикаїну ( $14,48 \pm 6,96$  мг/мл;  $13,79 \pm 4,94$  мг/мл) – у 1,6 рази ( $p < 0,005$ ), підтверджуючи найбільшу ефективність лідокаїну проти МРТ ацінетобактерій. Варто зауважити, що мепівакаїн, статистично достовірно поступався своєю протимікробною дією на представників роду *Acinetobacter*, подібно до інших вище описаних бактерій (табл. 6.7).



**Рис. 6.7.** Характеристика чутливості МРТ клінічних ізолятів *Acinetobacter* spp. (n=29) до МА; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ ; \*\* -  $p < 0,05$ .

Не дивлячись на той факт, що МІК мепівакаїну ( $18,75 \pm 8,76$  мг/мл) щодо представників роду *Klebsiella* була найнижчою, в ході дослідження не встановлено достовірної відмінності даного показника від МІК артикаїну з різним вмістом адреналіну ( $15,42 \pm 5,82$  мг/мл;  $15,83 \pm 6,34$  мг/мл; рис. 6.8). Це вказувало на подібний протимікробний ефект мепівакаїну та артикаїну на *Klebsiella* spp.



**Рис. 6.8.** Характеристика чутливості МРТ клінічних ізолятів *Klebsiella* spp. (n=12) до МА; \*\*\* - p<0,001; \* - p<0,05.

На противагу цьому, МІК лідокаїну ( $7,71 \pm 4,70$  мг/мл) для клінічних штамів МРТ клебсієл була достовірно нижчою у 2,4 рази за МІК мепівакаїну (p<0,001) та удвічі – за МІК артикаїну (p<0,05).

## **6.2. Чутливість домінуючих мультирезистентних збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки до комбінованого впливу антисептиків та місцевих анестетиків**

Встановлено, що МРТ клінічні ізоляти *S. aureus* проявляли варіабельну чутливість до поєднаної дії досліджуваних антисептиків з МА (табл. 6.1).

**Характеристика комбінованої дії антисептиків та МА щодо МРТ клінічних штамів *S. aureus* (n=54)**

<b>Антисептики та МА</b>	<b>МІК антисептика мкг/мл</b>	<b>ФПК</b>	<b>p</b>
ХГ	6,90±4,45	-	-
ХГ+лідокан	7,16±4,26	1,71±1,73	-
ХГ+мепівакан	7,41±4,20	1,53±0,79	-
ХГ+артикаан (0,006 мг адреналіну)	4,41±2,55	1,04±0,42	0,0014*
ХГ+артикаан (0,01 мг адреналіну)	3,94±1,44	1,04±0,49	<0,0001*
ДКМ	1,65±0,83	-	-
ДКМ+лідокан	1,55±0,75	1,25±0,30	-
ДКМ+мепівакан	1,99±0,92	1,60±0,83	-
ДКМ+артикаан (0,006 мг адреналіну)	1,18±0,71	1,04±0,30	0,0072**
ДКМ+артикаан (0,01 мг адреналіну)	1,11±0,60	1,01±0,29	0,0014**
МРМС	4,69±2,81	-	-
МРМС+лідокан	4,14±2,19	1,42±0,48	-
МРМС+мепівакан	4,48±2,43	1,53±0,68	-
МРМС+артикаан (0,006 мг адреналіну)	4,20±2,27	1,44±0,43	-
МРМС+артикаан (0,01 мг адреналіну)	4,05±2,20	1,42±0,45	-

Примітка. \* - достовірність результатів щодо МІК ХГ; \*\* - достовірність результатів щодо МІК ДКМ.

МІК ХГ для МРТ штамів золотистого стафілокока майже не змінювалася у присутності суббактеріостатичних концентрацій лідокаїну та мепівакаїну. ФПК поєднаного впливу ХГ з вищезгаданими МА складав 1,71±1,73 – для лідокаїну та

1,53±0,79 – для мепівакаїну, вказуючи на їх індиферентну комбіновану дію з антисептиком. На противагу цьому, МІК ХГ у присутності суббактеріостатичних концентрацій артикаїну з 0,006 мг/мл та 0,01 мг/мл адреналіну достовірно знижувалися у 1,6 та 1,8 рази відповідно щодо МІК антисептика для *S. aureus* без МА ( $p=0,0014$ ;  $p<0,0001$ ). ФІК поєднання ХГ та артикаїну з різною концентрацією адреналіну знаходився в межах 1,04±0,49 і вказував на їх адитивну комбіновану дію не залежно від концентрації адреналіну.

Подібну тенденцію прослідковували при визначенні чутливості МРТ штамів *S. aureus* до комбінації ДКМ з МА. МІК ДКМ у присутності суббактеріостатичних концентрацій лідокаїну та мепівакаїну статистично не відрізнялися від МІК антисептика для досліджуваних культур золотистого стафілокока, а ФІК їх поєднання (1,25±0,30 та 1,60±0,83 відповідно) свідчили про індиферентну комбіновану дію.

В свою чергу, спостерігали достовірне зниження МІК ДКМ щодо МРТ штамів *S. aureus* у поєднанні з артикаїном з 0,006 мг адреналіну в 1,4 рази та з 0,01 мг адреналіну – у 1,5 рази, порівняно з даним показником антисептика без МА ( $p=0,0072$ ;  $p=0,0014$ ). На основі отриманих результатів встановлено адитивну комбіновану дію ДКМ та артикаїну, оскільки в даному випадку ФІК становив 1,04±0,30 та 1,01±0,29 залежно від вмісту адреналіну в препараті.

Результатами дослідження доведено, що МІК МРМС для МРТ клінічних штамів *S. aureus* статистично значимо не змінювалася у присутності суббактеріостатичних концентрацій МА. Тому, закономірним був факт індиферентної комбінованої дії МРМС з лідокаїном, мепівакаїном та артикаїном з різною концентрацією адреналіну щодо досліджуваних штамів золотистого стафілокока, на що вказували відповідні ФІК в межах 1,42-1,53.

В результаті дослідження не виявлено достовірних змін МІК ХГ щодо МРТ штамів CONS у поєднанні з суббактеріостатичними концентраціями лідокаїну та мепівакаїну (табл. 6.2).

**Характеристика комбінованої дії антисептиків та МА щодо МРТ клінічних штамів CONS (n=35)**

<b>Антисептики та МА</b>	<b>МІК антисептика мкг/мл</b>	<b>ФПК</b>	<b>p</b>
ХГ	6,47±4,36	-	-
ХГ+лідокаїн	6,75±2,61	1,62±0,93	-
ХГ+мепівакаїн	7,14±4,13	1,48±0,60	-
ХГ+артикаїн (0,006 мг адреналіну)	3,90±2,01	1,01±0,38	0,0029*
ХГ+артикаїн (0,01 мг адреналіну)	3,23±1,49	0,91±0,39	<0,0001*
ДКМ	1,58±0,72	-	-
ДКМ+лідокаїн	1,09±0,39	1,01±0,26	0,0003**
ДКМ+мепівакаїн	1,43±0,55	1,21±0,25	-
ДКМ+артикаїн (0,006 мг адреналіну)	1,11±0,39	1,04±0,28	0,0006**
ДКМ+артикаїн (0,01 мг адреналіну)	1,07±0,38	1,01±0,28	0,0001**
МРМС	3,93±2,74	-	-
МРМС+лідокаїн	3,21±2,24	1,12±0,22	-
МРМС+мепівакаїн	2,95±1,24	1,18±0,42	-
МРМС+артикаїн (0,006 мг адреналіну)	2,54±1,37	1,01±0,28	0,0093 ***
МРМС+артикаїн (0,01 мг адреналіну)	2,50±1,38	1,0±0,28	0,0069 ***

Примітка. \* - достовірність результатів щодо МІК ХГ; \*\* - достовірність результатів щодо МІК ДКМ; \*\*\* - достовірність результатів щодо МІК МРМС.

На противагу цьому, присутність артикаїну з різною концентрацією адреналіну сприяла достовірно значущому зниженню показника МІК ХГ для МРТ CONS у 1,7-2,0 рази ( $p=0,0029$ ;  $p<0,0001$ ). З цього випливало, що ФІК комбінованої дії ХГ з лідокаїном та мепівакаїном складав  $1,62\pm 0,93$  та  $1,48\pm 0,60$  відповідно, що свідчило про їх індіферентну дію, в той час як даний показник для ХГ та артикаїну був у межах 0,91-1,01, підтверджуючи їх адитивну комбіновану дію.

Встановлено достовірне зниження МІК ДКМ щодо МРТ штамів CONS у присутності лідокаїну та артикаїну з різною концентрацією адреналіну у 1,4 рази порівняно з МІК антисептика без МА ( $p<0,001$ ). В той час, як суббактеріостатична концентрація мепівакаїну не впливала на середній показник МІК ДКМ для досліджуваних CONS, оскільки результат статистично не відрізнявся від МІК антисептика. В результаті дослідження ФІК поєднання ДКМ з лідокаїном та артикаїном (0,006 мг та 0,01 мг адреналіну) знаходилися в межах 1,01-1,04, що вказувало на їх адитивну комбіновану протимікробну дію. Закономірним виявився факт індіферентної поєднаної дії ДКМ та мепівакаїну, адже ФІК для них складав  $1,21\pm 0,25$ .

Дослідження МІК МРМС у поєднанні з суббактеріостатичними концентраціями МА щодо МРТ штамів CONS вказувало на подібну тенденцію з результатами дослідження ХГ. Встановлено, що присутність лідокаїну та мепівакаїну достовірно не впливала на бактеріостатичну ефективність МРМС для даної групи коків.

В той же час, поєднання МРМС з артикаїном сприяло зниженню МІК антисептика щодо МРТ CONS у 1,5 рази, порівняно з його показником без МА ( $p<0,01$ ). При цьому, даний результат не залежав від концентрації адреналіну, оскільки результат статистично не відрізнявся. З отриманих результатів випливало, що МРМС мав індіферентну комбіновану дію з лідокаїном та мепівакаїном, на що вказували ФІК їх поєднання ( $1,12\pm 0,22$  та  $1,18\pm 0,42$  відповідно) і адитивну комбіновану дію з артикаїном (ФІК  $1,0\pm 0,28$ ;  $1,01\pm 0,28$ ).

В результаті дослідження виявили зменшення МІК ХГ для клінічних МРТ штамів *Enterococcus* spp. при поєднанні з суббактеріостатичними концентраціями усіх досліджуваних МА, окрім мепівакаїну. Так, комбінація ХГ та лідокаїну і артикаїну з різним вмістом адреналіну достовірно знижувала його МІК у 1,6 -1,7 разів у порівнянні з МІК лише антисептика щодо ентерококів ( $p=0,0007$ ;  $p=0,009$ ;  $p<0,0001$ ). З цього закономірним був факт встановлення адитивної комбінованої дії ХГ та лідокаїну і артикаїну з різним вмістом вазоконстриктора (ФПК  $1,01\pm 0,28$ ;  $1,01\pm 0,28$ ;  $0,99\pm 0,35$  відповідно), в той час як комбінована дія ХГ з мепівакаїном була визначена індиферентною, оскільки ФПК для них становив  $1,16\pm 0,21$  (табл. 6.3).

Встановлено ефективне поєднання ДКМ з МА, адже його МІК для МРТ *Enterococcus* spp. у присутності суббактеріостатичних концентрацій лідокаїну, мепівакаїну та артикаїну достовірно зменшувалася у 1,5-1,7 разів щодо даного показника антисептика без МА ( $p=0,0012$ ;  $p=0,0003$ ;  $p=0,0001$ ). Усі ФПК поєднаної дії ДКМ з лідокаїном, мепівакаїном та артикаїном ( $0,006$  мг та  $0,01$  мг адреналіну) були в межах одиниці ( $1,00\pm 0,31$ ;  $1,01\pm 0,28$ ;  $0,95\pm 0,30$ ;  $0,92\pm 0,30$  відповідно) і вказували на їх адитивну сумісну дію на ентерококи.

У випадку з МРТ *Enterococcus* spp. найменш вдалою була комбінація МРМС з МА. Суббактеріостатичні концентрації лідокаїну та мепівакану не впливали на МІК МРМС для штамів даного роду. Лише його поєднання з артикаїном ( $0,006$  мг та  $0,01$  мг адреналіну) призводило до значущого зниження МІК МРМС у 1,6 та 1,7 рази відповідно у порівнянні з МІК антисептика для ентерококів ( $p=0,001$ ;  $p=0,0003$ ). ФПК сумісної антимікробної дії МРМС з лідокаїном та мепівакаїном ( $1,28\pm 0,59$ ;  $1,16\pm 0,30$  відповідно) вказували на індиферентне поєднання, а МРМС з артикаїном не перевищував одиницю, підтверджуючи їх адитивну дію.

**Характеристика комбінованої дії антисептиків та МА щодо МРТ клінічних штамів *Enterococcus spp.* (n=40)**

<b>Антисептики та МА</b>	<b>МІК антисептика мкг/мл</b>	<b>ФІК</b>	<b>p</b>
ХГ	10,15±6,78	-	-
ХГ+лідоканін	6,34±2,89	1,01±0,28	0,0007*
ХГ+мепіваканін	8,49±5,44	1,16±0,21	-
ХГ+артикаанін (0,006 мг адреналіну)	6,44±3,26	1,01±0,28	0,0009*
ХГ+артикаанін (0,01 мг адреналіну)	5,86±1,98	0,99±0,35	<0,0001*
ДКМ	3,01±1,70	-	-
ДКМ+лідоканін	1,95±1,11	1,00±0,31	0,0012**
ДКМ+мепіваканін	1,95±1,15	1,01±0,30	0,0012**
ДКМ+артикаанін (0,006 мг адреналіну)	1,85±1,21	0,95±0,30	0,0003**
ДКМ+артикаанін (0,01 мг адреналіну)	1,78±1,17	0,92±0,30	0,0001**
МРМС	5,23±3,46	-	-
МРМС+лідоканін	4,57±2,75	1,28±0,59	-
МРМС+мепіваканін	4,18±2,70	1,16±0,30	-
МРМС+артикаанін (0,006 мг адреналіну)	3,20±1,58	1,01±0,32	0,0010 ***
МРМС+артикаанін (0,01 мг адреналіну)	3,01±0,74	0,99±0,30	0,0003 ***

Примітка. \* - достовірність результатів щодо МІК ХГ; \*\* - достовірність результатів щодо МІК ДКМ; \*\*\* - достовірність результатів щодо МІК МРМС.

Результатами дослідження доведено, що присутність суббактеріостатичних концентрацій лідокаїну та мепівакаїну не впливала на МІК ХГ щодо МРТ

представників роду *Streptococcus* (табл. 6.4). В той час як поєднання даного антисептика з артикаїном сприяло достовірному посиленню протимікробної дії ХГ, знижуючи його МІК у 1,6 рази ( $p=0,0018$ ;  $p=0,0006$ ). На основі цього встановлено ФІК комбінованої протимікробної дії ХГ з лідокаїном та мепівакаїном ( $1,16\pm 0,19$ ;  $1,13\pm 0,23$  відповідно), що підтверджувало їх індіферентність, а ФІК поєднання ХГ з артикаїном ( $1,01\pm 0,29$ ;  $0,98\pm 0,29$ ) – адитивний сумісний протимікробний ефект.

Подібну закономірність виявили при дослідженні комбінованої дії МРМС з МА щодо МРТ стрептококів. Попри на той факт, що присутність лідокаїну та мепівакаїну знижувала середнє значення МІК МРМС для досліджуваних *Streptococcus* spp., проте результати статистично не відрізнялися від аналогічного показника антисептика без МА. На противагу цьому, МІК МРМС у поєднанні з артикаїном ставала достовірно меншою у 1,8 рази, підтверджуючи посилення протимікробної активності антисептика проти МРТ штамів стрептококів ( $p=0,0024$ ;  $0,0018$ ).

Варто зауважити, що ФІК для МРМС з лідокаїном та мепівакаїном ( $1,16\pm 0,22$ ;  $1,15\pm 0,23$  відповідно) свідчив про їх індіферентну комбіновану протимікробну дію, а для МРМС з артикаїном ( $1,01\pm 0,31$ ;  $1,00\pm 0,31$ ) – про адитивну дію. При цьому, концентрація адреналіну у складі артикаїну не впливала на результат.

Встановлено, що усі досліджувані МА крім мепівакаїну підвищували протимікробну ефективність ДКМ проти МРТ штамів роду *Streptococcus*. Адже, МІК антисептика для даних бактерій достовірно знижувалася при комбінації з лідокаїном у 1,3 рази, а з артикаїном – у 1,5 рази не залежно від вмісту адреналіну ( $p=0,0281$ ;  $p=0,0019$ ;  $p=0,0011$ ). При цьому цікавим виявився той факт, що ФІК для ДКМ та лідокаїну на ряду з мепівакаїном перевищували одиницю ( $1,07\pm 0,25$  та  $1,15\pm 0,20$  відповідно), тому таке поєднання характеризували як індіферентна комбінована протимікробна дія. В той час як комбінація ДКМ з артикаїном свідчила

про адитивну взаємодію їх антибактеріальних ефектів, на що вказували відповідні ФПК.

Таблиця 6.4

**Характеристика комбінованої дії антисептиків та МА щодо МРТ клінічних штамів *Streptococcus spp.* (n=35)**

<b>Антисептики та МА</b>	<b>МІК антисептика мкг/мл</b>	<b>ФПК</b>	<b>p</b>
ХГ	6,97±4,45	-	-
ХГ+лідоканін	5,63±2,21	1,16±0,19	-
ХГ+мепіваканін	5,52±3,20	1,13±0,23	-
ХГ+артикаанін (0,006 мг адреналіну)	4,46±2,15	1,01±0,29	0,0018*
ХГ+артикаанін (0,01 мг адреналіну)	4,24±1,98	0,98±0,29	0,0006*
ДКМ	1,52±0,83	-	-
ДКМ+лідоканін	1,14±0,61	1,07±0,25	0,0281**
ДКМ+мепіваканін	1,27±0,60	1,15±0,20	-
ДКМ+артикаанін (0,006 мг адреналіну)	1,01±0,41	1,00±0,27	0,0019**
ДКМ+артикаанін (0,01 мг адреналіну)	0,99±0,41	0,99±0,27	0,0011**
МРМС	3,75±3,06	-	-
МРМС+лідоканін	3,03±2,11	1,16±0,22	-
МРМС+мепіваканін	2,90±1,94	1,15±0,23	-
МРМС+артикаанін (0,006 мг адреналіну)	2,14±0,77	1,01±0,31	0,0024 ***
МРМС+артикаанін (0,01 мг адреналіну)	2,10±0,75	1,00±0,31	0,0018 ***

Примітка. \* - достовірність результатів щодо МІК ХГ; \*\* - достовірність результатів щодо МІК ДКМ; \*\*\* - достовірність результатів щодо МІК МРМС.

В ході дослідження виявили, що, не дивлячись на тенденцію до зниження МІК ХГ та МРМС щодо МРТ штамів *Kocuria* spp. у присутності досліджуваних МА, отримані результати достовірно не відрізнялися від вихідних МІК антисептиків (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

**Характеристика комбінованої дії антисептиків та МА щодо МРТ клінічних штамів *Kocuria* spp. (n=18)**

Антисептики та МА	МІК антисептика мкг/мл	ФПК	p
ХГ	5,31±4,38	-	-
ХГ+лідокан	4,01±2,27	1,14±0,21	-
ХГ+мепівакан	4,12±3,41	1,12±0,25	-
ХГ+артикаан (0,006 мг адреналіну)	3,14±1,91	1,00±0,30	-
ХГ+артикаан (0,01 мг адреналіну)	2,93±1,53	0,99±0,31	-
ДКМ	1,74±0,95	-	-
ДКМ+лідокан	1,52±0,83	1,17±0,19	-
ДКМ+мепівакан	1,48±0,70	1,17±0,19	-
ДКМ+артикаан (0,006 мг адреналіну)	1,08±0,76	0,96±0,31	0,047*
ДКМ+артикаан (0,01 мг адреналіну)	1,08±0,61	0,99±0,32	0,047*
МРМС	3,64±2,89	-	-
МРМС+лідокан	3,04±1,89	1,17±0,19	-
МРМС+мепівакан	2,95±2,83	1,10±0,26	-
МРМС+артикаан (0,006 мг адреналіну)	2,17±0,79	1,01±0,28	-
МРМС+артикаан (0,01 мг адреналіну)	2,17±0,79	1,01±0,28	-

Примітка. \* - достовірність результатів щодо МІК ДКМ.

Проте, ФПК для ХГ та МРМС з артикаїном не перевищували одиницю, що свідчило про наявність адитивної комбінованої протимікробної дії щодо кокурій при їх поєднанні. Встановлено найефективніше поєднання ДКМ з артикаїном, що характеризувалося статистично значущим зниженням МІК антисептика із суббактеріостатичними концентраціями анестетика з різним вмістом адреналіну у 1,6 рази, у порівнянні з вихідною МІК ДКМ щодо *Kocuria* spp ( $p=0,047$ ). Поряд з цим, ФПК поєднаної дії ДКМ з МА демонстрував загальну для усіх антисептиків тенденцію: індиферентну дію з лідокаїном, мепівакаїном та адитивну – з артикаїном.

Встановлено, що присутність суббактеріостатичних концентрацій МА не впливали на чутливість МРТ штами *Pseudomonas* spp. до ХГ (табл. 6.6). Оскільки при поєднаному їх застосуванні МІК антисептика щодо псевдомонад статистично не відрізнялися від вихідного показника МІК ХГ, хоча фактично і демонстрували тенденцію до зниження. Такий результат був підтверджений ФПК поєднаної дії ХГ з усіма досліджуваними МА, який коливався в межах 1,10-1,15, підтверджуючи індиферентну комбіновану протимікробну дію ХГ з лідокаїном, мепівакаїном та артикаїном щодо МРТ штами *Pseudomonas* spp.

Під час дослідження виявили також відсутність значущого зниження МІК МРМС щодо резистентних псевдомонад у поєднанні з МА. Однак, не дивлячись на цей факт, аналіз отриманих результатів встановив ФПК для МРМС з мепівакаїном та артикаїном з різним вмістом адреналіну (0,006 мг; 0,01 мг) на рівні 1,00, підтверджуючи їх адитивну комбіновану протимікробну дію.

На противагу цьому, встановлено, що МІК ДКМ щодо МРТ штамів *Pseudomonas* spp. достовірно зменшувалася у присутності суббактеріостатичних концентрацій мепівакаїну та артикаїну з 0,006 мг і 0,01 мг адреналіну у 1,7; 1,8 та 1,9 рази відповідно ( $p=0,0102$ ;  $p=0,0066$ ;  $p=0,0027$ ). Лише поєднання лідокаїну з ДКМ значимо не впливало на МІК останнього для даного роду бактерій, а їх ФПК ( $1,05\pm 0,26$ ) свідчив про індиферентну протимікробну активність. Закономірним

виявився факт встановлення адитивної комбінованої дії ДКМ та мепівакаїну і артикаїну з різним вмістом адреналіну, оскільки ФПК для них склали  $1,00 \pm 0,53$  і  $0,96 \pm 0,52$ ;  $0,86 \pm 0,29$  відповідно.

Таблиця 6.6

**Характеристика комбінованої дії антисептиків та МА щодо МРТ клінічних штамів *Pseudomonas* spp. (n=10)**

Антисептики та МА	МІК антисептика мкг/мл	ФПК	p
ХГ	$100,00 \pm 32,27$	-	-
ХГ+лідокаїн	$81,25 \pm 30,19$	$1,10 \pm 0,24$	-
ХГ+мепівакаїн	$87,50 \pm 32,27$	$1,15 \pm 0,21$	-
ХГ+артикаїн (0,006 мг адреналіну)	$81,25 \pm 30,19$	$1,15 \pm 0,46$	-
ХГ+артикаїн (0,01 мг адреналіну)	$78,13 \pm 33,75$	$1,10 \pm 0,47$	-
ДКМ	$30,00 \pm 14,67$	-	-
ДКМ+лідокаїн	$21,25 \pm 6,04$	$1,05 \pm 0,26$	-
ДКМ+мепівакаїн	$17,50 \pm 6,45$	$1,00 \pm 0,53$	0,0102*
ДКМ+артикаїн (0,006 мг адреналіну)	$16,88 \pm 7,25$	$0,96 \pm 0,52$	0,0066*
ДКМ+артикаїн (0,01 мг адреналіну)	$15,63 \pm 6,75$	$0,86 \pm 0,29$	0,0027*
МРМС	$26,25 \pm 13,76$	-	-
МРМС+лідокаїн	$20,00 \pm 6,45$	$1,10 \pm 0,24$	-
МРМС+мепівакаїн	$17,5 \pm 20,21$	$1,00 \pm 0,26$	-
МРМС+артикаїн (0,006 мг адреналіну)	$16,25 \pm 6,04$	$1,00 \pm 0,33$	-
МРМС+артикаїн (0,01 мг адреналіну)	$16,25 \pm 11,86$	$1,00 \pm 0,53$	-

Примітка. \* - достовірність результатів щодо МІК ДКМ.

Встановлено, що присутність досліджуваних МА не впливали на протимікробну дію ХГ проти МРТ штамів *Acinetobacter* spp. (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

**Характеристика комбінованої дії антисептиків та МА щодо МРТ клінічних штамів *Acinetobacter* spp. (n=29)**

Антисептики та МА	МІК антисептика мкг/мл	ФПК	p
ХГ	91,59±36,34	-	-
ХГ+лідокан	72,20±29,06	1,09±0,24	-
ХГ+мепівакан	71,12±29,99	1,09±0,25	-
ХГ+артикаін (0,006 мг адреналіну)	76,51±37,89	1,10±0,25	-
ХГ+артикаін (0,01 мг адреналіну)	73,28±40,29	1,07±0,28	-
ДКМ	25,00±12,94	-	-
ДКМ+лідокан	21,55±8,11	1,18±0,18	-
ДКМ+мепівакан	15,95±5,69	1,00±0,30	0,0002*
ДКМ+артикаін (0,006 мг адреналіну)	15,73±5,93	0,99±0,30	0,0001*
ДКМ+артикаін (0,01 мг адреналіну)	15,30±6,38	0,96±0,30	<0,0001*
МРМС	40,09±24,64	-	-
МРМС+лідокан	35,78±18,52	1,20±0,15	-
МРМС+мепівакан	25,00±11,57	1,01±0,32	0,0021**
МРМС+артикаін (0,006 мг адреналіну)	24,57±11,80	1,00±0,32	0,0015**
МРМС+артикаін (0,01 мг адреналіну)	22,41±9,67	0,97±0,34	0,0002**

Примітка. \* - достовірність результатів щодо МІК ДКМ; \*\* - достовірність результатів щодо МІК МРМС.

Адже МІК ХГ хоч і демонстрували тенденцію до зниження у порівнянні з його вихідним показником, проте статистично не відрізнялися. ФІК для ХГ та лідокаїну, мепівакаїну, артикаїну з різним вмістом адреналіну перевищував одиницю (1,07-1,10), підтверджуючи їх індіферентну комбіновану протимікробну дію для МРТ ацінетобактерій.

Поряд з цим, суббактеріостатичні концентрації мепівакаїну та артикаїну з 0,006 мг і 0,01 мг адреналіну сприяли достовірному зниженню МІК ДКМ щодо МРТ *Acinetobacter* spp. у 1,6 рази ( $p=0,0002$ ;  $p=0,0001$ ;  $p<0,0001$ ) та МІК МРМС – у 1,6-1,8 рази ( $p=0,0021$ ;  $p=0,0015$ ;  $p=0,0002$ ). Лише лідокаїн не чинив жодного значущого впливу на антибактеріальну дію ДКМ та МРМС проти ацінетобактерій.

Аналізуючи отримані результати, доведено, що поєднання ДКМ та мепівакаїну і лідокаїну з різним вмістом адреналіну окремо, а також МРМС окремо з кожним із даних МА мають адитивну протимікробну дію щодо МРТ *Acinetobacter* spp. Адже їх ФІК знаходилися в межах одиниці.

Встановлено, що поєднання досліджуваних МА з ХГ значимо не впливало на МІК останнього щодо МРТ штамів *Klebsiella* spp., подібно до усіх досліджуваних грамнегативних бактерій (табл. 6.8). Більше того, ФІК для ХГ та лідокаїну, мепівакаїну та артикаїну з різним вмістом адреналіну окремо перевищували 1,00 (1,04-1,14), що підтверджувало їх індіферентну протимікробну дію.

Найрезультативнішим виявилось тестування поєданого використання МА з ДКМ для МРТ клебсіел. Адже, лише присутність суббактеріостатичної концентрації лідокаїну не чинила впливу на МІК антисептика, МІК якого для МРТ представників роду *Klebsiella* достовірно не змінювалася у порівнянні з вихідним показником.

**Характеристика комбінованої дії антисептиків та МА щодо МРТ клінічних штамів *Klebsiella spp.* (n=12)**

<b>Антисептики та МА</b>	<b>МІК антисептика мкг/мл</b>	<b>ФПК</b>	<b>p</b>
ХГ	44,27±16,09	-	-
ХГ+лідокаїн	39,06±14,13	1,17±0,19	-
ХГ+мепівакаїн	36,46±12,16	1,13±0,23	-
ХГ+артикаїн (0,006 мг адреналіну)	36,46±16,77	1,08±0,25	-
ХГ+артикаїн (0,01 мг адреналіну)	36,46±20,35	1,04±0,26	-
ДКМ	12,5±4,62	-	-
ДКМ+лідокаїн	10,42±3,08	1,13±0,23	-
ДКМ+мепівакаїн	8,07±4,10	0,95±0,33	0,0349*
ДКМ+артикаїн (0,006 мг адреналіну)	8,07±4,10	0,94±0,34	0,0349*
ДКМ+артикаїн (0,01 мг адреналіну)	7,81±4,32	0,90±0,33	0,0234*
МРМС	33,33±12,31	-	-
МРМС+лідокаїн	29,17±13,42	1,13±0,23	-
МРМС+мепівакаїн	27,08±7,22	1,13±0,23	-
МРМС+артикаїн (0,006 мг адреналіну)	21,88±5,65	0,96±0,26	0,0166**
МРМС+артикаїн (0,01 мг адреналіну)	20,83±6,15	0,94±0,28	0,0079**

Примітка. \* - достовірність результатів щодо МІК ДКМ; \*\* - достовірність результатів щодо МІК МРМС.

Так, комбіноване використання ДКМ та мепівакаїну і артикаїну з 0,006 мг адреналіну сприяло зниженню МІК анестетика для клебсієл у 1,5 рази (p=0,0349), а з артикаїном за підвищеного вмісту адреналіну – у 1,6 рази (p=0,0234). Виходячи з

цього, очевидним виявився факт встановлення ФПК для ДКМ та лідокаїну  $1,17 \pm 0,19$ , який свідчив про їх індиферентну протимікробну комбіновану дію, а ФПК для ДКМ та мепівакаїну, артикаїну з  $0,006$  мг і  $0,01$  мг адреналіну –  $0,95 \pm 0,33$ ;  $0,94 \pm 0,34$  та  $0,90 \pm 0,33$  відповідно, вказуючи на наявність адитивного ефекту.

Результати дослідження виявили, що присутність лідокаїну та мепівакаїну не впливали на МІК МРМС для МРТ штамів *Klebsiella* spp. Лише артикаїн з  $0,006$  мг адреналіну сприяв достовірному зменшенню МІК МРМС у  $1,5$  рази, а з  $0,01$  мг адреналіну – у  $1,6$  рази порівняно з вихідним значенням МІК антисептика для клебсієл ( $p=0,0166$ ;  $p=0,0079$ ). ФПК поєднання МРМС з лідокаїном та мепівакаїном окремо був на одному рівні  $1,13 \pm 0,23$  і вказував на їх індиферентну протимікробну дію, в той час як ФПК МРМС з артикаїном з різним вмістом адреналіну складав  $0,96 \pm 0,26$  та  $0,94 \pm 0,28$ , що свідчило про їх адитивну взаємодію.

**Висновок.** Отже, протимікробна активність артикаїну щодо МРТ штамів *S. aureus* та CONS достовірно перевищувала таку лідокаїну у  $1,5$  рази та мепівакаїну – майже удвічі. При чому результат не залежав від концентрації адреналіну в складі препарату. Встановлено, що МРТ *Enterococcus* spp. проявляли дещо нижчу чутливість до МА. Проте, спільна для усіх коків закономірність щодо превалювання артикаїну зберігалася. МІК артикаїну для МРТ енетрококів достовірно перевищувала МІК мепівакаїну у  $1,6$  рази, проте статистично не відрізнялася від МІК лідокаїну. МІК лідокаїну ( $4,11 \pm 2,02$  мг/мл) та артикаїну з  $0,01$  мг і  $0,006$  мг адреналіну ( $3,32 \pm 1,79$  мг/мл та  $3,64 \pm 1,80$  мг/мл відповідно) для МРТ штами роду *Streptococcus* знаходилися майже на одному рівні, перевищуючи протимікробний ефект мепівакаїну у  $1,5$  рази та  $1,7$  рази відповідно ( $p < 0,0001$ ). Встановлено найвищий показник МІК мепівакаїну ( $6,66 \pm 1,60$  мг/мл) для МРТ штамів *Kocuria* spp., що вказувало на його достовірно нижчий протибактеріальний ефект у порівнянні з МІК лідокаїну та МІК артикаїну у  $1,7$  та  $1,9$  рази відповідно ( $p < 0,0001$ ).

МІК лідокаїну ( $11,5 \pm 6,25$  мг/мл) та артикаїну ( $15,00 \pm 5,27$  мг/мл та  $14,00 \pm 5,16$  мг/мл) для МРТ представників родини *Pseudomonas* були достовірно нижчими за МІК мепівакаїну у 2,3 рази та 1,8-1,9 рази відповідно ( $p < 0,0001$ ). Поряд з цим, МІК лідокаїну для МРТ *Acinetobacter* spp. ( $7,93 \pm 3,41$  мг/мл) була достовірно нижчою за МІК мепівакаїну у 2,9 рази ( $p < 0,0001$ ) та за МІК артикаїну – у 1,6 рази ( $p < 0,005$ ), підтверджуючи найбільшу ефективність лідокаїну проти МРТ ацінетобактерій. На противагу цьому, МІК лідокаїну ( $7,71 \pm 4,70$  мг/мл) для клінічних штамів МРТ клебсієл була достовірно нижчою у 2,4 рази за МІК мепівакаїну ( $p < 0,001$ ) та удвічі - за МІК артикаїну ( $p < 0,05$ ).

Поєднана дія ХГ та артикаїну з різною концентрацією адреналіну сприяла достовірному зниженню МІК антисептика у 1,6-2,0 рази щодо усіх досліджуваних МРТ штамів грамполозитивних коків, окрім кокурій. А ФІК для ХГ та артикаїну для переважної більшості грамполозитивних коків не перевищував одиницю, підтверджуючи їх адитивну протимікробну дію. Поєднання ХГ з лідокаїном достовірно підвищувало протимікробну активність антисептика лише проти енетрококів у 1,6 рази, а їх ФІК свідчив про адитивний ефект.

Присутність суббактеріостатичних концентрацій артикаїну сприяла достовірному зниженню МІК ДКМ щодо усіх досліджуваних МРТ грамполозитивних коків у 1,4-1,7 рази. Встановлено достовірне зниження у 1,4-1,5 рази МІК ДКМ у комбінації з лідокаїном щодо штамів CONS та *Streptococcus* spp. та з мепівакаїном щодо *Enterococcus* spp. ФІК для ввищезазначених комбінацій засвідчував адитивну протимікробну дію.

В свою чергу спостерігали достовірне зниження МІК МРМС у 1,5-1,7 рази лише у присутності артикаїну щодо усіх МРТ грамполозитивних коків, окрім золотистих стафілококів та кокурій. А ФІК такого поєднання вказував на адитивну протимікробну дію.

Встановлено, що поєднання МА з ХГ не впливало на протимікробну активність останнього щодо усіх досліджуваних МРТ штамів грамнегативних бактерій. Саме тому ФПК поєднання ХГ з МА вказували на їх індіферентну протимікробну дію. На противагу цьому, присутність суббактеріостатичних концентрацій мепівакаїну та артикаїну з різним вмістом адреналіну сприяли достовірному зниженню МІК ДКМ щодо МРТ *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. у 1,6-1,8 рази. Протимікробна активність МРМС значимо підвищувалася у 1,5 рази у поєднанні з артикаїном щодо клебсієл та у 1,6-1,8 рази – з артикаїном і мепівакаїном щодо ацінетобактерій. Для вищевказаних комбінацій антисептиків та МА встановлено адитивну комбіновану протимікробну дію.

Результати власних досліджень, що висвітлені у даному розділі, увійшли до наукових публікацій:

1. Nazarchuk, O., Dmyrtriiev, D., Babina, Y., Faustova, M., & Burkot, V. (2022). Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Biomedica*, 93, e2022003. doi: 10.23750/abm.v93i1.1184
2. Faustova, M., Nazarchuk, O., Dmyrtriiev, D., Babina, Y., Nazarchuk, H. & Dudar, A. (2023) The effect of local anesthetics against planktonic forms and film formation of *S. aureus* strains and its dependence on antiseptics activity. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1199899. doi: 10.3389/fmicb.2023.1199899
3. Faustova, M., Nazarchuk, O., Loban, G., & Shlykova, O. (2025). Combined action of antiseptics with local anesthetics against multidrug-resistant strains of *S. aureus*. *The Medical and Ecological Problems*, 29(2), 51-56. <https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.2.06>

## РОЗДІЛ 7

### ОБҐРУНТУВАННЯ СТРАТЕГІЇ БОРОТЬБИ З АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНИМИ ЗБУДНИКАМИ ІНФЕКЦІЙНО- ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

Від тоді як ВООЗ визнала АМР однією з ключових проблем громадського здоров'я, яка викликає глобальне занепокоєння, важливим напрямом сучасної медицини стала боротьба з нею [22]. Саме тому, у травні 2015 р. Всесвітня Асамблея Охорони Здоров'я затвердила Глобальний план дій щодо АМР (ГП), основна мета якого полягає зменшенні до 2030 р. рівня смертності у світі від АМР щонайменше на 10,0 %, нераціонального використання антибіотиків серед населення на 20,0% [328]. ГП є основою для створення загальнодержавних планів дій у всьому світі, включаючи Україну, і передбачає досягнення п'яти основних цілей (рис. 7.1).



**Рис. 7.1** Ключові цілі Глобального плану дій щодо АМР ВООЗ.

Серед них основні цілі мають базуватися на науково-практичному мікробіологічному підґрунті – зміцнення досліджень, запобігання інфекціям та оптимізація використання (адміністрування) протимікробних препаратів.

Мікробіологічні дані, засновані на клінічних та наукових доказах, лежать в основі чотирьох із десяти ключових дій глобальної стратегії антимікробного адміністрування, які, власне, стали підґрунтям розробки запропонованої нами системи адміністрування антибіотикорезистентності при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД (табл. 7.1).

*Таблиця 7.1*

**Перелік дій адміністрування антибіотикорезистентності, що базуються на мікробіологічному обґрунтуванні**

<b>Дії до чи під час призначення</b>	<b>Дії після призначення</b>
Розробка специфічних для закладу рекомендацій чи алгоритмів щодо лікування поширених інфекцій	Перспективний аудит та зворотній зв'язок
Розробка кумулятивних антибіотикограм	Самостійна переоцінка антибіотиків (перерви в прийомі антибіотиків)

**7.1. Розробка рекомендацій щодо лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД**

На сьогоднішній день в Україні відсутні уніфіковані протоколи та клінічні настанови щодо лікування флегмон та абсцесів ЩЛД як одонтогенного, так і неодонтогенного генезу. Це обумовлює високу потребу у розробці специфічних для закладу рекомендацій чи алгоритмів, якими будуть керуватися практикуючі лікарі у своїх клінічній діяльності. Локальні протоколи мають включати чітку послідовність дій лікаря з деталізацією доступних методів діагностики, етапів лікування, доступів, рекомендованих лікарських засобів, їх дозування та шляхів введення тощо (рис. 7.2). Важливим є адаптація таких алгоритмів до національних та міжнародних рекомендацій із залученням суміжних спеціалістів (мікробіолог,

епідеміолог, фармаколог тощо) та використанням даних, заснованих на клінічних та наукових доказах, щоб відобразити місцеві аспекти епідеміології, діагностичних можливостей лікувального закладу та доступу до лікарських засобів.



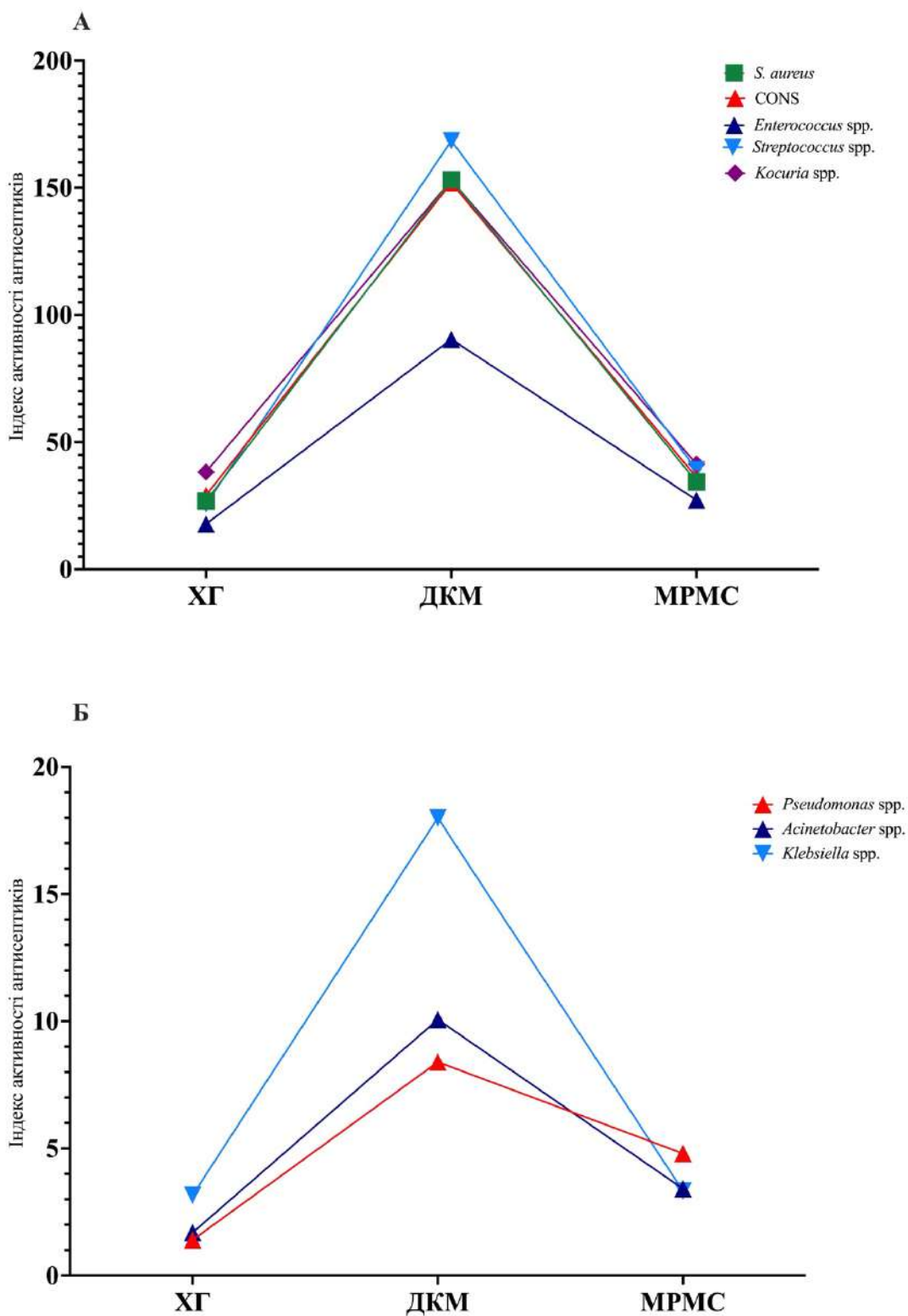
**Рис. 7.2** Орієнтовний алгоритм дій при лікуванні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД

Розробка та впровадження локальних протоколів чи алгоритмів лікування дозволить:

- знизити варіативність дій лікарів при лікуванні нозологій та призначенні лікарських засобів шляхом їх стандартизації;
- забезпечити чіткі орієнтири призначення протимікробних препаратів;
- забезпечити адаптацію та пряму прив'язку дій лікаря до наявних у лікувальному закладі діагностичних та лікувальних можливостей;
- полегшити моніторинг епідеміологічних даних, призначення протимікробних препаратів та розвитку антибіотикорезистентості.

Результати проведених досліджень, що висвітлені у попередніх розділах, можна розглянути як підґрунтя для створення чи оновлення протоколу лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД у розрізі вибору препаратів для місцевої анестезії, антисептичної обробки ран та належного використання антибіотиків.

Враховуючи той факт, що домінуючі збудники ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД проявляли чутливість до усіх досліджуваних антисептиків, ДКМ, ХГ та МРМС можна рекомендувати для промивання операційних ран при лікуванні одонтогенних і неодонтогенних флегмон та абсцесів. Проте, в результаті дослідження встановлено значущу варіабельність показників чутливості мікроорганізмів, виділених від хворих, до антисептиків, що дало підставу виділити найбільш ефективні серед них і сформувавши порядок використання за їх активністю. Так, доведено, що ІАА ДКМ достовірно перевищував ІАА ХГ та МРМС для МРТ грамполозитивних мікроорганізмів у 4,0-6,6 рази та 2,3-4,5 рази відповідно ( $p < 0,05$ ; рис. 7.3 А). Більше того, подібну тенденцію достовірного превалювання ІАА ДКМ у 5,2-6,0 рази щодо даного показника ХГ та у 1,8-5,4 рази – щодо ІАА МРМС спостерігали і для МРТ грамнегативних бактерій ( $p < 0,05$ ; рис. 7.3 Б). Варто зауважити, що ІАА МРМС для усіх досліджуваних збудників був вищим за ІАА ХГ, проте ця відмінність була значущою лише для клінічних штамів роду *Pseudomonas*.



**Рис. 7.3** Індекс активності антисептиків щодо клінічних ізолятів грампозитиваних (А) та грамнегативних (Б) збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД; ХГ – хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин.

З вище викладеного можна сформувати наступний порядок застосування антисептиків для промивання ран при лікуванні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД за спаданням їх протимікробної активності: ДКМ→МРМС→ХГ.

Враховуючи той факт, що антисептики в переважній більшості при лікуванні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД використовують поряд з МА, які, в свою чергу, володіють певними протимікробними властивостями, локальні алгоритми лікування доцільно розширювати найоптимальнішими для застосування МА. В результаті дослідження встановлено достовірно нижчу МІК артикаїну (не залежно від вмісту вазоконстриктора) у порівнянні з МІК мепівакаїну в 1,5-2,0 рази щодо усіх досліджуваних грампозитивних мікроорганізмів ( $p < 0,005$ ). Поряд з цим, виявили також загалом нижчі МІК лідокаїну за МІК мепівакаїну для грампозитивних збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, проте статистично значущою ця різниця була у 1,5 та 1,7 рази лише для *Streptococcus spp.* та *Kocuria spp.* відповідно ( $p < 0,0001$ ). Таким чином, встановлено порядок застосування МА для знеболення при хірургічному лікуванні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, викликаних грампозитивними збудниками, відповідно до їх протимікробної активності: артикаїн→лідокаїн→мепівакаїн.

Доведено, що лідокаїн володів найвищою активністю щодо всіх грамнегативних домінуючих збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, на що вказували у 2,3-2,9 рази достовірно нижчі його МІК у порівнянні з МІК мепівакаїну та у 1,6-2,0 рази – порівняно з МІК артикаїну ( $p < 0,05$ ). Більше того, МІК артикаїну з різним вмістом вазоконстриктора виявилися значуще нижчими у 1,6-2,0 рази щодо аналогічних показників мепівакаїну для клінічних штамів родів *Pseudomonas* та *Acinetobacter* ( $p < 0,05$ ). З цього випливає наступний порядок застосування МА для знеболення при хірургічному лікуванні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, викликаних грамнегативними збудниками, відповідно до їх протимікробної активності: лідокаїн→артикаїн→мепівакаїн.

В результаті дослідження встановлено, що поєднання досліджуваних антисептиків з МА загалом мають індиферентну протимікробну дію. Проте нами виявлений їх адитивний протимікробний ефект щодо певних збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

**Характеристика протимікробної дії при комбінованому застосуванні антисептиків з МА щодо збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД**

Грампозитивні мікроорганізми			
	Артикаїн	Лідокаїн	Мепівакаїн
ДКМ	+	+ (CONS, <i>Enterococcus spp.</i> )	+ <i>(Enterococcus spp.)</i>
ХГ	+	+ <i>(Enterococcus spp.)</i>	-
МРМС	+	-	-
Грамнегативні мікроорганізми			
	Артикаїн	Лідокаїн	Мепівакаїн
ДКМ	+	-	+
ХГ	+ <i>(Klebsiella spp.)</i>	-	-
МРМС	+	-	+ <i>(Acinetobacter spp., Pseudomonas spp.)</i>

Примітка: "+" - наявність адитивної протимікробної дії; "-" – індиферентна протимікробна дія; ДКМ – декаметоксин, ХГ – хлоргексидин біглюконат, МРМС – мірамістин.

З отриманих результатів випливає, що проти збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД усі досліджувані антисептики проявляли адитивний протимікробний ефект з

артикаїном, за виключенням ХГ щодо *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. Варто зауважити, що в комбінації з лідокаїном лише ДКМ щодо CONS та *Enterococcus* spp. та ХГ щодо *Enterococcus* spp. проявляли адитивний протимікробний ефект. Крім цього, протимікробні ефекти ДКМ та мепівакаїну підсумовувалися при комбінованому застосуванні проти всіх грамнегативних бактерій та ентерококів, а мепівакаїн та МРМС показували адитивну дію проти *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp.

При лікуванні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД сумування протимікробної активності антисептика та МА (адитивна дія) може мати позитивний терапевтичний ефект, особливо за умов інфекції, викликані МРТ штамми бактерій. Тому на етапі вибору препарату для знеболення та антисептичної обробки рани лікарю доцільно звертати увагу на можливі ефекти від їх поєднаної дії.

## **7.2. Розробка кумулятивних антибіотикограм для домінуючих збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД**

Відповідно до рекомендацій ВООЗ та Інституту клінічних та лабораторних стандартів США (CLSI) кумулятивні антибіотикограми є важливою частиною адміністрування використання антибіотиків. Збір результатів антимікробної чутливості кожного окремого пацієнта у певний інтервал часу може слугувати основою для систематизації і узагальнення значущих профілів антимікробної чутливості домінуючих патогенів. Кумулятивні антибіотикограми є підґрунтям перегляду та розробки клінічних стандартів лікування інфекцій, змін мікробіологічних лабораторних тестів, статистичного моніторингу розвитку АМР у лікувальному закладі/області/країні, проте, в першу чергу вони спрямовані на полегшення прийняття рішення та вибору клініцистами протимікробного препарату на початку емпіричного лікування.

Встановлено, що клінічні ізоляти золотистого стафілокока, виділені від хворих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, проявляли найвищу чутливість до ванкоміцину (93,4%), моксифлоксацину (89,6 %), норфлоксацину (77,4 %), оксациліну (75,5 %), цефокситину (68,9 %) та кліндаміцину (62,3 %; табл. 7.3).

Таблиця 7.3

**Кумулятивна антибіотикограма ізолятів *S. aureus* за 2019-2023 рр.**

Мікроорганізм	n	S														
		Бензилпеніцилін	Цефокситин	Оксацилін	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин	Левовфлоксацин	Моксифлоксацин	Амікацин	Гентаміцин	Ванкоміцин	Еритроміцин	Азитроміцин	Кларитроміцин	Кліндаміцин	Тетрациклін
<i>S. aureus</i>	1 0 6	57	73	80	82	4	6	95	56	47	99	61	63	63	66	61

Примітка: S – чутливий; n – загальна кількість.

Ванкоміцин визначено як антибактеріальний препарат проти метицилінорезистентного *S. aureus* (MRSA), призначення якого Стандартом медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» (Стандарт) не рекомендоване для емпіричної терапії без підтвердження MRSA-інфекції у пацієнта. В свою чергу, моксифлоксацин, норфлоксацин та цефокситин згідно класифікації AWaRe (BOO3), які належать до групи спостереження (W-watch), що робить можливим їх застосування за необхідності та при відсутності терапевтичного ефекту препаратів групи доступу (A-access), до якої входять оксацилін та кліндаміцин. Отже, з цього випливає наступний порядок

антибактеріальних препаратів для емпіричного призначення проти інфекцій м'яких тканин ЩЛД, викликаних *S. aureus*: оксацилін/кліндаміцин → моксифлоксацин/норфлоксацин/цефокситин → ванкоміцин.

За результатами дослідження найчастіше представники CONS проявляли чутливість до ванкоміцину (91,3 %), азитроміцину (71,7 %), гентаміцину (65,2 %), кларитроміцину (63,0 %), кліндаміцину (60,9 %) та канаміцину (58,7 %; табл. 7.4).

Таблиця 7.4

### Кумулятивна антибіотикограма ізолятів CONS за 2019-2023 рр.

Мікроорганізм	n	S													
		Бензилпеніцилін	Ампіцилін	Оксацилін	Цефокситин	Норфлоксацин	Левовфлоксацин	Канаміцин	Гентаміцин	Ванкоміцин	Еритроміцин	Азитроміцин	Кларитроміцин	Кліндаміцин	Тетрациклін
CONS	46	23	19	16	21	25	-	27	30	42	27	33	29	28	19

Примітка: S – чутливий; n - загальна кількість; CONS – коагулазонегативні стафілококи.

Знову ж таки, ванкоміцин варто застосувати у випадках підтвердження MRSA-інфекції у пацієнта, що виключає його з переліку можливих для емпіричного застосування при захворюваннях, спричинених CONS. Водночас, азитроміцин, канаміцин та кларитроміцин можуть бути застосовані при неефективності препаратів першої лінії терапії, так як входять до групи спостереження W. Серед виділених антибіотиків, до яких найчастіше були чутливими CONS, групу доступу А представляють гентаміцин та кліндаміцин, вказуючи на перспективність їх застосування як препаратів першої лінії при лікуванні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД.

Таким чином, можна визначити порядок препаратів для емпіричної терапії ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, що викликані CONS: гентаміцин/кліндаміцин → азитроміцин/канаміцин/klarитроміцин.

Встановлено, що клінічні ізоляти роду *Enterococcus*, які виділяли з вогнища інфекції при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, найчастіше зберігали чутливість до тигецикліну (84,1%), норфлоксацину (74,4%), ванкоміцину (64,6%) та ампіциліну (58,5%; табл. 7.5).

Таблиця 7.5

**Кумулятивна антибіотикограма ізолятів *Enterococcus* spp. за 2019-2023 рр.**

Мікроорганізм	n	S						
		Ампіцилін	Імпенем	Норфлоксацин	Гентаміцин	Ванкоміцин	Тигециклін	Лінезолід
<i>Enterococcus</i> spp.	82	48	37	61	38	53	69	41

Примітка: S – чутливий; n – загальна кількість.

Серед означених антибіотиків лише ампіцилін входить до групи доступу А, що автоматично робить його препаратом першої лінії емпіричної терапії ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, викликаних *Enterococcus* spp. Для запобігання розвитку ванкоміцинрезистентних та фторхінолонрезистентних штамів ентерококів застосування ванкоміцину та норфлоксацину, що складають групу спостереження W, слід вважати доцільним при неможливості призначення ампіциліну. Не зважаючи на те, що тигециклін у вересні 2025 року Експертним комітетом з відбору і використання основних лікарських засобів ВООЗ був не рекомендований для

використання як основний лікарський засіб, він може бути включеним до резервної групи у випадку з патогенами високої пріоритетності, до яких належать ентерококи. Так чином, можна окреслити наступний порядок протимікробних препаратів для лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, викликаних *Enterococcus* spp. – ампіцилін → ванкоміцин/норфлоксацин → тигециклін.

При стрептококовій етіології інфекційного процесу м'яких тканин ЩЛД встановлено найвищу частоту чутливості збудників до ванкоміцину (81,7 %) та кліндаміцину (43,4 %; табл. 7.6).

Таблиця 7.6

**Кумулятивна антибіотикограма ізолятів *Streptococcus* spp. за 2019-2023 рр.**

Мікроорганізм	n	S				
		Бензилпеніцилін	Моксіфлоксацин	Ванкоміцин	Гентаміцин	Кліндаміцин
<i>Streptococcus</i> spp.	60	23	17	49	21	26

Примітка: S – чутливий; n – загальна кількість.

Варто відмітити, що такі результати повністю співпадають з останніми оновленнями Експертного комітету з відбору та використання основних лікарських засобів ВООЗ, не дивлячись на той факт, що кліндаміцин належить до групи доступу, а ванкоміцин – до групи спостереження R, обидва антибіотики віднесені до препаратів першого вибору при лікуванні інфекцій м'яких тканин, викликаних не MRSA. Тобто, перелік антибіотиків для призначення при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, викликаних *Streptococcus* spp., обмежується кліндаміцином/ванкоміцином.

Ретроспективний аналіз результатів чутливості *Kocuria* spp. за останні п'ять років показав, що представники даного роду найчастіше проявляли чутливість до ванкоміцину (71,9 %) та меропенему (59,4 %), хоча частота виявлення чутливості до бензилпеніциліну, ципрофлоксацину та моксіфлоксацину була вищою 50,0 % (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

**Кумулятивна антибіотикограма ізолятів *Kocuria* spp. за 2019-2023 рр.**

Мікроорганізм	n	S								
		Бензилпеніцилін	Амоксицилін	Цефотаксим	Цефтазидим	Ципрофлоксацин	Моксіфлоксацин	Гентаміцин	Ванкоміцин	Меропенем
<i>Kocuria</i> spp.	32	17	14	16	16	17	17	13	23	19

Примітка: S – чутливий; n – загальна кількість.

Серед вище означених антибіотиків лише бензилпеніцилін є препаратом з групи доступу А, що робить його поряд з ванкоміцином, рекомендованим Експертним комітетом з відбору та використання основних лікарських засобів ВООЗ для лікування інфекцій м'яких тканин, викликаних не MRSA, антибіотиками першої лінії. Меропенем, ципрофлоксацин та моксіфлоксацин, як антибіотики групи спостереження W, у випадку флегмон та абсцесів ЩЛД необхідно застосовувати у випадках неефективності препаратів першої лінії чи неможливості їх призначення. З цього впливає наступний порядок призначення антибіотиків при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, спричинених *Kocuria* spp., - бензилпеніцилін/ванкоміцин → меропенем (ципрофлоксацин/моксифлоксацин).

Враховуючи той факт, що емпіричну антибіотикотерапію починають не завжди розуміючи родову належність збудника, можна припустити доцільність створення кумулятивної антибіотикограми для грампозитивних мікроорганізмів, що викликали ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД (рис. 7.8).

Так, грампозитивні бактерії найчастіше проявляли фенотипову чутливість до ванкоміцину, норфлораксацину, гентаміцину, кліндаміцину, бензилпеніциліну, азитроміцину, моксіфлоксацину, кларитроміцину, та цефоксацину. Враховуючи розподіл даних антибіотиків згідно класифікації AWaRe, можна означити наступний порядок препаратів для емпіричного лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, викликаних грампозитивними мікроорганізмами, : гентаміцин / кліндаміцин/бензилпеніцилін (група А) → ванкоміцин/норфлораксацин/азитроміцин/моксифлоксацин/кларитроміцин/цефоксацин (група W).

Таблиця 7.8

### Кумулятивна антибіотикограма грампозитивних ізолятів за 2019-2023 рр.

Заг. кількість	% S																							
	Бензилпеніцилін	Ампіцилін	Цефокситин	Оксацілін	Амоксицилін	Цефотаксим	Цефгазидим	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин	Левовфлоксацин	Моксіфлоксацин	Амікацин	Канаміцин	Гентаміцин	Ванкоміцин	Еритроміцин	Азитроміцин	Кларитроміцин	Кліндаміцин	Тигециклін	Тетрациклін	Лінезолід	Імпінем	Меропенем
326	120	67	94	96	14	16	16	168	21	6	129	56	27	149	266	88	96	92	120	69	80	41	37	19

Примітка: S - чутливий

За результатами дослідження виявили, що клінічні штами роду *Pseudomonas*, що викликали ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, найчастіше зберігали

чутливість до цефідероколу (63,6 %), меропенему веробактаму (63,6 %), іміпенему релабактаму (59,1 %), амікацину (45,5 %; табл. 7.9).

Таблиця 7.9

**Кумулятивна антибіотикограма ізолятів *Pseudomonas* spp. за 2019-2023 рр.**

Мікроорганізм М	n	S										
		Піперацилін	Цефепім	Цефідерокол	Цефтазидим	Іміпенем	Іміпенем рел.	Меропенем	Меропенем вер.	Ципрофлоксацин	Левовфлоксацин	Амікацин
<i>Pseudomonas</i> spp.	2 2	4	5	14	8	7	13	9	14	4	3	10

Примітка: S – чутливий; n – загальна кількість.

Серед означених антибіотиків лише амікацин входить до групи доступу (A) за класифікацією AWaRe та рекомендований Стандартом медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних та антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» для стартової терапії проти *Pseudomonas* spp., що автоматично робить його препаратом першої лінії у таких випадках. Поряд з цим, у випадку неефективності такого лікування протягом 48 год., погіршення стану пацієнта в першу добу після призначення чи при підозрі на карбапенемну резистентність збудника варто звернутися до препаратів групи резерву (цефідерокол, меропенем веробактам та іміпенем релабактам), які рекомендовані Експертним комітетом з відбору та використання основних лікарських засобів ВООЗ саме для лікування інфекцій, викликаних резистентними штамми роду *Pseudomonas*.

З цього можна означити такий порядок препаратів для емпіричного лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, викликаних *Pseudomonas* spp.: амікацин→цефідерокол/ меропенем веробактам/іміпенем релабактам.

З кумулятивної антибіотикограми клінічних штамів *Acinetobacter* spp., виділених від хворих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, впливало, що найчастіше вони проявляли чутливість до амікацину (40,7 %) та гентаміцину (42,6 %; табл. 7.10). Варто зауважити, що вказані антибіотики входять до групи доступу згідно класифікації AWaRe і, відповідно, можуть бути рекомендовані для емпіричного призначення як препарати першого ряду у випадках інфекцій, викликаних ацінетобактеріями.

Таблиця 7.10

**Кумулятивна антибіотикограма ізолятів *Acinetobacter* spp. за 2019-2023 рр.**

Мікроорганізм	n	S					
		Іміпенем	Меропенем	Ципрофлоксацин	Левовфлоксацин	Амікацин	Гентаміцин
<i>Acinetobacter</i> spp.	54	12	12	5	12	22	23

Примітка: S – чутливий; n – загальна кількість.

Встановлено, що найчастіше збудники ІЗЗ м'яких тканин роду *Klebsiella* були чутливими до піперациліну тазобактаму (79,2 %), тобраміцину (79,2 %), амікацину (75,0 %), гентаміцину (70,8 %), іміпенему релабактаму (62,5 %), меропенему веробактаму (62,5 %), цефтазидиму авібактаму (58,3 %), цефепіму (54,2 %), меропенему (54,2 %), азтреонаму (54,2 %), піперациліну (50,0 %) та моксифлоксацину (50,0 %; табл. 7.11).

Кумулятивна антибіотикограма ізолятів *Klebsiella* spp. за 2019-2023 рр.

Мікро органі зм	n	S																		
		Ампіцилін	Піперацилін	Піперацилін таз.	Цефепім	Цефотаксим	Цефтазидим	Цефтазидим ав.	Доріпенем	Іміпенем	Іміпенем рел.	Меропенем	Меропенем вер.	Азтреонам	Ципрофлоксацин	Левовфлоксацин	Моксифлоксацин	Амікацин	Гентаміцин	Тобраміцин
<i>Klebsiella</i> <i>spp.</i>	2 4	7	12	19	13	11	9	14	11	10	15	13	15	13	11	10	12	18	17	19

Примітка: S – чутливий; n – загальна кількість.

Серед переліку найефективніших антибіотиків щодо *Klebsiella* spp. лише амікацин та гентаміцин складають групу доступу за класифікацією AWaRe, що дозволяє їх використання як препаратів першого ряду. Водночас, Стандартом медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних та антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» дозволено використання меропенему (група W) в якості стартової терапії у випадках інфекцій, спричинених клебсієлами. Більше того, до групи спостереження віднесені піперацилін тазобактам, тобраміцин, цефепім, піперацилін та моксифлоксацин, які можна рекомендувати у випадках відсутності можливості призначення препаратів першого ряду чи при невдачах попередньої терапії. Препарати групи резерву (іміпенем релабактам, меропенем веробактам, цефтазидим авібактам та азтреонам) рекомендовано призначати у випадках різкого погіршення самопочуття пацієнта та при обґрунтованій підозрі на наявність карбапенемної резистентності *Klebsiella* spp.

Таким чином, встановлено наступний порядок препаратів для емпіричного лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, викликаних *Klebsiella* spp.: амікацин/гентаміцин/меропенем → піперацилін тазобактам/тобраміцин/

цефепім/піперацилін/моксифлоксацин→ іміпенем релабактам/меропенем веробактам/цефтазидим авібактам/азтреонам.

Підсумовуючи вищевикладене, встановлено, що загалом грамнегативні збудники ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД найчастіше були чутливими до амікацину, гентаміцину, меропенему, іміпенему, меропенему вербактаму та іміпенему релабактаму (табл. 7.12).

Таблиця 7.12

**Кумулятивна антибіотикограма грамнегативних ізолятів. за 2019-2023 рр.**

n	S																		
	Ампіцилін	Піперацилін	Піперацилін газ.	Цефепім	Цефотаксим	Цефтазидим	Цефтазидим ав.	Доріпенем	Іміпенем	Іміпенем рел.	Меропенем	Меропенем вер.	Азтреонам	Ципрофлоксацин	Левовфлоксацин	Моксіфлоксацин	Амікацин	Гентаміцин	Тобраміцин
100	7	16	19	18	11	17	14	11	29	28	34	29	13	20	25	12	50	40	19

Примітка: S – чутливий; n – загальна кількість.

Це дало можливість сформувати загальний порядок застосування антимікробних препаратів при емпіричному лікуванні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, спричинених грамнегативними бактеріями: (група А) амікацин/гентаміцин→ (група W) меропенем/іміпенем→ (група R) меропенем вербактам/іміпенем релабактам.

**Висновок.** В результаті дослідження встановлено наступний порядок застосування антисептиків для місцевої антимікробної терапії ран при лікуванні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД за спаданням їх протимікробної активності: ДКМ→МРМС→ХГ. Поряд з цим, для знеболання при хірургічному лікуванні ІЗЗ

м'яких тканин ЩЛД, викликаних грампозитивними збудниками, варто застосовувати МА відповідно до їх протимікробної активності: артикаїн→лідокаїн→мепівакаїн. При цьому, даний порядок МА за спаданням активності щодо грамнегативних збудників дещо відрізнявся: лідокаїн→артикаїн→мепівакаїн. Виявлено, що проти збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД усі досліджувані антисептики проявляли адитивний протимікробний ефект з артикаїном, за виключенням ХГ щодо *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., що варто враховувати на етапі вибору препарату для знеболення та антисептичної обробки рани.

Враховуючи розподіл антибіотиків згідно класифікації AWaRe, можна означити наступний порядок препаратів для емпіричного лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, спричинених грампозитивними мікроорганізмами,: гентаміцин/кліндаміцин/бензилпеніцилін (група А) → ванкоміцин/норфлоксацин/азитроміцин/моксифлоксацин/кларитроміцин/еритроміцин/цефоксицин (група W). Поряд з цим, для грамнегативних бактерій встановлено такий загальний порядок застосування антимікробних препаратів при емпіричному лікуванні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД,: (група А) амікацин/гентаміцин→ (група W) меропенем/іміпенем→ (група R) меропенем вербактам/іміпенем релабактам.

Результати власних досліджень, що висвітлені у даному розділі, увійшли до наукових публікацій:

1. Faustova, M., Nazarchuk, O., Bereza, Y., Mykytenko, V., Sorokoumova, L., & Loban, G. (2025). Procedure for prescribing antibiotics for soft tissue infections of the maxillofacial region caused by gram-negative bacteria. *The Medical and Ecological Problems*, 29(3), 43-48. <https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.3.06>

2. Фаустова, М. О. (2025). Мікробіологічна лабораторія в програмі антимікробного адміністрування всесвітньої організації охорони здоров'я. *Перспективи та інновації науки (Серія Педагогіка, Серія Психологія, Серія Медицина), 1*, 2532-2541.

3. Фаустова, М. (2025). Роль кумулятивних антибіотикограм у практиці щелепно-лицевого хірурга на прикладі грампозитивних збудників інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації. У *Актуальні питання хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, присвячена пам'яті М. Б. Фабриканта* (с. 67-68). Полтава: ПДМУ.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, зокрема флегмони та абсцеси, є однією з найбільш складних і небезпечних патологій у щелепно-лицевій хірургії та стоматології в цілому [331, 332]. Їх актуальність визначається не лише високою частотою розвитку, але й особливостями анатомічної будови цієї ділянки, що створюють сприятливі умови для швидкого поширення інфекційного процесу. Розвинена мережа клітковинних просторів, багате кровопостачання та близькість до дихальних шляхів, великих судин і головного мозку зумовлюють можливість стрімкої дисемінації інфекції, розвитку флегмони орбіти, медіастиніту, тромбозу кавернозного синуса, сепсису та інших загрозливих ускладнень [5, 10, 333 - 335].

Пусковим механізмом розвитку флегмон і абсцесів є вогнище гострої чи хронічної інфекції ротової порожнини чи ЩЛД, найчастіше одонтогенного походження, яка поширюється у підлеглі тканини. За даними літератури частота розвитку ІЗЗ м'яких тканин, пов'язаних з причинним зубом, переважає 54 % [34, 35]. Аналізуючи структуру захворюваності на ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД пацієнтів, які прийняли участь у даному дослідженні, встановлена подібна тенденція превалювання нозологій одонтогенної природи (66,7 %).

За даними літератури мікробіота ротової порожнини включає чи не найбільшу мікробну різноманітність, яка налічує близько 1000 видів мікроорганізмів, в тому числі тих, що не культивуються, переважна більшість з яких може слугувати джерелом інфекцій ЩЛД, особливо одонтогенної природи [37, 336 - 338]. Саме тому, досить закономірно наукові публікації щодо мікробного спектру ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД як вітчизняних, так і закордонних авторів, вказують на полімікробний характер процесу та значну гетерогенність бактеріальних агентів у вогнищі інфекції. Проте, варто зауважити, що на сьогодні не існує єдиної думки щодо домінування збудників певних родів у розвитку флегмон та абсцесів ЩЛД. Відповідні дані у джерелах літератури варіюють

залежно від особливостей перебігу інфекційно-запальних процесів, стану локального імунітету макроорганізму, а також методів та можливостей мікробіологічної діагностики [29, 73, 336 - 339]. Дані, отримані нами, щодо превалювання грампозитивних коків в складі мікробіоти ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД узгоджуються численними результатами наукових досліджень останніх років [30, 337, 338, 340 - 343]. Більше того, навіть з активним впровадженням молекулярно генетичних методів ідентифікації збудників у рутинну клінічну практику, що призвело до зміщення акценту в бік ролі анаеробних бактерій у розвитку ІЗЗ ЩЛД, більшість авторів не можуть не зважати на частоту виділення понад 20 % представників таких родин як *Staphylococcus* та *Streptococcus* [73, 341, 342, 344]. *S. aureus* визнаний серед лідерів збудників поверхневих та глибоких інфекційних уражень м'яких тканин, який за рахунок виділення потужного арсеналу токсинів та ферментів сприяє руйнуванню нейтрофілів, масивному тканинному пошкодженню і, як наслідок, утворенню гнійного ексудату [345]. Крім того, ключовим у розвитку стафілококових абсцесів, в тому числі ЩЛД, є здатність збудника виділяти коагулазу, яка шляхом активація протромбіну сприяє утворенню фібрину, локально обмежуючи вогнище інфекції [346, 347]. Тому досить закономірними виявилися результати наших досліджень щодо достовірно рівної частоти залученості *S. aureus* до розвитку неодонтогенних ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД та одонтогенних абсцесів. Поряд з цим, штами золотистого стафілокока на 12 % частіше спричиняли одонтогенні флегмони порівняно з абсцесами, що імовірно можна пояснити особливостями мікробіоти інфекційних процесів такого генезу. Адже, одонтогенні інфекції зазвичай є полімікробними, де бактеріальні представники інших родин виділяють протеази, не даючи утворитися чи руйнуючи фібринову капсулу, тим самим створюючи умови для поширення гною [348, 349]. Крім того, нами встановлене достовірно вищу частоту розвитку одонтогенних ІЗЗ м'яких тканин за участі *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. та *Kocuria* spp. на 7,5 - 15 %, порівняно з такими неодонтогенної природи. Представники даних родин входять до складу

нормобіоти ротової порожнини і деякі з них асоційовані з розвитком карієсу та його ускладнень [350 – 355]. Враховуючи той факт, що одонтогенні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД розвиваються шляхом проникнення мікроорганізмів від причинного зуба у підлеглі тканини, закономірним в таких випадках є частіше виділення карієсогенних ротових штамів бактерій. Поряд з цим, НГНБ не є типовими для ротової порожнини, проте були виділені як збудники неодонтогенних ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Варто зауважити, що такі мікробні профілі в переважній більшості були характерні для пацієнтів з ускладненнями травматичних пошкоджень чи нагноєнь гематом щелепно-лицевої локалізації, що призвели до розвитку флегмон чи абсцесів. В свою чергу, *Acinetobacter* spp. та *Pseudomonas* spp. входять до переліку найбільш небезпечних збудників, пов'язаних з розвитком інфекцій при наданні медичної допомоги та інфекційних ускладнень травм і опіків, що в повній мірі пояснює отримані нами результати [356 - 361].

Лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД потребує комплексного підходу зазвичай із системним застосуванням антибіотикотерапії [362]. Однак, надмірне чи нераціональне призначення хіміотерапевтичних препаратів на сьогоднішній день обернулося глобальною проблемою антибіотикорезистентності, що значно знижує ефективність лікування і нерідко призводить до смерті пацієнтів [363 - 365]. Саме тому важливим етапом дослідження було визначення чутливості домінуючих збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД до антибіотиків з метою виявлення актуальних трендів стійкості до хіміотерапевтичних препаратів та основних резистотипів збудників при даній патології для подальшої розробки стратегії боротьби з антибіотикорезистентністю.

За даними літератури рівень резистентності клінічних ізолятів *S. aureus* до  $\beta$ -лактамів суттєво варіює в межах 25 – 90 %, залежно від локалізації інфекційного процесу та навіть рівня економічного розвитку країни. Як показують результати досліджень у країнах Європи, Америки, Азії та Африки, у країнах, що розвиваються, закономірно реєструють вищі показники резистентності, порівняно

з високорозвиненими країнами [366 - 369]. Наші результати виявлення 24,5 % штамів *S. aureus*, стійких до бензилпеніциліну та цефокситиму, свідчили про поширення механізмів  $\beta$ -лактамної резистентності, зокрема продукції  $\beta$ -лактамаз та імовірної наявності гена *tesA* і корелювали з даними дослідників з Італії, Китаю, Канади [366, 370, 371]. Наявність *tesA* зумовлює синтез зміненого пеніцилінзв'язувального білка PBP2a, що знижує афінність до всіх  $\beta$ -лактамних антибіотиків, включно з пеніцилінами. Крім того, стійкість до цефокситиму є фенотиповим маркером MRSA-штамів, які характеризуються множинною лікарською резистентністю, і за даними літератури знаходиться в середньому на рівні 30-40 % [372 – 377]. Рівень резистентності золотистих стафілококів при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД до аміноглікозидів (47,2–55,7 %) виявився дещо нижчим, порівняно з даними літератури (56 – 84 %), і може бути пов'язаний із продукцією аміноглікозид-модифікуючих ферментів, які інактивують препарат шляхом ацетилювання, фосфорилування або аденілювання [378 - 381]. Нижчий рівень резистентності до ванкоміцину (6,6 %) пов'язаний із тим, що цей глікопептид діє на інший етап синтезу клітинної стінки та рідше піддається ферментативній інактивації. Крім того, для розвитку стійкості до ванкоміцину необхідні складні мутаційні або горизонтальні генетичні зміни, що трапляються порівняно рідко [382]. Крім цього, низька частота резистентності до фторхінолонів (10,4 %) може бути зумовлена обмеженим поширенням мутацій у генах *gyrA* та *parC*, які кодують мішені дії цих препаратів [383, 384].

Клінічні ізоляти коагулазонегативних *Staphylococcus* spp. демонструють високі показники резистентності до  $\beta$ -лактамів (50,0–54,3 %), що узгоджується зі світовими тенденціями зростання частоти метицилін-резистентних CoNS у госпітальному середовищі [373, 385]. Рівень стійкості до  $\beta$ -лактамів пояснюється поширенням гена *tesA*, а також здатністю до біоплівкоутворення, що знижує проникнення антибіотиків [385]. На відміну від *S. aureus*, де резистентність до фторхінолонів становила лише 10,4 %, у коагулазонегативних стафілококів вона

досягає 45,7 %, що може свідчити про накопичення мутацій у генах *gyrA* і *parC* під впливом тривалої антибіотикотерапії [386]. Вищі показники резистентності до кліндаміцину (65,3 % проти 61,3 % *S. aureus*) і тетрацикліну (58,7 % проти 42,5 % *S. aureus*) вказують на активніше поширення *erm*- та *tet*-детермінант серед CoNS [387]. Хоча стійкість до аміноглікозидів у CoNS дещо нижча, ніж у *S. aureus*, вона залишається клінічно значущою через наявність аміноглікозид-модифікуючих ферментів [388]. Загалом результати відображають глобальний тренд зростання ролі коагулазонегативних стафілококів як резервуару антибіотикорезистентності та потребують посиленого мікробіологічного контролю.

Отримані дані свідчать про формування вираженої мультирезистентності серед ентерококів, асоційованих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Високий рівень їх стійкості до гентаміцину (53,7 %) вказує на поширення механізму високорівневої аміноглікозидної резистентності (HLAR), що зумовлений синтезом аміноглікозид-модифікуючих ферментів і нівелює синергічний ефект комбінації з  $\beta$ -лактамами [389, 390]. Резистентність *Enterococcus* spp. до лінезоліду (50,0 %) є особливо тривожною, оскільки цей препарат належить до засобів резерву. Проте розвиток резистентності ентерококів до цього антибіотика останнім часом все частіше описують в наукових публікаціях, пов'язуючи із мутаціями в 23S рРНК або наявністю генів *cfr/optrA* [391 – 393]. Протягом останніх десятиліть епідеміологія ванкоміцинової резистентності *Enterococcus* spp. значно змінилася зі зростаючою тенденцією у багатьох країнах [394]. Частота ванкоміцин-резистентних штамів ентерококів, виділених за умов ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД (35,4 %), свідчить про циркуляцію VRE-фенотипів, що реалізуються через гени *vanA/vanB* та зміну мішені дії глікопептидів [395 - 398]. Нещодавні дослідження Wardal E. та співавторів виявили значне поширення стійкості до лінезоліду та ванкоміцину серед штамів роду *Enterococcus*, які зазвичай були носіями генів *vanA/vanB* [398]. В свою чергу, стійкість до іміпенему та фторхінолонів (норфлуксацин) може бути зумовлена як природною низькою чутливістю ентерококів до карбапенемів, так і мутаціями в

генах ДНК-гірази та топоізомерази IV [399, 400]. Водночас відносно низька резистентність до тигецикліну ( $\leq 15,9\%$ ) узгоджується зі світовими даними про збереження його активності щодо мультирезистентних ентерококів [401, 402]. Так, у дослідженнях Brajerova M. та ін., а також Hassan, R. M. та ін. рівень резистентності *Enterococcus* spp. до тигецикліну був близько 20 % [402, 403].

Результати дослідження свідчать про формування значної мультирезистентності серед клінічних ізолятів *Streptococcus* spp., що є нетипово високою, особливо щодо  $\beta$ -лактамів (61,7 %), які традиційно залишаються препаратами вибору для стрептококових інфекцій. Хоча, Arredondo A. та співавтори встановили, що більше 80 % клінічних штамів стрептококів, виділених при захворюваннях пародонту, володіли стійкістю до  $\beta$ -лактамічних антибіотиків [404]. Такий рівень може бути зумовлений модифікацією пеніцилінзв'язувальних білків та горизонтальним перенесенням генів резистентності [405]. Порівняно нижчий рівень резистентності *Streptococcus* spp., виділених від хворих з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, до ванкоміцину (18,3 %) підтверджує збереження його активності як препарату резерву [406].

Представники роду *Kocuria*, хоча й належать до умовно-патогенної мікробіоти, демонструють клінічно значущий рівень стійкості, особливо до аміноглікозидів (59,4 %), що може бути пов'язано з продукцією модифікуючих ферментів та наявністю мобільних генетичних елементів [407, 408]. Резистентність до  $\beta$ -лактамів і фторхінолонів найімовірніше може вказувати на наявність мутацій у мішенях дії та потенційний селективний тиск антибіотикотерапії [409, 410]. Не дивлячись на те, що *Kocuria* spp. є відносно новим родом мікроорганізмів, резистентність якого до антибіотиків та механізми її формування недостатньо описані в науковій літературі, останнім часом зустрічаються публікації щодо емерджентності представників даного роду. Так, ряд досліджень науковців ПДМУ підтверджують участь *Kocuria* spp. у розвитку інфекційних ускладнень видалення зубів, а також флегмон та абсцесів ЩЛД [30, 337, 411]. А Napolitani M. та співавтори

встановили присутність представників *Kocuria* spp. в складі мікробіоти каріозних порожнин, які проявляли ознаки множинної стійкості до антибіотиків [412]. Відносно низька стійкість до ванкоміцину (28,1 %) узгоджується з його збереженою активністю проти грампозитивних коків.

Аналіз результатів свідчить, що серед грамнегативних збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД найвищий рівень мультирезистентності демонстрували *Acinetobacter* spp., для яких характерна стійкість до карбапенемів (до 61,1 %) і особливо до фторхінолонів (до 72,2 %), що узгоджується зі світовою тенденцією поширення карбапенем-резистентних НГНБ [413, 414]. *Pseudomonas* spp. також характеризуються високою стійкістю до фторхінолонів і аміноглікозидів, однак рівень резистентності до  $\beta$ -лактамів у них дещо нижчий порівняно з представниками роду *Acinetobacter*, що може бути пов'язано з різною частотою продукції метало- $\beta$ -лактамаз та особливостями поринових мутацій [415 - 417].

Ізоляти *Klebsiella* spp., виділені з вогнищ інфекції при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, демонстрували високу стійкість до пеніцилінів, цефалоспоринів і карбапенемів, що ймовірно зумовлено продукцією БЛРС та карбапенемаз (КРС, NDM), проте зберігали відносно кращу чутливість до аміноглікозидів у порівнянні з неферментуючими бактеріями [418 - 420]. Варто відмітити, що від пацієнтів з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД були виділені ізоляти роду *Sphingomonas*, дані щодо біологічних властивостей яких лише нещодавно почали з'являтися у наукових базах. Проте, системний аналіз, проведений групою дослідників на чолі з El Beaino, M., засвідчив роль представників цього роду у розвитку низки патологічних процесів, включаючи інфекції м'яких тканин [421]. На відміну від інших грамнегативних бактерій, для *Sphingomonas* spp. була характерною менш виражена резистентністю до усіх класів хіміотерапевтичних препаратів, що може свідчити про нижчий селективний тиск та менший рівень клінічної адаптації. Загалом порівняння показує, що НГНБ (*Acinetobacter*, *Pseudomonas*) мають більш

агресивний профіль мультирезистентності, ніж ентеробактерії та умовно-патогенні представники інших родів.

Зважаючи на розширення можливостей мікробіологічної діагностики останнім часом і, відповідно, збільшенням переліку патогенних та умовно патогенних видів бактерій, важливим з точки зору епідеміології є біотипування штамів, яке полягає у їх диференціюванні на основі окремих біологічних властивостей в межах виду [422 - 424]. Стрімкий розвиток АМР диктує необхідність типування клінічно значимих штамів бактеріальних агентів за їх фенотиповими чи генотиповими профілями стійкості до антибіотиків, виділяючи, так звані, резистотипи [425, 426]. Аналізуючи результати, отримані в ході дослідження, встановлено, що в межах бактеріальних родин та видів, які домінують за умов ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, персистують від одного (*Sphingomonas* spp.) до п'яти (*S. aureus*) різних фенотипових резистотипів. За даними літератури одним із найбільш клінічно значимих резистотипів *P. aeruginosa* є карбапенемрезистентні-цефалоспоринчутливі (Car-R/Ceph-S) штами, які найчастіше виділяли (22,7 %) як окремий резистотип збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД [427]. Крім вище вказаного, нами був встановлений у 13,6 % випадків інший резистотип *P. aeruginosa* зі стійкістю до пеніцилінів, цефалоспоринів, фторхінолонів та аміноглікозидів, який раніше був виявлений серед мультирезистентних псевдомонад угорськими та італійськими вченими [428]. Варто зауважити, що у літературних даних при вентилятор-асоційованих паневмоніях зустрічаються десять резистотипів *Klebsiella* spp., два з яких були визначені нами у складі мікробіоти ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД [429]. Отримані результати свідчать про значну фенотипову різноманітність антибіотикорезистентності серед мікроорганізмів, що домінують при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Виявлення різних резистотипів підтверджує складність мікробного спектра і тенденцію до формування мультирезистентності. Водночас подібність виявлених резистотипів до тих, що описані у дослідженнях інших країн, свідчить про певну географічну дистрибуцію та циркуляцію

антибіотикорезистентних штамів у різних регіонах. Це підкреслює необхідність постійного регіонального мікробіологічного моніторингу та раціонального підбору антибактеріальної терапії з урахуванням локальних і глобальних особливостей поширення АМР.

На основі отриманих результатів чутливості домінуючих збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД нами було проведене математичне прогнозування їх рівня резистентності на наступні п'ять років як важливий інструмент стратегічного управління антимікробною терапією та епідеміологічною безпекою. Адже, воно дозволяє завчасно оцінити ризик зростання резистентності до конкретних груп антибіотиків, скоригувати емпіричні схеми лікування до того, як частота неефективної терапії стане клінічно значущою, та оптимізувати антимікробну політику закладу (antimicrobial stewardship): обмежити використання препаратів, до яких очікується швидке формування стійкості, та зберегти ефективність засобів резерву. Крім того, прогнозні дані є підґрунтям для наукового обґрунтування локальних клінічних протоколів, адаптованих до регіонального мікробного пейзажу [430 – 433].

Аналіз генотипових характеристик резистому МРТ ізолятів свідчив про значне поширення генів антибіотикорезистентності, що відповідає сучасним світовим тенденціям формування мультирезистентності серед клінічно значущих  $\zeta$ бактеріальних патогенів [434 - 438]. У метицилінрезистентних штамів *S. aureus* домінували гени резистентності до  $\beta$ -лактамів (*blaI\_of\_Z*, *blaPC1*, *blaZ*), що узгоджується з відомими механізмами  $\beta$ -лактамазної і регуляторної детермінації стійкості до пеніцилінів та споріднених антибіотиків [439, 440]. Виявлення генів *tet(38)* та *fosB* також свідчить про наявність додаткових механізмів адаптації, зокрема ефлюкс-опосередкованої резистентності до тетрациклінів та ферментативної інактивації фосфоміцину, що є характерним для стафілококів, які циркулюють у клінічних популяціях у різних регіонах світу [441 - 444].

Резистом представників роду *Enterococcus* характеризувався переважанням генів стійкості до аміноглікозидів (*ant(6)-Ia*, *aph(3')-IIIa*), макролідів (*aacA-ENT1*, *erm(B)*, *erm(T)*, *msr(C)*), тетрациклінів (*tet(L)*, *tet(M)*) та лінкозамідів (*lsa(A)*). Така структура резистому відповідає глобальним тенденціям поширення мобільних генетичних елементів, зокрема плазмід та транспозонів, які забезпечують горизонтальний перенос детермінант резистентності між ентерококами та іншими грам-позитивними бактеріями [445, 446]. Особливої уваги заслуговує наявність генів родини *erm*, що забезпечують метилювання 23S рРНК і, відповідно, формування фенотипу макролід-лінкозамід-стрептограмін В (MLS<sub>B</sub>) - резистентності [447, 448].

Найбільш різноманітний резистом був характерний для грамнегативних бактерій, у яких виявлено 59 генів антибіотикорезистентності. Домінування генів стійкості до аміноглікозидів (*aac(6')-Ib'*, *aadA1*, *ant(3'')-IIa*, *aph(3'')-Ib*, *aph(3')-VIa*, *aph(6)-Id*, *armA*) відображає поширення ферментів модифікації аміноглікозидів, а також 16S-рРНК-метилтрансфераз, що забезпечують високий рівень резистентності до препаратів цієї групи [417, 449, 450]. Наявність β-лактамазних генів (*blaIMP-1*, *blaOXA-10*, *blaOXA-395*, *blaOXA-488*, *blaPDC-12*) свідчить про циркуляцію як метало-β-лактамаз, так і оксациліназ та AmpC-подібних ферментів, які відіграють ключову роль у формуванні резистентності до карбапенемів та цефалоспоринів [451 – 454]. Крім того, виявлення генів *catA1*, *mph(E)*, *msr(E)* та *sul1/sul2* підтверджує наявність механізмів ферментативної інактивації антибіотиків, активного ефлюксу та альтернативних метаболічних шляхів, що забезпечують стійкість до хлорамфеніколу, макролідів та сульфаніламідів [455, 456]. Встановлена структура резистому відображає сучасні глобальні тенденції поширення генетичних детермінант антибіотикорезистентності, які реалізуються через різні молекулярні механізми — ферментативну інактивацію антибіотиків, модифікацію мішеней дії препаратів, активний ефлюкс та горизонтальний перенос генів.

Сукупність цих факторів сприяє формуванню мультирезистентних популяцій бактерій і ускладнює вибір ефективної антимікробної терапії.

Порівняльний аналіз фенотипової та генотипової множинної резистентності збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД щодо досліджуваних антисептиків показав загалом подібні тенденції їх чутливості, проте з певними відмінностями між окремими таксономічними групами бактерій. У більшості випадків наявність генів антибіотикорезистентності не супроводжувалася істотним зниженням чутливості до антисептичних препаратів, не дивлячись на той факт, що механізми формування резистентності до антибіотиків і біоцидів є подібними [457]. Зокрема, для грампозитивних коків (*S. aureus*, *Enterococcus* spp.) показники чутливості генотипово МРТ штамів практично не відрізнялися від ізолятів з фенотиповими ознаками множинної стійкості. В обох групах найвищу антимікробну активність проявляв ДКМ, що підтверджувалося достовірно нижчими значеннями МІК та МБцК порівняно з ХГ та МРМС. Це може свідчити про відсутність прямого зв'язку між генами антибіотикорезистентності та механізмами стійкості до антисептиків у грампозитивних бактерій, де основною мішенню біоцидів є клітинна мембрана та білкові структури.

Для грамнегативних бактерій виявлено певні відмінності між фенотипово та генотипово МРТ ізолятами. Так, генотипово МРТ *Pseudomonas* spp. та *Acinetobacter* spp. демонстрували нижчі значення МІК і МБцК антисептиків у порівнянні з фенотипово резистентними штамми, що може вказувати на більшу роль адаптаційних механізмів (ефлюксні системи, зміни проникності клітинної оболонки, біоплівкоутворення) у формуванні фенотипової толерантності до біоцидів [458, 459]. У цих групах бактерій ДКМ також характеризувався найвищою антимікробною активністю. У цілому отримані результати узгоджуються з сучасними світовими даними, згідно з якими резистентність до антибіотиків та антисептиків лише частково перетинається і не завжди залежить від складу резистому збудників [460].

Аналіз результатів кореляційного дослідження показав, що між чутливістю до антисептиків та кількістю генів антибіотикорезистентності у резистомах більшості досліджуваних бактерій не встановлено достовірної залежності. Зокрема, для генотипово МРТ штамів *S. aureus*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. та *Klebsiella* spp. кількість детермінант антибіотикорезистентності не впливала на рівень їх чутливості до досліджуваних антисептиків. Це свідчить про те, що генетично детерміновані механізми стійкості до антибіотиків не завжди зумовлюють формування перехресної резистентності до біоцидів. Водночас для представників роду *Enterococcus* встановлено помірний та сильний обернені кореляційні зв'язки між МБцК антисептиків ДКМ і ХГ та складом їх резистомів. Така залежність може свідчити про складні взаємозв'язки між генетичними детермінантами резистентності та структурно-функціональними особливостями клітинної оболонки ентерококів, що впливають на проникнення або дію антисептичних сполук [461].

На відміну від генотипових характеристик, фенотипові ознаки множинної резистентності демонстрували значно тісніший зв'язок з рівнем чутливості до антисептиків. Для грампозитивних коків виявлено достовірні середні та сильні кореляційні залежності між показниками МІК і МБцК усіх досліджуваних антисептиків та фенотиповими проявами резистентності ( $p < 0,0001$ ). Це може свідчити про те, що саме фенотипові адаптаційні механізми, такі як зміни проникності клітинної стінки, активація ефлюкських систем або здатність до утворення біоплівки, відіграють ключову роль у формуванні толерантності до біоцидів [160, 462]. Подібні тенденції спостерігалися і серед грамнегативних бактерій. Для МРТ штамів *Acinetobacter* spp. встановлено достовірні помірні кореляційні зв'язки між фенотиповою резистентністю та МІК антисептиків ХГ і МРМС, а також більш тісний зв'язок із МІК ДКМ. Крім того, МБцК ДКМ та МРМС демонстрували помірну залежність від фенотипових характеристик стійкості цих бактерій. Для *Pseudomonas* spp. та *Klebsiella* spp. встановлено достовірний сильний

кореляційний зв'язок між МІК усіх досліджуваних антисептиків та фенотиповими ознаками множинної резистентності ( $p < 0,05$ ). При цьому лише МБЦК ДКМ перебувала у тісній залежності від фенотипових характеристик резистентності *Pseudomonas* spp.

Таким чином, отримані результати свідчать, що чутливість МРТ бактерій до антисептиків у більшій мірі визначається фенотиповими адаптаційними механізмами, ніж кількістю генів антибіотикорезистентності у їх резистомах.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що МА проявляють виражені, але різні за інтенсивністю протимікробні властивості щодо МРТ клінічних ізолятів збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Загалом встановлено, що протимікробна активність препаратів значною мірою залежить як від їх хімічної структури, так і від біологічних особливостей мікроорганізмів.

Для грампозитивних коків (*S. aureus*, CONS, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Kocuria* spp.) характерним було переважання протимікробної активності артикаїну. Вища активність артикаїну може бути зумовлена його хімічною структурою: на відміну від інших амідних анестетиків, він містить тіофенове кільце та додаткову естерну групу, що підвищує його ліпофільність і здатність проникати крізь бактеріальні мембрани. Унаслідок цього порушується цілісність цитоплазматичної мембрани, змінюється іонний баланс та пригнічується клітинний метаболізм [463]. Важливо, що отримані результати не залежали від концентрації адреналіну, що свідчить про власний протимікробний ефект анестетика, а не судинозвужувального компонента. Для *Streptococcus* spp. показники МІК артикаїну та лідокаїну перебували майже на однаковому рівні, проте обидва препарати значно перевищували протимікробну ефективність мепівакаїну. Аналогічна тенденція спостерігалась і для *Kocuria* spp., де мепівакаїн демонстрував найвищі значення МІК, що свідчить про його найнижчу антибактеріальну активність. Це може пояснюватися меншою ліпофільністю молекули мепівакаїну та, відповідно, меншою здатністю взаємодіяти з

фосфоліпідними компонентами клітинної мембрани бактерій [464]. Варто зауважити, що попередні дослідження проведені у Данії засвідчили подібну тенденцію нижчої протимікробної активності мепівакаїну щодо переважної більшості збудників [465].

Для грамнегативних бактерій спостерігалися інші закономірності. Так, для представників роду *Pseudomonas* найвищу антимікробну активність проявляв лідокаїн, значення МІК якого були достовірно нижчими порівняно з мепівакаїном. Подібна тенденція спостерігалася і для *Acinetobacter* spp., де лідокаїн продемонстрував найбільшу ефективність серед досліджуваних препаратів. Ймовірно, це пов'язано з особливостями взаємодії лідокаїну з ліпополісахаридним шаром зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, що може призводити до підвищення проникності клітинної оболонки та порушення функціонування мембранних білків. Щодо *Klebsiella* spp. встановлено, що лідокаїн також проявляв найвищу протимікробну активність, тоді як мепівакаїн демонстрував найнижчу ефективність. Це може бути зумовлено наявністю капсульного полісахаридного шару у клебсієл, який ускладнює проникнення деяких хімічних сполук у клітину, а також загальною високою бар'єрною функцією їх клітинної оболонки. Проте, дані механізми потребують подальшого ретельного дослідження.

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок, що протимікробна активність місцевих анестетиків залежить від поєднання двох основних факторів: фізико-хімічних властивостей препарату (ліпофільність, молекулярна структура, здатність до взаємодії з мембранами) та структурно-функціональних особливостей клітинної оболонки бактерій. При цьому артикаїн проявляє найбільш виражену активність щодо грампозитивних коків, тоді як лідокаїн є більш ефективним щодо більшості грамнегативних мультирезистентних бактерій. Отримані дані підтверджують потенційне значення місцевих анестетиків як додаткового чинника антимікробної дії у клінічній практиці, особливо при лікуванні інфекційно-запальних процесів у стоматології.

За результатами дослідження встановлено, що поєднане застосування антисептиків із МА може суттєво модифікувати їх протимікробну активність щодо МРТ збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Встановлені закономірності свідчать переважно про адитивний характер взаємодії препаратів, що узгоджується з сучасними уявленнями про мембранотропний механізм дії як антисептиків, так і місцевих анестетиків [466 – 468].

Для грампозитивних коків поєднання ХГ з артикаїном достовірно знижувало МІК антисептика у 1,6–2,0 рази щодо більшості досліджуваних штамів, окрім *Kocuria* spp. Значення ФПК, що не перевищували 1, підтверджували адитивний характер взаємодії препаратів. Такий ефект може пояснюватися здатністю артикаїну підвищувати проникність цитоплазматичної мембрани клітини, що полегшує проникнення катіонної молекули хлоргексидину до клітинних структур. Унаслідок цього посилюється дестабілізація клітинної мембрани, денатурація білків та порушення метаболічних процесів бактерій [469]. Водночас поєднання ХГ з лідокаїном достовірно підвищувало активність антисептика лише щодо *Enterococcus* spp., що може бути пов'язано з більшою стійкістю ентерококів до біоцидів та необхідністю додаткового порушення бар'єрної функції їх клітинної оболонки.

Подібна тенденція спостерігалась і для інших антисептиків. Зокрема, присутність суббактеріостатичних концентрацій артикаїну сприяла достовірному зниженню МІК ДКМ щодо всіх досліджуваних МРТ грампозитивних коків у 1,4–1,7 рази. Також встановлено адитивну взаємодію ДКМ з лідокаїном щодо CONS та *Streptococcus* spp., а з мепівакаїном — щодо *Enterococcus* spp. Подібні результати свідчать, що МА можуть виступати як допоміжні мембраноактивні агенти, які підвищують доступність антисептиків до внутрішньоклітинних мішеней. Для МРМС аналогічний ефект спостерігався лише у поєднанні з артикаїном, що зумовлювало зниження МІК антисептика щодо більшості грампозитивних коків. Винятком були *S. aureus* та *Kocuria* spp., що може бути пов'язано з особливостями

структури їх клітинної стінки або специфічними механізмами адаптації до мембранотропних сполук.

Для грамнегативних бактерій виявлено дещо інші закономірності. Поєднання ХГ з місцевими анестетиками не впливало на його протимікробну активність щодо *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. та *Klebsiella* spp., а значення ФПК свідчили про індиферентний характер взаємодії. Ймовірно, це пов'язано з наявністю зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, багатой на ліпополісахариди, яка значно обмежує проникнення як антисептиків, так і анестетиків і знижує можливість їх взаємного потенціювання [470]. Водночас для інших МА спостерігався адитивний ефект. Зокрема, суббактеріостатичні концентрації мепівакаїну та артикаїну сприяли достовірному зниженню МІК ДКМ щодо МРТ *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. та *Klebsiella* spp. у 1,6–1,8 рази. Аналогічно, протимікробна активність МРМС значимо підвищувалася у поєднанні з артикаїном щодо клебсієл та з артикаїном і мепівакаїном щодо ацінетобактерій. У цих випадках ФПК також підтверджував адитивну дію препаратів.

Отримані результати можна пояснити тим, що МА імовірно здатні змінювати фізико-хімічні властивості бактеріальних мембран, підвищуючи їх проникність для антисептичних сполук. Крім того, вони можуть порушувати електрохімічний потенціал мембрани та функціонування мембранних білків, що додатково посилює бактерицидний ефект біоцидів [469, 470]. Таким чином, поєднання антисептиків з місцевими анестетиками демонструє переважно адитивний протимікробний ефект, що може мати важливе практичне значення для підвищення ефективності профілактики та лікування інфекційно-запальних процесів, зумовлених МРТ бактеріями.

Узагальнення отриманих результатів дозволяє обґрунтувати сучасну стратегію боротьби з антибіотикорезистентними збудниками ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, яка повинна відповідати принципам глобальної протидії АМР,

сформульованим ВООЗ та реалізовуватися в межах підходу до практичного протимікробного адміністрування (Antimicrobial Stewardship) [15, 24, 471].

На основі отриманих результатів дослідження та з урахуванням глобальних рекомендацій щодо стримування антимікробної резистентності доцільно сформулювати комплексну стратегію боротьби з резистентними збудниками ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД. Така стратегія повинна поєднувати принципи локального контролю інфекції, раціонального використання антибіотиків та оптимального підбору супровідної терапії відповідно до підходів ВООЗ та класифікації антибактеріальних препаратів AWaRe [471, 472].

### 1. Пріоритет локального контролю інфекції

Першим етапом стратегії повинно бути ефективне зниження бактеріального навантаження у вогнищі інфекції за допомогою місцевих антисептичних засобів. Отримані результати показали, що за рівнем протимікробної активності щодо збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД антисептики розташовуються у такій послідовності: ДКМ → МРМС → ХГ.

Використання більш активних антисептиків на етапі первинної хірургічної обробки рани дозволяє швидше зменшити мікробне навантаження, що знижує потребу у системному застосуванні антибіотиків і відповідає принципам антимікробної раціональності.

### 2. Раціональний вибір МА з урахуванням їх антимікробних властивостей

Встановлено, що МА мають власну протимікробну активність і можуть потенціювати дію антисептиків. Зокрема, для грампозитивних збудників ефективність місцевих анестетиків зменшується у такій послідовності: артикаїн → лідокаїн → мепівакаїн. Для грамнегативних бактерій порядок дещо інший: лідокаїн → артикаїн → мепівакаїн.

Більшість досліджуваних антисептиків демонструє адитивний протимікробний ефект з артикаїном, що супроводжується зниженням МІК антисептичних препаратів. Це має важливе практичне значення, оскільки дозволяє

підвищити ефективність локальної антимікробної терапії без збільшення доз препаратів. Винятком є комбінація ХГ з артикаїном щодо *Acinetobacter* spp. та *Pseudomonas* spp., де адитивний ефект не спостерігався. Отже, під час вибору анестетика та антисептика доцільно враховувати ймовірну етіологію інфекції.

### 3. Раціональна антибіотикотерапія відповідно до класифікації AWaRe

Системна антибіотикотерапія повинна застосовуватися за принципами раціонального використання антибіотиків із пріоритетом препаратів групи Access, що мають нижчий ризик формування резистентності. Для емпіричного лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, спричинених грампозитивними бактеріями, доцільним є наступний порядок застосування антибіотиків: Access гентаміцин / кліндаміцин / бензилпеніцилін; Watch ванкомицин / норфлоксацин / азитроміцин / моксіфлоксацин / кларитроміцин / еритроміцин / цефоксицин.

Для грамнегативних збудників рекомендовано наступну послідовність: Access: амікацин / гентаміцин; Watch: меропенем / іміпенем; Reserve: меропенем-ваборбактам / іміпенем-релебактам.

Такий підхід відповідає рекомендаціям глобальних програм боротьби з антимікробною резистентністю, оскільки передбачає застосування препаратів резерву лише у випадках неефективності стандартної терапії або підтверженої мультирезистентності збудника.

### 4. Інтегрований підхід до стримування антимікробної резистентності

Ефективна боротьба з резистентними збудниками ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД повинна базуватися на поєднанні кількох ключових компонентів:

- ефективна хірургічна санація інфекційного вогнища;
- пріоритетне застосування високоактивних антисептиків для локального контролю інфекції;
- раціональний вибір місцевих анестетиків з урахуванням їх антимікробних властивостей;

- використання адитивних комбінацій антисептиків і місцевих анестетиків;
- поетапна антибіотикотерапія відповідно до класифікації AWaRe;
- мікробіологічний моніторинг та корекція лікування за результатами тестування чутливості.

Таким чином, запропонована стратегія дозволяє одночасно підвищити ефективність лікування інфекційно-запальних процесів та зменшити селекційний тиск антибіотиків, що є ключовим елементом глобальної політики стримування антимікробної резистентності.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення й нове експериментальне наукове обґрунтування вирішення актуальної наукової проблеми – підвищення ефективності профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканини щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників шляхом мікробіологічного обґрунтування нової стратегії застосування протимікробних засобів.

1. Мікробіота, асоційована з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, характеризується рядом особливостей видового та кількісного складу і представлена умовно-патогенними та патогенними коками, переважно представниками нормобіоти ротової порожнини, а також НГНБ. Провідну роль відіграють грампозитивні коки родів *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* і *Kocuria*. При одонтогенних ІЗЗ *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. та *Kocuria* spp. виявляють достовірно частіше – на 14,6 %, 7,5 % та 10,9 % відповідно, проти інфекцій неодонтогенного походження, причому їх частота є вищою при одонтогенних флегмонах, ніж при абсцесах. Натомість *Acinetobacter* spp. і *Pseudomonas* spp. притаманні лише для неодонтогенних ІЗЗ, де при флегмонах їх частота появи перевищує такі показники при абсцесах на 29,7 % та 12,2 % відповідно ( $p=0,01$ ).

Загальний рівень мікробного навантаження у вогнищі інфекції при одонтогенних ІЗЗ ( $8,43 \pm 0,71$  lg КУО/мл) у 1,3 рази перевищує відповідний показник при інфекціях неодонтогенного генезу ( $6,35 \pm 0,43$  lg КУО/мл,  $p < 0,05$ ).

2. Ізоляти збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД характеризуються високим рівнем антибіотикорезистентності до більшості досліджуваних препаратів. Серед *S. aureus* 24,5 % штамів стійкі до бензилпеніциліну та цефокситиму, а також демонструють значну резистентність до аміноглікозидів (47,2–55,7 %),

кліндаміцину (61,3 %) і тетрацикліну (42,5 %), при найнижчій стійкості до ванкоміцину (6,6 %) та фторхінолонів (10,4 %).

CONS, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. та *Kocuria* spp. також проявляють високу резистентність до  $\beta$ -лактамів, аміноглікозидів і фторхінолонів, зокрема для *Streptococcus* spp. вона становила 61,7 % до  $\beta$ -лактамів та 71,7 % до фторхінолонів, а для *Enterococcus* spp. — 53,7 % до гентаміцину і 50,0 % до лінезоліду.

Серед грамнегативних бактерій найвищі показники резистентності спостерігаються у *Acinetobacter* spp. (55,6–61,1 % до карбапенемів; 64,8–72,2 % до фторхінолонів) та *Pseudomonas* spp. (54,5–59,1 % до фторхінолонів; 36,4–54,6 % до  $\beta$ -лактамів). *Klebsiella* spp. характеризуються високою стійкістю до пеніцилінів (50,0–70,8 %), цефалоспоринів (33,3–50,0 %) і карбапенемів (37,5–54,2 %), тоді як у *Sphingomonas* spp. найчастіше резистентні до фторхінолонів (46,7 %).

Прогноз за методом експоненційного згладжування свідчить про можливе зростання резистентності *S. aureus* упродовж наступних 5 років до пеніцилінів (+18,0 %), фторхінолонів (+20,0 %), макролідів (+35,0 %), гентаміцину (+33,3 %) та ванкоміцину (+16,7 %). Математичне прогнозування також показує ймовірне підвищення резистентності *Enterococcus* spp. до ампіциліну (+35,7 %), фторхінолонів (+17,7 %), карбапенемів та аміноглікозидів (+3,3–3,8 %). Для *Streptococcus* spp. очікується зростання  $\beta$ -лактамної резистентності на 10,2 %, до фторхінолонів – на 26,3 %, до кліндаміцину – на 20,2 % протягом наступних 5 років.

3. Серед збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД виділено ключові фенотипові резистотипи. *S. aureus* представлені п'ятьма резистотипами, найпоширеніші з яких демонструють стійкість до цефалоспоринів та аміноглікозидів (12,3 %) або до макролідів, тетрациклінів і лінкозамідів (12,3 %). CONS мають три резистотипи, з яких провідний свідчить на резистентність до  $\beta$ -лактамів і фторхінолонів (13,0 %). Серед чотирьох резистотипів *Enterococcus* spp., найбільш поширений – до ванкоміцину та лінезоліду (20,7 %). *Streptococcus* spp. мають два резистотипи,

включно з мультирезистентним до  $\beta$ -лактамів, фторхінолонів, аміноглікозидів і лінкозамідів (28,3 %). *Kocuria* spp. представлені двома резистотипами, найбільш частий – до пеніцилінів, цефалоспоринів і фторхінолонів (21,9 %). Найпоширеніший з чотирьох резистотипів *Acinetobacter* spp. засвідчує стійкість до карбапенемів і фторхінолонів (27,8 %). Клінічні штами *Pseudomonas* spp. представлені двома резистотипами, найбільш поширений – до карбапенемів і аміноглікозидів (22,7 %). Преставники *Klebsiella* spp. мають два резистотипи, найбільш частий – до карбапенемів, монобактамів і аміноглікозидів (20,8 %). Умовно-патогенні *Sphingomonas* spp. представлені одним резистотипом, який характеризує їх стійкість до пеніцилінів, цефепіму та фторхінолонів (26,7 %).

4. Антисептичний засіб ДКМ володів найвищою антимікробною ефективністю щодо фенотипово МРТ штамів *S. aureus*, CONS, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. та *Kocuria* spp., адже його МІК та МБцК були в 2-4 рази достовірно нижчими, у порівнянні з МІК та МБцК ХГ та МРМС ( $p < 0,0005$ ). Протимікробна дія ДКМ та МРМС на клінічні штами *Pseudomonas* spp., які проявляли фенотипові ознаки множинної стійкості до антибіотиків, характеризується майже однаковими бактеріостатичними і бактерицидними властивостями та водночас майже вчетверо проявляють вищу бактеріостатичну та майже втричі вищу бактерицидну антипсевдомонадну дію, ніж ХГ ( $p < 0,0001$ ). Бактріостатична та бактерицидна дії ДКМ на фенотипово стійкі *Acinetobacter* spp. та *Klebsiella* spp. у 1,5 – 3,7 рази перевершувала ХГ та МРМС.

5. Генотипово МРТ штами золотистого стафілококу є носіями 5 різних видів генів резистентності, домінуючими серед яких гени резистентності до  $\beta$ -лактамів [*blaI\_of\_Z*, *blaPC1*, *blaZ*], тетрацикліну [*tet(38)*] та фосфоміцину [*fosB*]. Резистом представників роду *Enterococcus* представлений в переважній більшості генами, які відповідають за стійкість до аміноглікозидів [*ant(6)-Ia*, *aph(3')-IIIa*], макролідів [*aacA-ENT1*, *erm(B)*, *erm(T)*, *msr(C)*], тетрациклінів [*tet(L)*, *tet(M)*] та лінкозамідів [*lsa(A)*]. У резистомах грамнегативних бактерій виявили 59 різних генів, що

детермінують стійкість до антибіотиків. Найчисленнішими серед них – гени резистентності до аміноглікозидів [*aac(6')-Ib'*, *aadA1*, *ant(3'')-IIa*, *aph(3'')-Ib*, *aph(3')-VIa*, *aph(6)-Id*, *armA*], β-лактамів [*blaIMP-1*, *blaOXA-10*, *blaOXA-395*, *blaOXA-488*, *blaPDC-12*], хлорамфеніколу [*catA1*], макролідів [*mph(E)*, *msr(E)*] та сульфаніламідів [*sul1*, *sul2*].

6. Чутливість генотипово МРТ грампозитивних коків (*S. aureus*, *Enterococcus* spp.) до антисептиків не відрізнялася від чутливості золотистих стафілококів та ентерококів з фенотиповими ознаками множинної стійкості. МБцК ХГ для штамів *S. aureus* достовірно перевищувала МБцК ДКМ та МБцК МРМС у 4,2 та 1,5 рази відповідно ( $p \leq 0,05$ ). Найвищий протимікробний ефект ДКМ щодо генотипово МРТ *Enterococcus* spp. засвідчують його більш ніж удвічі достовірно нижчі МІК та МБцК порівняно з аналогічними показниками ХГ та МРМС ( $p \leq 0,001$ ). Бактеріостатичні властивості ХГ та ДКМ щодо генотипово МРТ *Pseudomonas* spp. удвічі достовірно нижчі у порівнянні з аналогічними відповідними показниками для фенотипово МРТ представників цього роду ( $p = 0,02$ ;  $p < 0,005$ ). Встановлена достовірно найслабша бактеріостатична дія антисептичного засобу ХГ на генотипово МРТ штами роду *Pseudomonas*, що поступається відповідній інгібуючій дії ДКМ та МРМС у 3,5 та 2,8 рази відповідно ( $p \leq 0,01$ ). Показники МІК ХГ та ДКМ, а також МБцК усіх досліджуваних антисептиків щодо генотипово стійких ацінетобактерій достовірно нижчі у 1,5 - 2,4 рази у порівнянні з аналогічними відповідними показниками для ізолятів з фенотиповими ознаками множинної резистентності ( $p < 0,005$ ). Водночас найвищу чутливість генотипово МРТ клінічні штами роду *Acinetobacter* виявили до ДКМ у порівнянні з ХГ та МРМС. Лише бактерицидна дія ХГ на генотипово МРТ штами *Klebsiella* spp. виявилася достовірно вищою за аналогічну дію антисептика щодо фенотипово антибіотикостійких штамів даного виду бактерій ( $p = 0,006$ ). МІК та МБцК ДКМ щодо генотипово МРТ штамів роду *Klebsiella* достовірно

засвідчують його переваги протимікробних властивостей щодо клебсієл у 2-3,7 рази в порівнянні з ХГ та МРМС ( $p < 0,01$ ).

7. Стійкість генотипово МРТ збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД (*S. aureus*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp.) до антисептиків не пов'язана з генотиповими детермінантами антибіотикорезистентності, що підтверджує виявлена відсутність достовірної залежності між чутливістю до антисептиків та кількістю наявних генів резистентності до антибіотиків у їх резистомах. Виключення складають генотипово МРТ ентерококи, між МБцК ДКМ, ХГ та складом резистомів яких встановлені помірний ( $r$ -Спірмена  $-0,49$ ) та сильний ( $r$ -Спірмена  $-0,71$ ) обернені зв'язки відповідно ( $p = 0,01$ ), що вказує на підвищення бактерицидної ефективності антисептиків при збільшенні генів антибіотикорезистентності.

Достовірно середній та тісний кореляційні зв'язки МІК усіх досліджуваних антисептиків з фенотиповими ознаками мультирезистентності грампозитивних коків, НФГНБ та клебсієл ( $< 0,05$ ) підтверджують зниження бактеріостатичної активності ДКМ, ХГ та МРМС зі збільшенням їх фенотипової стійкості. МБцК ДКМ та МРМС демонструють достовірну помірну залежність від фенотипових однак стійкості *Acinetobacter* spp., а МБцК ДКМ – сильну залежність від фенотипових ознак резистентності *Pseudomonas* spp. Це засвідчує, що бактерицидна ефективність ДКМ та МРМС пов'язана з фенотиповими ознаками резистентності *Acinetobacter* spp., в той час як для *Pseudomonas* spp. такий зв'язок характерний лише для ДКМ. Відповідно, використання антисептичних засобів є обґрунтованим, з помітними перевагами ДКМ в боротьбі з МРТ клінічними штамами родів *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Acinetobacter* та *Pseudomonas*, незалежно від особливостей їх геномних характеристик антибіотикорезистентності.

8. Засоби, які застосовують для місцевої анестезії володіють протимікробними властивостями, зокрема активність артикаїну не залежно від концентрації адреналіну щодо МРТ штамів *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Kocuria* spp. достовірно перевищує таку мепівакаїну – 1,6-2,0

рази та у 1,5-1,7 рази – лідокаїну щодо усіх грампозитивних коків, за виключенням ентерококів та стрептококів ( $p < 0,0001$ ). Для МРТ представників родин *Pseudomonas*, *Acinetobacter* та *Klebsiella* найвищою активністю володіє лідокаїн, МІК якого у 2,3-2,9 рази достовірно нижчі щодо МІК мепівакаїну та у 1,3-2,0 рази – щодо МІК артикаїну ( $p < 0,05$ ). Що, відповідно, засвідчує найвираженіші протимікробні властивості серед місцевих анестетиків у артикаїну та лідокаїну щодо грампозитивних та грамнегативних збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД та розширює уявлення щодо їх лікувальних властивостей при інфекціях, пов'язаних з антибіотикорезистентними збудниками.

9. Поєднана дія ХГ та артикаїну з різною концентрацією адреналіну сприяє достовірному зниженню МІК антисептика у 1,6-2,0 рази щодо усіх досліджуваних МРТ штамів грампозитивних коків, окрім кокурій ( $p < 0,05$ ). Поєднання ХГ з артикаїном забезпечує адитивну протимікробну дію щодо більшості грампозитивних коків ( $\text{ФПК} < 1,0$ ), а в поєднанні з лідокаїном протимікробна активність ХГ достовірно підвищується лише проти ентерококів у 1,6 рази, а ФПК засвідчує про їх адитивний ефект. Присутність суббактеріостатичних концентрацій артикаїну сприяє достовірному зниженню МІК ДКМ щодо усіх досліджуваних МРТ грампозитивних коків у 1,4-1,7 рази. Поєднання мепівакаїну та ДКМ достовірно знижує МІК останнього у 1,4-1,5 рази щодо штамів CONS, *Streptococcus* spp. та *Enterococcus* spp. ( $p < 0,05$ ). ФПК для ввищезазначених комбінацій засвідчує адитивну протимікробну дію. Антимікробні властивості МРМС достовірно підвищуються у 1,5-1,7 рази лише у присутності артикаїну щодо усіх МРТ грампозитивних коків ( $p < 0,05$ ), окрім золотистих стафілококів та кокурій з наявною адитивною протимікробною дією такого поєднання ( $\text{ФПК} = 0,99-1,01$ ).

Поєднання МА з ХГ не впливає на протимікробну активність останнього щодо усіх досліджуваних МРТ штамів грамнегативних бактерій та засвідчує їх індіферентну протимікробну дію. Протимікробна активність МРМС достовірно підвищується у 1,5 рази ( $p = 0,017$ ) у поєднанні з артикаїном щодо клебсієл та у 1,6-

1,8 рази – з артикаїном і мепівакаїном щодо ацінетобактерій ( $p=0,001$  і  $p<0,002$  відповідно). Присутність суббактеріостатичних концентрацій мепівакаїну та артикаїну з різним вмістом адреналіну сприяють достовірному зниженню МІК ДКМ щодо МРТ *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. у 1,6-1,8 рази ( $p<0,05$ ), підтверджуючи їх адитивну комбіновану протимікробну дію, що підтверджує ефективність застосування ДКМ у поєднанні з МА для лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД за умов антибіотикорезистентності збудників.

10. Отримані результати науково обґрунтовують концептуальний підхід до раціонального вибору для місцевої терапії ІЗЗ м'яких тканин ЛД антимікробних засобів з урахуванням протимікробної активності антисептиків (за зниженням їх активності): ДКМ→МРМ→СХГ. Водночас для знеболення при хірургічному лікуванні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, спричинених грампозитивними збудниками, найдоцільнішим є застосування МА відповідно до їх протимікробної активності: артикаїн→лідокаїн→мепівакаїн, щодо грамнегативних збудників: лідокаїн→артикаїн→мепівакаїн. Проти збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД усі досліджувані антисептики проявляють адитивний протимікробний ефект з артикаїном, за виключенням ХГ щодо *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., що варто враховувати на етапі вибору препарату для знеболення та антисептичної обробки рани. З урахуванням розподілу антибіотиків згідно АWaRe та результатів встановленої антибіотикочутливості домінуючих збудників, стратифікована модель емпіричної терапії при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, спричинених грампозитивними мікроорганізмами, передбачає пріоритетизацію вибору антибіотиків: гентаміцин/ кліндаміцин/бензилпеніцилін (група А) → ванкоміцин/норфлуксацин/ азитроміцин/моксифлуксацин/klarитроміцин/еритроміцин/цефоксицин (група W). Тоді як, у випадку грамнегативних бактерій раціональний підхід до емпіричної антибіотикотерапії передбачає наступний порядок застосування: (група А)

амікацин/гентаміцин → (група W) меропенем/іміпенем → (група R) меропенем  
вербактам/іміпенем релабактам.

Отримані дані підтверджують необхідність раціонального, диференційованого вибору антисептиків, місцевих анестетиків і антибіотиків із урахуванням їх протимікробної активності, типу збудника та принципів класифікації AWaRe. Такий підхід обґрунтовує впровадження багатовекторної комплексної стратегії, спрямованої на підвищення ефективності лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД за умов розвитку антибіотикорезистентності збудників.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення ефективності діагностики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки доцільно впроваджувати обов'язковий мікробіологічний супровід лікувального процесу. Мікробіологічне дослідження необхідно проводити до початку антибіотикотерапії з визначенням видового складу мікробіоти, кількісного рівня мікробного навантаження (КУО/мл) та чутливості до антибактеріальних препаратів. Особливу увагу слід приділяти ідентифікації домінуючих умовно-патогенних мікроорганізмів (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., а також грамнегативних неферментуючих бактерій). Доцільним є створення локальних баз даних (антибіотикограм) з регулярним (не рідше 1 разу на 6–12 місяців) оновленням для моніторингу динаміки антибіотикорезистентності у відділенні/лікувальному закладі.

2. Емпіричну антибіотикотерапію необхідно призначати диференційовано з урахуванням етіологічної структури інфекції, її походження та прогнозованого рівня антибіотикорезистентності збудників. При одонтогенних ІЗЗ доцільно орієнтуватися на домінування грампозитивної кокової мікробіоти, тоді як при неодонтогенних – враховувати можливу участь грамнегативних збудників (*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp.). Рекомендовано застосовувати антибактеріальні препарати відповідно до класифікації AWaRe:

препарати групи Access (гентаміцин, кліндаміцин, бензилпеніцилін) як засоби першої лінії;

препарати групи Watch (фторхінолони, макроліди, цефалоспорини, ванкоміцин) – за наявності показань;

препарати групи Reserve (карбапенеми з інгібіторами  $\beta$ -лактамаз) – виключно при тяжких інфекціях або неефективності попередньої терапії.

Обов'язковою є корекція антибіотикотерапії після отримання результатів антибіотикограми (деескалація), що дозволяє знизити селекційний тиск і попередити подальше формування резистентності.

3. У комплексному лікуванні ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД пріоритет слід надавати місцевій антисептичній терапії як ефективному компоненту впливу на мультирезистентну мікробіоту. Рекомендовано використовувати антисептичні засоби у такій послідовності за зниженням ефективності: ДКМ → МРМС → ХГ. Антисептики слід застосовувати при первинній та повторних обробках рани, що забезпечує зменшення мікробного навантаження, пригнічення росту мікроорганізмів та підвищення ефективності системної терапії.

4. При виборі місцевих анестетиків доцільно враховувати їх власну антимікробну активність, що може бути додатковим фактором підвищення ефективності лікування. При ІЗЗ, спричинених грампозитивними мікроорганізмами, рекомендовано застосовувати препарати у такій послідовності: артикаїн → лідокаїн → мепівакаїн. Для інфекцій, асоційованих з грамнегативними бактеріями, доцільно використовувати: лідокаїн → артикаїн → мепівакаїн. Врахування цих властивостей дозволяє потенціювати антимікробний ефект під час хірургічного лікування.

5. З метою підвищення ефективності місцевої антимікробної терапії доцільно застосовувати комбіноване використання антисептиків і місцевих анестетиків.

Поєднання антисептиків (ДКМ, МРМС, ХГ) з місцевими анестетиками, особливо з артикаїном, забезпечує адитивний протимікробний ефект та сприяє достовірному зниженню мінімальних інгібуючих концентрацій антисептиків у 1,4–2 рази. Найбільш виражений ефект спостерігається щодо грампозитивних коків, тоді як щодо грамнегативних бактерій ефективність комбінацій залежить від виду антисептика. Отримані дані обґрунтовують доцільність використання

суббактеріостатичних концентрацій анестетиків у поєднанні з антисептиками в клінічній практиці.

6. При виборі лікувальної тактики необхідно орієнтуватися на фенотипові профілі антибіотикорезистентності збудників та впроваджувати заходи профілактики її подальшого зростання. Фенотипові ознаки резистентності мають більш тісний зв'язок із чутливістю до антисептиків порівняно з генотиповими характеристиками, що визначає їх більшу клінічну значущість. З метою стримування антибіотикорезистентності необхідно обмежувати необґрунтоване застосування антибіотиків, уникати їх тривалого або нераціонального використання, надавати перевагу локальній антисептичній терапії та дотримуватись принципів антимікробної стюардшип-програми.

Таким чином, запропонована стратегія лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД передбачає комплексний підхід, що поєднує мікробіологічно обґрунтовану антибіотикотерапію, пріоритетне використання антисептиків, раціональний вибір місцевих анестетиків та своєчасне хірургічне втручання, що дозволяє підвищити ефективність лікування в умовах зростання антибіотикорезистентності збудників.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. World Health Organization. (2024). *Global strategy and action plan on oral health 2023–2030*. World Health Organization. <https://www.who.int>
2. World Health Organization. (2022). *Global oral health status report: Towards universal health coverage for oral health by 2030*. World Health Organization.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. (2020). *Global burden of disease 2019 (GBD 2019) results* [Online database]. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
4. World Health Organization. (2022). *Seventy-fifth World Health Assembly: Provisional agenda item 14.1 (27 April 2022)*. [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA75/A75\\_10Add1-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75/A75_10Add1-en.pdf)
5. Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636–640.
6. Fu, B., McGowan, K., Sun, J. H., & Batstone, M. (2020). Increasing frequency and severity of odontogenic infection requiring hospital admission and surgical management. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(4), 409–415. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.01.011>
7. Al-Naqeeb, A. J., & Al-Naqeeb, H. J. (2019). Odontogenic infections: Etiology and management. *Al-Anbar Medical Journal*, 15(1), 6–9. <https://doi.org/10.33091/amj.2019.170882>
8. Tkachenko, P. I., Bilokon, S. O., Lokhmatova, N. M., Dobroskok, V. O., Dolenko, O. B., Korotych, N. M., & Popelo, Y. V. (2018). Statistical information about the inflammatory processes of the jaw-facial part in children. *Wiadomości Lekarskie*, 71(3, Pt 2), 621–624.
9. Pham Dang, N., Delbet-Dupas, C., Mulliez, A., Devoize, L., Dallel, R., & Barthélémy, I. (2020). Five predictors affecting the prognosis of patients with

- severe odontogenic infections. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), 8917. <https://doi.org/10.3390/ijerph17238917>
10. Ng, E. M. C., Othman, O., Chan, L. Y., & Bahari, N. A. (2022). Cavernous sinus thrombosis and blindness complicating dental infection. *Cureus*, 14(1), e21318. <https://doi.org/10.7759/cureus.21318>
11. Pertea, M., Luca, S., Tatar, R., Huzum, B., Ciofu, M., Poroach, V., Palade, D. O., Vrinceanu, D., Balan, M., & Grosu, O. M. (2024). Multidisciplinary approach in rare, fulminant-progressing, and life-threatening facial necrotizing fasciitis. *Infectious Disease Reports*, 16(6), 1045–1054. <https://doi.org/10.3390/idr16060084>
12. Megas, I. F., Delavari, S., Edo, A. M., Habild, G., Billner, M., Reichert, B., & Breidung, D. (2024). Prognostic factors in necrotizing fasciitis: Insights from a two-decade, two-center study involving 209 cases. *Infectious Disease Reports*, 16, 472–480. <https://doi.org/10.3390/idr16030035>
13. Urbina, T., Razazi, K., Ourghanlian, C., Woerther, P. L., Chosidow, O., Lepeule, R., & de Prost, N. (2021). Antibiotics in necrotizing soft tissue infections. *Antibiotics*, 10, 1104. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091104>
14. Soleymani, F., Pérez-Albacete Martínez, C., Makiabadi, M., & Maté Sánchez de Val, J. E. (2024). Mapping worldwide antibiotic use in dental practices: A scoping review. *Antibiotics*, 13(9), 859. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13090859>
15. World Health Organization. (2025). *Infection prevention and control*. <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/infection-prevention-control>
16. Liang, L., Wang, T. T., Lee, C. C., Choi, D. D., & Peacock, Z. S. (2025). Trends in antibiotic prescriptions by oral and maxillofacial surgeons to Medicare beneficiaries, 2013–2022. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2025.11.002>

17. Thompson, W., Williams, D., Pulcini, C., Sanderson, S., Calton, P., & Verma, M. (2020). *The essential role of the dental team in reducing antibiotic resistance*. FDI World Dental Federation.
18. UK Health Security Agency. (2024). *English surveillance programme for antimicrobial utilisation and resistance (ESPAUR) report*. <https://www.gov.uk/government/publications/english-surveillance-programme-antimicrobial-utilisation-and-resistance-espaur-report>
19. Ali, K. (2024). From prescription to protection: Combating antimicrobial resistance in dental practice. *Evidence-Based Dentistry*, 25, 171–172. <https://doi.org/10.1038/s41432-024-01063-x>
20. Centers for Disease Control and Prevention. (2018). *About antimicrobial resistance*. <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
21. Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
22. World Health Organization. (n.d.). *Antimicrobial resistance*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
23. O'Neill, J. (2016). *Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations*. Review on Antimicrobial Resistance.
24. World Health Organization. (n.d.). [Policy document]. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/1a487887-e162-46a0-8aef-802907c66070/content>
25. World Health Organization. (n.d.). [Policy document]. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/f671eb10-4ddd-419a-9ab1-173b8e8f6503/content>
26. Кабінет Міністрів України. (n.d.). [Офіційний документ]. <https://www.kmu.gov.ua/storage/app/uploads/public/676/022/185/6760221855589300624410.pdf>

27. Кабінет Міністрів України. (n.d.). *Про затвердження плану дій щодо боротьби із стійкістю до протимікробних препаратів*. <https://www.kmu.gov.ua/npas/proogo-planu-dij-shchodo-borotbi-iz-stijkistyuu-do-protimikrobnih-preparativ>
28. Маланчук, В. О., & Сидоряко, А. В. (2019). Оцінка динаміки запального процесу у хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки. *Сучасні медичні технології*, 2(1), 25-28.
29. Шевчук, В. А., Одушкіна, Н. В., Ткаченко, М. В., Коваленко, Н. І., Смородський, В. О., Ткаченко, І. Г., & Соловйова, А. Г. (2025). Етіологічна характеристика та чутливість до антибіотиків збудників гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Здоров'я дитини Child's Health*, 20(2), 136-143. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.2.2025.1804>
30. Кіптілий, А. В., Стебловський, Д. В., Личман, В. О., & Аветіков, Д. С. (2025). Qualitative and quantitative composition of the microbiota in odontogenic phlegmon in patients with coronary heart disease. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 25(2), 100-105. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.100>
31. Lokes, K., Kiptilyi, A., Skikevych, M., Steblovskyi, D., Lychman, V., Bilokon, S., & Avetikov, D. (2024). Microbiological substantiation of the effectiveness of quercetin and its combination with ethylmethylhydroxypyridine succinate in the complex treatment of odontogenic phlegmon and maxillofacial abscesses. *Frontiers in oral health*, 5, 1338258. <https://doi.org/10.3389/froh.2024.1338258>
32. Schorn, L., Schrader, F., Depprich, R., Lommen, J., Kübler, N. R., & Holtmann, H. (2019). Evaluation of the oral health-related quality of life in patients with odontogenic fascial space abscesses and underlying conditions - a prospective questionnaire-based study. *Head & face medicine*, 15(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s13005-019-0201-0>

33. Nadig, K., & Taylor, M. N. (2019). Factors influencing odontogenic maxillofacial infections and the economic impact at a UK hospital. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 128(1), e36. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.02.062>
34. Варжапетян, А. С., & Узунян, І. М. (2025). Запальні ураження клітковинних просторів обличчя як проблема XXI століття. *Інновації в стоматології*, 1, 9-13. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.1.2>
35. Perez, A., Cimini, V., Lenoir, V., & Lombardi, T. (2024). Facial Cellulitis of Unusual Odontogenic Origin. *Reports (MDPI)*, 7(3), 50. <https://doi.org/10.3390/reports7030050>
36. Steblovskiy, D. V., Lychman, V. O., Toropov, O. O., Popovych, I. Yu., Rezvina, K. Yu., & Abdelrazik H. (2025). Analysis of the treatment of patients with abscesses and phlegmons of the maxillofacial region. *Bulletin of problems in biology and medicine*, 1(176), 535–540. <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-1-176-535-540>
37. Marsh, P. D., Lewis, M. A. O., Rogers, H., Williams, D., & Wilson, M. (2016). *Marsh & Martin's Oral microbiology* (6th ed.). Churchill Livingstone.
38. Read-Fuller, A., Mueller, A., & Finn, R. (2015). Maxillofacial infections. *Selected Readings in Oral and Maxillofacial Surgery*, 23(3), 1–23.
39. Miller, C. R., Von Crowns, K., & Willoughby, V. (2018). Fatal Ludwig's angina: Cases of lethal spread of odontogenic infection. *Academic Forensic Pathology*, 8(1), 150–169. <https://doi.org/10.23907/2018.011>
40. Jung, K., Ro, S., & Lee, S. (2019). Multiple brain abscesses treated by extraction of the maxillary molars with chronic apical lesion to remove the source of infection. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 41, 25. <https://doi.org/10.1186/s40902-019-0208-2>

41. Nakatsuka, K., Yano, T., Omotehara, T., Kawata, S., & Itoh, M. (2025). Anatomical Landmarks of the Facial Artery and Vein for Intraoral Anastomosis: A Cadaveric Study. *Microsurgery*, 45(1), e70004. <https://doi.org/10.1002/micr.70004>
42. Shaprynskyi, V., Nazarchuk, O., Faustova, M., Mitiuk, B., Dmytriiev, D., Dobrovanov, O., & Babina, Y. (2020). Some aspects of infectious complications in patients with surgical diseases. Multycentr trials. *Lekársky obzor*, (7-8), 257-260.
43. Plewa, M. C., & Hall, W. A. (2025). *Cavernous Sinus Thrombosis*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
44. Bond, A. T., Soubra, Y. S., Aziz, U., Read-Fuller, A. M., Reddy, L. V., Kesterke, M. J., & Amin, D. (2024). Are Deep Odontogenic Infections Associated With an Increased Risk for Sepsis?. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 82(7), 852–861. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2024.03.028>
45. Faustova, M. O., Ananieva, M. M., Basarab, Y. O., Dobrobolska, O. V., Vovk, I. M., & Loban', G. A. (2018). Bacterial factors of cariogenicity (literature review). *Wiadomosci lekarskie*, 71(2 pt 2), 378–382.
46. Rashidi, A., Koyama, M., Dey, N., McLean, J. S., & Hill, G. R. (2023). Colonization resistance is dispensable for segregation of oral and gut microbiota. *BMC medical genomics*, 16(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01449-3>
47. Kouassi, Y. M., Janvier, B., Dufour, X., Bouche, G., & Klossek, J. M. (2011). Microbiology of facial cellulitis related to dental infection. *Medecine et maladies infectieuses*, 41(10), 540–545. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2011.01.014>
48. Rath, E., Skrede, S., Mylvaganam, H., & Bruun, T. (2018). Aetiology and clinical features of facial cellulitis: a prospective study. *Infectious diseases (London, England)*, 50(1), 27–34. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1354130>
49. Lamoureux, C., Hascoet, E., Tandé, D., Le Bars, H., Hannigsberg, J., Héry-Arnaud, G., & Beauruelle, C. (2022). *Fusobacterium sulci* bacteremia associated with facial

- cellulitis. *Infectious diseases now*, 52(2), 119–120.  
<https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.08.001>
50. Green, K., Chranioti, I., Singh, S., Jäger, H. R., Drebes, A., Gabbie, S., & Cohen, J. (2017). Panton-Valentine Leukocidin Producing Staphylococcus Aureus Facial Pyomyositis Causing Partial Cavernous Sinus Thrombosis. *The Pediatric infectious disease journal*, 36(11), 1102–1104.  
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001667>
51. Ran, C., Hicks, K., Alexiev, B., Patel, A. K., Patel, U. A., & Matsuoka, A. J. (2018). Cervicofacial necrotising fasciitis by clindamycin-resistant and methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in a young healthy man. *BMJ case reports*, 11(1), e226975. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226975>
52. Chen, J., Wu, X., Zhu, D., Xu, M., Yu, Y., Yu, L., & Zhang, W. (2019). Microbiota in Human Periodontal Abscess Revealed by 16S rDNA Sequencing. *Frontiers in microbiology*, 10, 1723. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01723>
53. Weise, H., Naros, A., Weise, C., Reinert, S., & Hoefert, S. (2019). Severe odontogenic infections with septic progress - a constant and increasing challenge: a retrospective analysis. *BMC oral health*, 19(1), 173.  
<https://doi.org/10.1186/s12903-019-0866-6>
54. Urechescu, H., Pricop, M., Costan, V. V., Oniga, S., Cuzic, C., & Banu, A. (2025). Aerobic Pathogens and Antimicrobial Susceptibility in Odontogenic Infections: A One-Year Observational Study from Southwestern Romania. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 61(11), 2008. <https://doi.org/10.3390/medicina61112008>
55. Jagadish Chandra, H., Sripathi Rao, B. H., Muhammed Manzoor, A. P., & Arun, A. B. (2017). Characterization and Antibiotic Sensitivity Profile of Bacteria in Orofacial Abscesses of Odontogenic Origin. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 16(4), 445–452. <https://doi.org/10.1007/s12663-016-0966-7>

56. Salleo, E., MacKay, C. I., Cannon, J., King, B., & Bowen, A. C. (2021). Cellulitis in children: a retrospective single centre study from Australia. *BMJ paediatrics open*, 5(1), e001130. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001130>
57. Sabaté Brescó, M., Harris, L. G., Thompson, K., Stanic, B., Morgenstern, M., O'Mahony, L., Richards, R. G., & Moriarty, T. F. (2017). Pathogenic Mechanisms and Host Interactions in *Staphylococcus epidermidis* Device-Related Infection. *Frontiers in microbiology*, 8, 1401. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01401>
58. Cohen Arazi, L., Suárez, P. G., Villa Nova, S., Berdecio Salvatierra, D., Gismondi, M. B., Bustamante, C., Choque, A., & Coll Cardenas, P. (2023). Facial cellulitis due to *Staphylococcus aureus* with metastatic infection and torpid course. A pediatric case report. Celulitis facial por *Staphylococcus aureus* con metástasis infecciosas y evolución tórpida. Caso pediátrico. *Archivos argentinos de pediatría*, 121(5), e202202869. <https://doi.org/10.5546/aap.2022-02869.eng>
59. Newman, N., Bantikassegn, A., West, T. G., & Peacock, J. E., Jr (2022). An Unusual Etiology of Lemierre-Like Syndrome: Preseptal Cellulitis due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Open forum infectious diseases*, 9(5), ofac143. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac143>
60. Meinen, A., Reuss, A., Willrich, N., Feig, M., Noll, I., Eckmanns, T., Al-Nawas, B., & Markwart, R. (2021). Antimicrobial Resistance and the Spectrum of Pathogens in Dental and Oral-Maxillofacial Infections in Hospitals and Dental Practices in Germany. *Frontiers in microbiology*, 12, 676108. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.676108>
61. Adamson, O. O., Adeyemi, M. O., Gbotolorun, O. M., Oduyebo, O. O., Odeniyi, O., & Adeyemo, W. L. (2019). Comparison of sensitivity of bacteria isolated in odontogenic infections to ceftriaxone and amoxicillin-clavulanate. *African health sciences*, 19(3), 2414–2420. <https://doi.org/10.4314/ahs.v19i3.15>
62. Haque, M., Sartelli, M., and Haque, S. Z. (2019). Dental infection and resistance—global health consequences. *Dentistry J.* 7:22. doi: 10.3390/dj7010022

63. Faustova, M. O., Chumak, Y. V., Loban', G. A., Ananieva, M. M., & Havryliev, V. M. (2023). Decamethoxin and chlorhexidine bigluconate effect on the adhesive and biofilm-forming properties of *Streptococcus mitis*. *Frontiers in oral health*, 4, 1268676. <https://doi.org/10.3389/froh.2023.1268676>
64. Junges, R., Sturød, K., Salvadori, G., Åmdal, H. A., Chen, T., & Petersen, F. C. (2019). Characterization of a Signaling System in *Streptococcus mitis* That Mediates Interspecies Communication with *Streptococcus pneumoniae*. *Applied and environmental microbiology*, 85(2), e02297-18. <https://doi.org/10.1128/AEM.02297-18>
65. Thol, F., Warwas, F. B., Spuck, N., Kramer, F. J., & Heim, N. (2024). Microbial spectrum and resistance of odontogenic abscesses - microbiological analysis using next generation sequencing. *Clinical oral investigations*, 29(1), 8. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-06097-0>
66. Judith, M. J., Aswath, N., & Padmavathy, K. (2022). Microbiota of Dental Abscess and their Susceptibility to Empirical Antibiotic Therapy. *Contemporary clinical dentistry*, 13(4), 369–374. [https://doi.org/10.4103/ccd.ccd\\_782\\_21](https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_782_21)
67. Mochalov, I., Kryvtsova, M., Chobey, A., & Kulynych, M. (2023). Identification of Pathogenic Microflora and Its Sensitivity to Antibiotics in Cases of the Odontogenic Purulent Periostitis and Abscesses in the Oral Cavity. *Prague medical report*, 124(1), 16–32. <https://doi.org/10.14712/23362936.2023.2>
68. Shah, A., Ramola, V., & Nautiyal, V. (2016). Aerobic microbiology and culture sensitivity of head and neck space infection of odontogenic origin. *National journal of maxillofacial surgery*, 7(1), 56–61. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.196126>
69. Kang, S. H., & Kim, M. K. (2019). Antibiotic sensitivity and resistance of bacteria from odontogenic maxillofacial abscesses. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 45(6), 324–331. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2019.45.6.324>

70. Kwon, G. B., & Kim, C. H. (2023). Microbial isolates and antibiotic sensitivity in patients hospitalized with odontogenic infections at a tertiary center over 10 years. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 49(4), 198–207. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2023.49.4.198>
71. Ardila, C. M., & Bedoya-García, J. A. (2022). Antimicrobial resistance in patients with odontogenic infections: A systematic scoping review of prospective and experimental studies. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 14(10), e834–e845. <https://doi.org/10.4317/jced.59830>
72. Graves, D. T., Corrêa, J. D., & Silva, T. A. (2019). The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *Journal of dental research*, 98(2), 148–156. <https://doi.org/10.1177/0022034518805739>
73. Böttger, S., Zechel-Gran, S., Schmermund, D., Streckbein, P., Wilbrand, J. F., Knitschke, M., Pons-Kühnemann, J., Hain, T., Weigel, M., Howaldt, H. P., Domann, E., & Attia, S. (2021). Microbiome of Odontogenic Abscesses. *Microorganisms*, 9(6), 1307. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061307>
74. Böttger, S., Zechel-Gran, S., Schmermund, D., Streckbein, P., Wilbrand, J. F., Knitschke, M., Pons-Kühnemann, J., Hain, T., Weigel, M., Imirzalioglu, C., Howaldt, H. P., Domann, E., & Attia, S. (2021). Clinical Relevance of the Microbiome in Odontogenic Abscesses. *Biology*, 10(9), 916. <https://doi.org/10.3390/biology10090916>
75. Altaie, A. M., Saddik, B., Alsaegh, M. A., Soliman, S. S. M., Hamoudi, R., & Samaranayake, L. P. (2021). Prevalence of unculturable bacteria in the periapical abscess: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 16(8), e0255485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255485>
76. Sinha, S., & Upadhyay, L. S. B. (2025). Understanding antimicrobial resistance (AMR) mechanisms and advancements in AMR diagnostics. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 113(2), 116949. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2025.116949>

77. Aslam, B., Asghar, R., Muzammil, S., Shafique, M., Siddique, A. B., Khurshid, M., Ijaz, M., Rasool, M. H., Chaudhry, T. H., Aamir, A., & Baloch, Z. (2024). AMR and Sustainable Development Goals: at a crossroads. *Globalization and health*, 20(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12992-024-01046-8>
78. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet (London, England)*, 404(10459), 1199–1226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1)
79. Dhawan, P., & Kalra, J. (2024). Is an Inquisition Warranted in Light of the Widespread Usage of Antibiotics in Dentistry?. *Cureus*, 16(10), e70961. <https://doi.org/10.7759/cureus.70961>
80. Ramanathan, S., Yan, C. H., Hubbard, C., Calip, G. S., Sharp, L. K., Evans, C. T., Rowan, S., McGregor, J. C., Gross, A. E., Hershow, R. C., & Suda, K. J. (2023). Changes in antibiotic prescribing by dentists in the United States, 2012-2019. *Infection control and hospital epidemiology*, 44(11), 1725–1730.
81. Mazur, I. P., Levchenko, A. O., & Stadnyk, M. B. (2021). Фармакотерапія у стоматології: аналіз застосування лікарських засобів у стоматології в 2021 році. *Oral and General Health*, 2(2), 21-28. <https://doi.org/10.22141/ogh.2.2.2021.237654>
82. Muteeb, G., Kazi, R. N. A., Aatif, M., Azhar, A., Oirdi, M. E., & Farhan, M. (2025). Antimicrobial resistance: Linking molecular mechanisms to public health impact. *SLAS discovery : advancing life sciences R & D*, 33, 100232. <https://doi.org/10.1016/j.slasd.2025.100232>
83. Coque, T. M., Cantón, R., Pérez-Cobas, A. E., Fernández-de-Bobadilla, M. D., & Baquero, F. (2023). Antimicrobial Resistance in the Global Health Network: Known Unknowns and Challenges for Efficient Responses in the 21st Century. *Microorganisms*, 11(4), 1050. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11041050>

84. Solanki, S., & Das, H. K. (2024). Antimicrobial resistance: Molecular drivers and underlying mechanisms. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*, 3, 100122. <https://doi.org/10.1016/j.glmedi.2024.100122>
85. Sawa, T., Kooguchi, K., & Moriyama, K. (2020). Molecular diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *Journal of intensive care*, 8, 13. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0429-6>
86. Zdarska, V., Kolar, M., & Mlynarcik, P. (2024). Occurrence of beta-lactamases in bacteria. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 122, 105610. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2024.105610>
87. Naas, T., Oueslati, S., Bonnin, R. A., Dabos, M. L., Zavala, A., Dortet, L., Retailliau, P., & Iorga, B. I. (2017). Beta-lactamase database (BLDB) - structure and function. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 32(1), 917–919. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1344235>
88. Yassara, S., Zeouk, I., Jaouhar, S., Sbiti, M., & Bekhti, K. (2025). Extended-spectrum beta-lactamases: definition, history, an update on their genetic environment and detection methods. *Journal of medical microbiology*, 74(6), 002033. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.002033>
89. Aarris, M., Hertz, F. B., Nielsen, K. L., Sato, A., Johansen, H. K., Westh, H., Kemp, M., Ellermann-Eriksen, S., Løbner-Olesen, A., Frimodt-Møller, N., & Charbon, G. (2025). Genetic Variation in the blaZ Gene Leading to the BORSA Phenotype in *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 14(5), 449. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14050449>
90. Husna, A., Rahman, M. M., Badruzzaman, A. T. M., Sikder, M. H., Islam, M. R., Rahman, M. T., Alam, J., & Ashour, H. M. (2023). Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities. *Biomedicines*, 11(11), 2937. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112937>

91. Ur Rahman, S., Ali, T., Ali, I., Khan, N. A., Han, B., & Gao, J. (2018). The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases. *BioMed research international*, 2018, 9519718. <https://doi.org/10.1155/2018/9519718>
92. Sharma, B. K., Sharma, B. P., Kunwar, A., Basnet, N., Magar, P. D., & Adhikari, S. (2023). Prevalence of Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase Producers (ESBLs) with antibiotic resistance pattern of Gram negative pathogenic bacteria isolated from door handles in hospitals of Pokhara, Western Nepal. *Journal, genetic engineering & biotechnology*, 21(1), 139. <https://doi.org/10.1186/s43141-023-00616-4>
93. Gaurav, A., Bakht, P., Saini, M., Pandey, S., & Pathania, R. (2023). Role of bacterial efflux pumps in antibiotic resistance, virulence, and strategies to discover novel efflux pump inhibitors. *Microbiology (Reading, England)*, 169(5), 001333. <https://doi.org/10.1099/mic.0.001333>
94. Bazzi, W., Abou Fayad, A. G., Nasser, A., Haraoui, L. P., Dewachi, O., Abou-Sitta, G., Nguyen, V. K., Abara, A., Karah, N., Landecker, H., Knapp, C., McEvoy, M. M., Zaman, M. H., Higgins, P. G., & Matar, G. M. (2020). Heavy Metal Toxicity in Armed Conflicts Potentiates AMR in *A. baumannii* by Selecting for Antibiotic and Heavy Metal Co-resistance Mechanisms. *Frontiers in microbiology*, 11, 68. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00068>
95. Amieva, R., Gil-Gil, T., Martínez, J. L., & Alcalde-Rico, M. (2022). The MexJK Multidrug Efflux Pump Is Not Involved in Acquired or Intrinsic Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, but Modulates the Bacterial Quorum Sensing Response. *International journal of molecular sciences*, 23(14), 7492. <https://doi.org/10.3390/ijms23147492>
96. Lorusso, A. B., Carrara, J. A., Barroso, C. D. N., Tuon, F. F., & Faoro, H. (2022). Role of Efflux Pumps on Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *International journal of molecular sciences*, 23(24), 15779. <https://doi.org/10.3390/ijms232415779>

97. Valot, B., Guyeux, C., Rolland, J. Y., Mazouzi, K., Bertrand, X., & Hocquet, D. (2015). What It Takes to Be a *Pseudomonas aeruginosa*? The Core Genome of the Opportunistic Pathogen Updated. *PloS one*, 10(5), e0126468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126468>
98. Zahedi Bialvaei, A., Rahbar, M., Hamidi-Farahani, R., Asgari, A., Esmailkhani, A., Mardani Dashti, Y., & Soleiman-Meigooni, S. (2021). Expression of RND efflux pumps mediated antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Microbial pathogenesis*, 153, 104789. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104789>
99. Pesingi, P. V., Singh, B. R., Pesingi, P. K., Bhardwaj, M., Singh, S. V., Kumawat, M., Sinha, D. K., & Gandham, R. K. (2019). MexAB-OprM Efflux Pump of *Pseudomonas aeruginosa* Offers Resistance to Carvacrol: A Herbal Antimicrobial Agent. *Frontiers in microbiology*, 10, 2664. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02664>
100. Sinha, S., Aggarwal, S., & Singh, D. V. (2024). Efflux pumps: gatekeepers of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* biofilms. *Microbial cell (Graz, Austria)*, 11, 368–377. <https://doi.org/10.15698/mic2024.11.839>
101. Вринчану, Н. О. (2017). Роль ефлюксних систем у резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, (3), 3-15.
102. Huang, H., Chen, Y., Zhang, L., Wan, P., Chen, Y., Li, Y., & Zeng, Z. (2025). Identification and characterization of a novel major facilitator superfamily (MFS) efflux pump conferring multidrug resistance in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 69(5), e0173924. <https://doi.org/10.1128/aac.01739-24>
103. Baran, A., Kwiatkowska, A., & Potocki, L. (2023). Antibiotics and Bacterial Resistance-A Short Story of an Endless Arms Race. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5777. <https://doi.org/10.3390/ijms24065777>

104. Peterson, E., & Kaur, P. (2018). Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens. *Frontiers in microbiology*, 9, 2928. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02928>
105. Ogawara H. (2019). Comparison of Antibiotic Resistance Mechanisms in Antibiotic-Producing and Pathogenic Bacteria. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(19), 3430. <https://doi.org/10.3390/molecules24193430>
106. Yamaguchi, T., Ono, D., & Sato, A. (2020). Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec) Analysis of MRSA. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 2069, 59–78. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9849-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9849-4_4)
107. Wang, W., Baker, M., Hu, Y., Xu, J., Yang, D., Maciel-Guerra, A., Xue, N., Li, H., Yan, S., Li, M., Bai, Y., Dong, Y., Peng, Z., Ma, J., Li, F., & Dottorini, T. (2021). Whole-Genome Sequencing and Machine Learning Analysis of *Staphylococcus aureus* from Multiple Heterogeneous Sources in China Reveals Common Genetic Traits of Antimicrobial Resistance. *mSystems*, 6(3), e0118520. <https://doi.org/10.1128/mSystems.01185-20>
108. Hammerum, A. M., Karstensen, K. T., Roer, L., Kaya, H., Lindegaard, M., Porsbo, L. J., Kjerulf, A., Pinholt, M., Holzknecht, B. J., Worning, P., Nielsen, K. L., Hansen, S. G. K., Clausen, M., Søndergaard, T. S., Dzajic, E., Østergaard, C., Wang, M., Koch, K., & Hasman, H. (2024). Surveillance of vancomycin-resistant enterococci reveals shift in dominating clusters from vanA to vanB *Enterococcus faecium* clusters, Denmark, 2015 to 2022. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 29(23), 2300633. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.23.2300633>
109. Liu, S., Li, Y., He, Z., Wang, Y., Wang, J., & Jin, D. (2022). A molecular study regarding the spread of vanA vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a tertiary hospital in China. *Journal of global antimicrobial resistance*, 31, 270–278. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.10.010>

110. Abed, W. H., & Kareem, S. M. (2021). Molecular detection of *gyrA* and *mexA* genes in *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecular biology reports*, 48(12), 7907–7912. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06820-0>
111. Jian, Z., Zeng, L., Xu, T., Sun, S., Yan, S., Yang, L., Huang, Y., Jia, J., & Dou, T. (2021). Antibiotic resistance genes in bacteria: Occurrence, spread, and control. *Journal of basic microbiology*, 61(12), 1049–1070. <https://doi.org/10.1002/jobm.202100201>
112. Shao, S., Hu, Y., Cheng, J., & Chen, Y. (2018). Research progress on distribution, migration, transformation of antibiotics and antibiotic resistance genes (ARGs) in aquatic environment. *Critical reviews in biotechnology*, 38(8), 1195–1208. <https://doi.org/10.1080/07388551.2018.1471038>
113. Li, W., & Zhang, G. (2022). Detection and various environmental factors of antibiotic resistance gene horizontal transfer. *Environmental research*, 212(Pt B), 113267. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113267>
114. Lerminiaux, N. A., & Cameron, A. D. S. (2019). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian journal of microbiology*, 65(1), 34–44. <https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0275>
115. Haverkate, M. R., Dautzenberg, M. J., Ossewaarde, T. J., van der Zee, A., den Hollander, J. G., Troelstra, A., Bonten, M. J., & Bootsma, M. C. (2015). Within-Host and Population Transmission of *bla*OXA-48 in *K. pneumoniae* and *E. coli*. *PloS one*, 10(10), e0140960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140960>
116. Koraimann G. (2018). Spread and Persistence of Virulence and Antibiotic Resistance Genes: A Ride on the F Plasmid Conjugation Module. *EcoSal Plus*, 8(1), 10.1128/ecosalplus.ESP-0003-2018. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0003-2018>
117. Botelho, J., & Schulenburg, H. (2021). The Role of Integrative and Conjugative Elements in Antibiotic Resistance Evolution. *Trends in microbiology*, 29(1), 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.011>

118. Hirose J. (2023). Diversity and Evolution of Integrative and Conjugative Elements Involved in Bacterial Aromatic Compound Degradation and Their Utility in Environmental Remediation. *Microorganisms*, 11(2), 438. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020438>
119. Pfeifer, E., Bonnin, R. A., & Rocha, E. P. C. (2022). Phage-Plasmids Spread Antibiotic Resistance Genes through Infection and Lysogenic Conversion. *mBio*, 13(5), e0185122. <https://doi.org/10.1128/mbio.01851-22>
120. Partridge, S. R., Kwong, S. M., Firth, N., & Jensen, S. O. (2018). Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clinical microbiology reviews*, 31(4), e00088-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>
121. Cardoso, O., Osório, S., Ramos, F., & Donato, M. M. (2021). Plasmid-Encoded AmpC and Extended-Spectrum Beta-Lactamases in Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Isolated from Piglets in Portugal. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 27(12), 1742–1749. <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0387>
122. Nasrollahian, S., Graham, J. P., & Halaji, M. (2024). A review of the mechanisms that confer antibiotic resistance in pathotypes of *E. coli*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 14, 1387497. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1387497>
123. Tokuda, M., & Shintani, M. (2024). Microbial evolution through horizontal gene transfer by mobile genetic elements. *Microbial biotechnology*, 17(1), e14408. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.14408>
124. Fonseca, É. L., & Vicente, A. C. (2022). Integron Functionality and Genome Innovation: An Update on the Subtle and Smart Strategy of Integrase and Gene Cassette Expression Regulation. *Microorganisms*, 10(2), 224. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020224>
125. Liu, G., Thomsen, L. E., & Olsen, J. E. (2022). Antimicrobial-induced horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: a mini-review. *The*

*Journal of antimicrobial chemotherapy*, 77(3), 556–567.

<https://doi.org/10.1093/jac/dkab450>

126. Muteeb, G., Rehman, M. T., Shahwan, M., & Aatif, M. (2023). Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(11), 1615. <https://doi.org/10.3390/ph16111615>
127. Leclerc, Q. J., Wildfire, J., Gupta, A., Lindsay, J. A., & Knight, G. M. (2022). Growth-Dependent Predation and Generalized Transduction of Antimicrobial Resistance by Bacteriophage. *mSystems*, 7(2), e0013522. <https://doi.org/10.1128/msystems.00135-22>
128. Fišarová, L., Botka, T., Du, X., Mašlaňová, I., Bárdy, P., Pantůček, R., Benešík, M., Roudnický, P., Winstel, V., Larsen, J., Rosenstein, R., Peschel, A., & Doškař, J. (2021). Staphylococcus epidermidis Phages Transduce Antimicrobial Resistance Plasmids and Mobilize Chromosomal Islands. *mSphere*, 6(3), e00223-21. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00223-21>
129. Wachino, J. I., Jin, W., Kimura, K., & Arakawa, Y. (2019). Intercellular Transfer of Chromosomal Antimicrobial Resistance Genes between Acinetobacter baumannii Strains Mediated by Prophages. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(8), e00334-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00334-19>
130. Huang, M., Liu, M., Huang, L., Wang, M., Jia, R., Zhu, D., Chen, S., Zhao, X., Zhang, S., Gao, Q., Zhang, L., & Cheng, A. (2021). The activation and limitation of the bacterial natural transformation system: The function in genome evolution and stability. *Microbiological research*, 252, 126856. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2021.126856>
131. Mazzamurro, F., Touchon, M., Charpentier, X., & Rocha, E. P. C. (2025). Impact of Natural Transformation on the Acquisition of Novel Genes in Bacteria. *Molecular biology and evolution*, 42(8), msaf192. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaf192>

132. Jia, Y., Wang, Z., Zhu, S., Wang, Z., & Liu, Y. (2023). Disinfectants facilitate the transformation of exogenous antibiotic resistance genes via multiple pathways. *Ecotoxicology and environmental safety*, 253, 114678. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114678>
133. Zhu, S., Yang, B., Jia, Y., Yu, F., Wang, Z., & Liu, Y. (2023). Comprehensive analysis of disinfectants on the horizontal transfer of antibiotic resistance genes. *Journal of hazardous materials*, 453, 131428. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131428>
134. Ahmadi, H., Ebrahimi, A., & Ahmadi, F. (2021). Antibiotic Therapy in Dentistry. *International journal of dentistry*, 2021, 6667624. <https://doi.org/10.1155/2021/6667624>
135. Plum, A. W., Mortelliti, A. J., & Walsh, R. E. (2018). Microbial flora and antibiotic resistance in odontogenic abscesses in Upstate New York. *Ear, nose, & throat journal*, 97(1-2), E27–E31. <https://doi.org/10.1177/0145561318097001-207>
136. Vavro, M., Dvoranová, B., Czakó, L., Šimko, K., & Gális, B. (2024). Antibiotic susceptibility of orofacial infections in Bratislava: a 10-year retrospective study. *Clinical oral investigations*, 28(10), 538. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05937-3>
137. Wagner, L., Wurst, M., Erber, J., Bachfischer, T., Haller, B., Gleich, S., Dichtl, K., Schmid, R. M., Triebelhorn, J., Voit, F., Seybold, U., Busch, D. H., Rämer, P. C., Spinner, C. D., Schneider, J., & Rothe, K. (2025). Risk factors for vancomycin resistance in patients with *Enterococcus faecium* bloodstream infections: an analysis of the Munich Multicentric Enterococci Cohort. *Microbiology spectrum*, 13(7), e0005225. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00052-25>
138. Sharma, J., Jhamb, S., Mehta, M., Bhushan, J., Bhardwaj, S. B., & Kaur, A. (2025). Characterization of *Enterococcus faecalis* associated with root canal

- failures: Virulence and resistance profile. *Journal of conservative dentistry and endodontics*, 28(7), 602–606. [https://doi.org/10.4103/JCDE.JCDE\\_190\\_25](https://doi.org/10.4103/JCDE.JCDE_190_25)
139. Lins, R. X., Hirata, R., Junior, Wilson, M., O Lewis, M. A., Fidel, R. A. S., & Williams, D. (2019). Comparison of genotypes, antimicrobial resistance and virulence profiles of oral and non oral *Enterococcus faecalis* from Brazil, Japan and the United Kingdom. *Journal of dentistry*, 84, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.03.002>
140. Parga, A., Mattu, J., Belibasakis, G. N., Kline, K. A., Leprince, J. G., & Manoil, D. (2025). A polymicrobial perspective into the ecological role of *Enterococcus faecalis* in dental root canal infections. *NPJ biofilms and microbiomes*, 11(1), 83. <https://doi.org/10.1038/s41522-025-00722-w>
141. Tomas, M. E., Mana, T. S. C., Wilson, B. M., Nerandzic, M. M., Joussef-Piña, S., Quiñones-Mateu, M. E., & Donskey, C. J. (2018). Tapering Courses of Oral Vancomycin Induce Persistent Disruption of the Microbiota That Provide Colonization Resistance to *Clostridium difficile* and Vancomycin-Resistant Enterococci in Mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(5), e02237-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02237-17>
142. Pearlmutter, B. S., Carlisle, M. G., Wilson, B. M., Sangwan, N., & Donskey, C. J. (2024). Pulsed dosing and extended daily dosing of oral vancomycin do not facilitate clearance of *Clostridioides difficile* colonization in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 68(1), e0090323. <https://doi.org/10.1128/aac.00903-23>
143. Miller, W. R., & Arias, C. A. (2024). ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. *Nature reviews. Microbiology*, 22(10), 598–616. <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01054-w>
144. Denissen, J., Reyneke, B., Waso-Reyneke, M., Havenga, B., Barnard, T., Khan, S., & Khan, W. (2022). Prevalence of ESKAPE pathogens in the environment: Antibiotic resistance status, community-acquired infection and risk

- to human health. *International journal of hygiene and environmental health*, 244, 114006. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114006>
145. Ayobami, O., Brinkwirth, S., Eckmanns, T., & Markwart, R. (2022). Antibiotic resistance in hospital-acquired ESKAPE-E infections in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Emerging microbes & infections*, 11(1), 443–451. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2030196>
146. Lohr, B., Pfeifer, Y., Heudorf, U., Rangger, C., Norris, D. E., & Hunfeld, K. P. (2018). High Prevalence of Multidrug-Resistant Bacteria in Libyan War Casualties Admitted to a Tertiary Care Hospital, Germany. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 24(5), 578–584. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0141>
147. Maltezou, H. C., Theodoridou, M., & Daikos, G. L. (2017). Antimicrobial resistance and the current refugee crisis. *Journal of global antimicrobial resistance*, 10, 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.03.013>
148. Loban', G., Faustova, M., Dobrovolska, O., & Tkachenko, P. (2023). War in Ukraine: incursion of antimicrobial resistance. *Irish Journal of Medical Science*, 192(6), 2905-2907. doi: 10.1007/s11845-023-03401-x
149. Valentine, K.P., Viacheslav, K.M. (2017). Bacterial flora of combat wounds from eastern Ukraine and time-specified changes of bacterial recovery during treatment in Ukrainian military hospital. *BMC Res Notes* 10, 152. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2481-4>
150. Kondratiuk, V., Jones, B. T., Kovalchuk, V., Kovalenko, I., Ganiuk, V., Kondratiuk, O., & Frantsishko, A. (2021). Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic resistance in military hospital-associated bacteria from war injuries in the Eastern Ukraine conflict between 2014 and 2020. *The Journal of hospital infection*, 112, 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.03.020>

151. Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., ... Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomedica*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395.
152. 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. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00291-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00291-8)
153. Ludvigsson, J. F., & Loboda, A. (2022). Systematic review of health and disease in Ukrainian children highlights poor child health and challenges for those treating refugees. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 111(7), 1341–1353. <https://doi.org/10.1111/apa.16370>
154. Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Frontiers in Oral Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.
155. Maihoub, S., Krasznai, M., & Molnár, A. (2024). Az antibiotikumok alternatívájaként egyre gyakrabban ajánlott, helyileg alkalmazható antiseptikumok összehasonlítása [A comparison of locally acting antiseptics, increasingly recommended as an alternative to antibiotics]. *Orvosi hetilap*, 165(41), 1621–1627. <https://doi.org/10.1556/650.2024.33125>
156. Boyce J. M. (2023). Best products for skin antiseptics. *American journal of infection control*, 51(11S), A58–A63. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2023.02.002>
157. Boisson, M., Corbi, P., Kerforne, T., Camilleri, L., Debauchez, M., Demondion, P., Eljezi, V., Flecher, E., Lepelletier, D., Leprince, P., Nessler, N., Nizou, J. Y., Roussel, J. C., Rozec, B., Ruckly, S., Lucet, J. C., Timsit, J. F., & Mimoz, O. (2019). Multicentre, open-label, randomised, controlled clinical trial comparing 2% chlorhexidine-70% isopropanol and 5% povidone iodine-69%

- ethanol for skin antiseptics in reducing surgical-site infection after cardiac surgery: the CLEAN 2 study protocol. *BMJ open*, 9(6), e026929. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026929>
158. Немченко, А., Міщенко, В., Винник, О., & Данилюк, Б. (2020). Огляд розвитку виробництва антисептичних засобів в Україні. *Молодий вчений*, 10(86), 279-283. <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2020-10-86-57>
159. Назарчук, О. А. (2014). Сучасні аспекти дослідження і використання антисептиків в медицині. *Biomedical and biosocial anthropology*, 23, 29-35.
160. Maillard, J. Y., & Pascoe, M. (2024). Disinfectants and antiseptics: mechanisms of action and resistance. *Nature reviews. Microbiology*, 22(1), 4–17. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00958-3>
161. Williamson, D. A., Carter, G. P., & Howden, B. P. (2017). Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns. *Clinical microbiology reviews*, 30(3), 827–860. <https://doi.org/10.1128/CMR.00112-16>
162. Vargas-Cuebas, G. G., Sanchez, C. A., Bezold, E. L., Walker, G. M., Siddiqui, S., Minbiole, K. P. C., & Wuest, W. M. (2024). Adaptations to cationic biocide exposure differentially influence virulence factors and pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*. *Virulence*, 15(1), 2397503. <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2397503>
163. da Silva Filho, R. G., de Lima E Silva, A. A., de Meirelles Saramago, C. S., & Bôas, M. H. S. V. (2025). Influence of sub-inhibitory concentrations of antiseptics on biofilm formation in *S. epidermidis*. *Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 56(3), 1823–1833. <https://doi.org/10.1007/s42770-025-01702-0>
164. Ortega-Peña, S., Hidalgo-González, C., Robson, M. C., & Krötzsch, E. (2017). In vitro microbicidal, anti-biofilm and cytotoxic effects of different

- commercial antiseptics. *International wound journal*, 14(3), 470–479.  
<https://doi.org/10.1111/iwj.12625>
165. Boyce J. M. (2023). Quaternary ammonium disinfectants and antiseptics: tolerance, resistance and potential impact on antibiotic resistance. *Antimicrobial resistance and infection control*, 12(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01241-z>
166. Шевчук, Н. М. (2013). Дослідження формування стійкості у стафілококів та ешерихій до антисептиків. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 17(1), 33-36.
167. Дудар, А. О. (2021). *Особливості формування стійкості грампозитивної кокової мікрофлори до антибіотиків та антисептиків* (Дис. ... д-ра філософії : 222). Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова.
168. Janakiram, C., Venkitachalam, R., Fontelo, P., Iafolla, T. J., & Dye, B. A. (2020). Effectiveness of herbal oral care products in reducing dental plaque & gingivitis - a systematic review and meta-analysis. *BMC complementary medicine and therapies*, 20(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-2812-1>
169. Brookes, Z. L. S., Bescos, R., Belfield, L. A., Ali, K., & Roberts, A. (2020). Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *Journal of dentistry*, 103, 103497.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103497>
170. Jafer, M., Patil, S., Hosmani, J., Bhandi, S. H., Chalisserry, E. P., & Anil, S. (2016). Chemical Plaque Control Strategies in the Prevention of Biofilm-associated Oral Diseases. *The journal of contemporary dental practice*, 17(4), 337–343.  
<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1851>
171. Featherstone, J. D. B., & Chaffee, B. W. (2018). The Evidence for Caries Management by Risk Assessment (CAMBRA®). *Advances in dental research*, 29(1), 9–14. <https://doi.org/10.1177/0022034517736500>

172. Garrido, L., Lyra, P., Rodrigues, J., Viana, J., Mendes, J. J., & Barroso, H. (2023). Revisiting Oral Antiseptics, Microorganism Targets and Effectiveness. *Journal of personalized medicine*, 13(9), 1332. <https://doi.org/10.3390/jpm13091332>
173. Figuero, E., Herrera, D., Tobías, A., Serrano, J., Roldán, S., Escribano, M., & Martín, C. (2019). Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: A systematic review and network meta-analyses. *Journal of clinical periodontology*, 46(7), 723–739. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13127>
174. AlDhalaan, N. A., BaQais, A., & Al-Omar, A. (2020). Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus*, 12(2), e6944. <https://doi.org/10.7759/cureus.6944>
175. Torabi, S., & Zahra, F. (2025). Disinfectants. *In StatPearls*. StatPearls Publishing.
176. Bobyriov, V.M., Petrova, T.A., Ostrovska, G.Yu., Ryabushko, M.M., & Kapustianska, A.A. (2020). *Pharmacotherapy in dentistry: manual*. Vinnytsia. Nova Knyha.
177. Борисенко, А.В. (Ред.), Данилевський, М.Ф., Мохорт, М.А., Мохорт, В.В., Дікова, І.Г., & Волосовець, Т.М. (2018). *Фармакотерапія захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонта: навч. посіб.* Видавництво ВСВ «Медицина».
178. Al-Habsi R. (2025). Preventing Surgical Site Infections: A Narrative Review of Antiseptic Solutions in the Operating Theatre. *Cureus*, 17(11), e98016. <https://doi.org/10.7759/cureus.98016>
179. Бут, Н. С., & Рябокони, Є. М. (2019). Сучасні погляди на лікування глибокого карієсу зубів. *Експериментальна та клінічна стоматологія*, 3-7.
180. Нагірний, Я. П., & Гутор, Н. С. (2018). Клінічна ефективність застосування полібіолін-куріозинової суміші для лікування альвеоліту. *Клінічна стоматологія*, (3), 70-74.

181. Widmer, A. F., Atkinson, A., Kuster, S. P., Wolfensberger, A., Klimke, S., Sommerstein, R., Eckstein, F. S., Schoenhoff, F., Beldi, G., Gutschow, C. A., Marschall, J., Schweiger, A., & Jent, P. (2024). Povidone Iodine vs Chlorhexidine Gluconate in Alcohol for Preoperative Skin Antisepsis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 332(7), 541–549. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.8531>
182. da Silveira Teixeira, D., de Figueiredo, M. A. Z., Cherubini, K., de Oliveira, S. D., & Salum, F. G. (2019). The topical effect of chlorhexidine and povidone-iodine in the repair of oral wounds. A review. *Stomatologija*, 21(2), 35–41.
183. Hu, L., Ye, X., Zeng, X., Duan, X., Xiu, Q., Ding, Z., & Liu, F. (2024). The Effect of Oral Mucosal Disinfection with Povidone-Iodine in Oral and Maxillofacial Surgery. *The Journal of craniofacial surgery*, 35(8), e730–e733. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000010499>
184. Kennedy H. (2025). Contact dermatitis secondary to povidone-iodine: A systematic review. *Contact dermatitis*, 92(1), 2–8. <https://doi.org/10.1111/cod.14712>
185. Fuse, Y., Ogawa, H., Tsukahara, Y., Fuse, Y., Ito, Y., Shishiba, Y., & Irie, M. (2023). Iodine Metabolism and Thyroid Function During the Perinatal Period: Maternal-Neonatal Correlation and Effects of Topical Povidone-Iodine Skin Disinfectants. *Biological trace element research*, 201(6), 2685–2700. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03363-8>
186. Zellama, D., Ayed, S., Azzabi, A., Mrabet, S., Sahtout, W., Fradi, A., Aicha, N. B., Guedri, Y., & Achour, A. (2020). Acute Kidney Injury due to Povidone-Iodine. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 31(5), 1125–1128. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.301181>
187. Fuse, Y., Ito, Y., Yamaguchi, M., & Tsukada, N. (2022). High Ingestion Rate of Iodine from Povidone-Iodine Mouthwash. *Biological trace element research*, 200(8), 3902–3909. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02978-7>

188. Kanabar, B., Piparva, K. G., & Kanabar, R. B. (2024). Povidone-Iodine Induced Allergic Contact Dermatitis in a 10-Year-Old Girl: A Case Report. *Cureus*, 16(7), e65121. <https://doi.org/10.7759/cureus.65121>
189. Thaisriwong, C., & Chaithongwongwatthana, S. (2025). A randomized controlled trial of povidone-iodine application after skin closure for prevention of surgical site infection in emergency cesarean section. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 168(1), 149–154. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15817>
190. Imlay J. A. (2019). Where in the world do bacteria experience oxidative stress?. *Environmental microbiology*, 21(2), 521–530. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.14445>
191. Zhu, G., Wang, Q., Lu, S., & Niu, Y. (2017). Hydrogen Peroxide: A Potential Wound Therapeutic Target?. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 26(4), 301–308. <https://doi.org/10.1159/000475501>
192. Худякова, М. Б., Соколова, І. І., & Бірюкова, М. М. (2018). Місцева та загальна фармакотерапія запальних захворювань пародонту: навчально-методичний посібник. Харківський національний медичний університет.
193. Gasmi Benahmed, A., Gasmi, A., Menzel, A., Hrynovets, I., Chirumbolo, S., Shanaida, M., Lysiuk, R., Shanaida, Y., Dadar, M., & Bjørklund, G. (2022). A review on natural teeth whitening. *Journal of oral biosciences*, 64(1), 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.12.002>
194. Akuji, M. A., & Chambers, D. J. (2017). Hydrogen peroxide: more harm than good?. *British journal of anaesthesia*, 118(6), 958–959. <https://doi.org/10.1093/bja/aex151>
195. Romano, V., Di Gennaro, D., Sacco, A. M., Festa, E., Roscetto, E., Basso, M. A., Ascione, T., & Balato, G. (2022). Cell Toxicity Study of Antiseptic

- Solutions Containing Povidone-Iodine and Hydrogen Peroxide. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(8), 2021. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12082021>
196. Palaniappan, V., & Karthikeyan, K. (2022). Potassium permanganate: a 'desert island drug' in dermatology. *Clinical and experimental dermatology*, 47(9), 1650–1657. <https://doi.org/10.1111/ced.15261>
197. Babalska, Z. Ł., Korbecka-Paczkowska, M., & Karpiński, T. M. (2021). Wound Antiseptics and European Guidelines for Antiseptic Application in Wound Treatment. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(12), 1253. <https://doi.org/10.3390/ph14121253>
198. Ahonen, T. J., Rinne, M., Grutschreiber, P., Mätlik, K., Airavaara, M., Schaarschmidt, D., Lang, H., Reiss, D., Xhaard, H., Gaveriaux-Ruff, C., Yli-Kauhaluoma, J., & Moreira, V. M. (2018). Synthesis of 7 $\beta$ -hydroxy-8-ketone opioid derivatives with antagonist activity at mu- and delta-opioid receptors. *European journal of medicinal chemistry*, 151, 495–507. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.074>
199. Gouthami, K., Nagajyothi, P. C., Vijaya, R., Maity, S., Santra, A., Pavani, K., Damodara Reddy, V., & Shim, J. (2026). Antioxidant, Antimicrobial, and Molecular Binding Affinity Applications of Green-Synthesized Nickel Oxide Nanoparticles. *Chemistry & biodiversity*, 23(1), e02684. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202502684>
200. Salma Banu, A., Juya Lakshmi, S.S., Leela, K.V., Mani Rahulan, K., & Kaviyarasan, S. (2026). Harnessing silica-coated silver nanoparticles for combating multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Applied microbiology and biotechnology*, 110(1), 14. <https://doi.org/10.1007/s00253-025-13699-5>
201. Sneka, A., Subbarao, R. B., Selvamuthukumar, T., & Muneer, S. (2026). Development of Antimicrobial Films Using Eri Silk Fibroin Blended With Green-Synthesized Silver Nanoparticles Against Common Human Pathogens. *Biopolymers*, 117(1), e70078. <https://doi.org/10.1002/bip.70078>

202. Fernandez, C. C., Sokolonski, A. R., Fonseca, M. S., Stanisic, D., Araújo, D. B., Azevedo, V., Portela, R. D., & Tasic, L. (2021). Applications of Silver Nanoparticles in Dentistry: Advances and Technological Innovation. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2485. <https://doi.org/10.3390/ijms22052485>
203. Gao, S. S., Zhao, I. S., Duffin, S., Duangthip, D., Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2018). Revitalising Silver Nitrate for Caries Management. *International journal of environmental research and public health*, 15(1), 80. <https://doi.org/10.3390/ijerph15010080>
204. Egas, L. S., Reis, E. N. R. C., da Silva, L. F., Bonardi, J. P., de Lima, V. N., Ferreira, P. H. S. G., de Deus, C. B. D., & Garcia Júnior, I. R. (2018). Cervicofacial Necrotizing Fasciitis and Drugs. *The Journal of craniofacial surgery*, 29(6), e617–e618. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000004679>
205. Shaaban, M. T., Ghaly, M. F., & Fahmi, S. M. (2021). Antibacterial activities of hexadecanoic acid methyl ester and green-synthesized silver nanoparticles against multidrug-resistant bacteria. *Journal of basic microbiology*, 61(6), 557–568. <https://doi.org/10.1002/jobm.202100061>
206. da Cunha, K. F., Albernaz, D. T. F., Garcia, M. O., Allend, S. O., & Hartwig, D. D. (2023). Silver nanoparticles (AgNPs) in the control of *Staphylococcus* spp. *Letters in applied microbiology*, 76(1), ovac032. <https://doi.org/10.1093/lambio/ovac032>
207. Wan, G., Ruan, L., Yin, Y., Yang, T., Ge, M., & Cheng, X. (2016). Effects of silver nanoparticles in combination with antibiotics on the resistant bacteria *Acinetobacter baumannii*. *International journal of nanomedicine*, 11, 3789–3800. <https://doi.org/10.2147/IJN.S104166>
208. Rebelo, A., Almeida, A., Peixe, L., Antunes, P., & Novais, C. (2023). Unraveling the Role of Metals and Organic Acids in Bacterial Antimicrobial Resistance in the Food Chain. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(9), 1474. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12091474>

209. Pal, C., Asiani, K., Arya, S., Rensing, C., Stekel, D. J., Larsson, D. G. J., & Hobman, J. L. (2017). Metal Resistance and Its Association With Antibiotic Resistance. *Advances in microbial physiology*, 70, 261–313. <https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2017.02.001>
210. Sun, S., Zhang, H., Luo, Y., Guo, C., Ma, X., Fan, J., Chen, J., & Geng, N. (2022). Occurrence, accumulation, and health risks of heavy metals in Chinese market baskets. *The Science of the total environment*, 829, 154597. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154597>
211. Jannetto, P. J., & Cowl, C. T. (2023). Elementary Overview of Heavy Metals. *Clinical chemistry*, 69(4), 336–349. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvad022>
212. Renu, K., Chakraborty, R., Myakala, H., Koti, R., Famurewa, A. C., Madhyastha, H., Vellingiri, B., George, A., & Valsala Gopalakrishnan, A. (2021). Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium) - induced hepatotoxicity - A review. *Chemosphere*, 271, 129735. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129735>
213. Ratnapradipa D. (2024). Environment and Health: Heavy Metal Toxicity. *FP essentials*, 545, 13–18.
214. Kashikar, R. R., Hindlekar, A., Jadhav, G. R., Mittal, P., & Mukherjee, P. (2023). Comparative evaluation of four different root canal irrigation techniques for apical extrusion of sodium hypochlorite - An in vitro study. *Journal of conservative dentistry and endodontics*, 26(4), 424–428. [https://doi.org/10.4103/jcd.jcd\\_210\\_23](https://doi.org/10.4103/jcd.jcd_210_23)
215. Feitosa, I. B., Mori, B., Santos, A. P. A. D., Villanova, J. C. O., Teles, C. B. G., & Costa, A. G. (2021). What are the immunopharmacological effects of furazolidone? A systematic review. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 43(6), 674–679. <https://doi.org/10.1080/08923973.2021.1979034>

216. Norman, G., Dumville, J. C., Moore, Z. E., Tanner, J., Christie, J., & Goto, S. (2016). Antibiotics and antiseptics for pressure ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD011586. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011586.pub2>
217. Delgado-Enciso, I., Aurelien-Cabezas, N. S., Meza-Robles, C., Walle-Guillen, M., Hernandez-Fuentes, G. A., Cabrera-Licon, A., Hernandez-Rangel, A. E., Delgado-Machuca, M., Rodriguez-Hernandez, A., Beas-Guzman, O. F., Cardenas-Aguilar, C. B., Rodriguez-Sanchez, I. P., Martinez-Fierro, M. L., Chaviano-Conesa, D., & Paz-Michel, B. A. (2024). Efficacy of neutral electrolyzed water vs. common topical antiseptics in the healing of full-thickness burn: Preclinical trial in a mouse model. *Biomedical reports*, 21(6), 189. <https://doi.org/10.3892/br.2024.1877>
218. Karapolat, S., Karapolat, B., Buran, A., Okatan, B. K., Turkyilmaz, A., Set, T., & Tekinbas, C. (2020). The Effects of Nitrofurazone on Wound Healing in Thoracoabdominal Full-thickness Skin Defects. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, 32(5), 134–141.
219. Hajská, M., Dragúňová, J., & Koller, J. (2017). Cytotoxicity testing of burn wound dressings: first results. *Cell and tissue banking*, 18(2), 143–151. <https://doi.org/10.1007/s10561-017-9621-x>
220. Moreno-Lozano, L., de Aramburu-Mera, T., & Bermúdez-Hormigo, C. (2024). Allergic contact dermatitis due to Furacin® [Allergic contact dermatitis due to Furacin®]. *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993)*, 71(2), 128–130. <https://doi.org/10.29262/ram.v71i2.1246>
221. Cuevas Bravo, C., Crespo Quirós, J., Noguerado Mellado, B., & Rojas Pérez-Ezquerria, P. (2021). Furacin: More than just contact dermatitis from nitrofurazone. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 127(3), 389–390. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.05.030>

222. Sanz-Cabanillas, E. B., de Dulanto-García, L., Prados-Carmona, A., & Navarro-Triviño, F. J. (2024). Systemic allergic contact dermatitis after use of topical nitrofurazone. *Contact dermatitis*, 91(2), 154–156. <https://doi.org/10.1111/cod.14560>
223. Leatherbury, M. S., Thierer, L. M., Sanchez, C. A., Vargas-Cuebas, G. G., Petersen, A. A., Amoo, L. E., Bezold, E. L., Washington, K. C., Mistrot, M. B., Zdilla, M. J., Wuest, W. M., & Minbiole, K. P. C. (2024). Chimeric Amphiphilic Disinfectants: Quaternary Ammonium/Quaternary Phosphonium Hybrid Structures. *ChemMedChem*, 19(11), e202300718. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202300718>
224. Mohapatra, S., Yutao, L., Goh, S. G., Ng, C., Luhua, Y., Tran, N. H., & Gin, K. Y. (2023). Quaternary ammonium compounds of emerging concern: Classification, occurrence, fate, toxicity and antimicrobial resistance. *Journal of hazardous materials*, 445, 130393. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130393>
225. Santoro, O., & Izzo, L. (2024). Antimicrobial Polymer Surfaces Containing Quaternary Ammonium Centers (QACs): Synthesis and Mechanism of Action. *International journal of molecular sciences*, 25(14), 7587. <https://doi.org/10.3390/ijms25147587>
226. Gao, J., White, E. M., Liu, Q., & Locklin, J. (2017). Evidence for the Phospholipid Sponge Effect as the Biocidal Mechanism in Surface-Bound Polyquaternary Ammonium Coatings with Variable Cross-Linking Density. *ACS applied materials & interfaces*, 9(8), 7745–7751. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b14940>
227. Poppolo Deus, F., & Ouanounou, A. (2022). Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects. *International dental journal*, 72(3), 269–277. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2022.01.005>
228. James, P., Worthington, H. V., Parnell, C., Harding, M., Lamont, T., Cheung, A., Whelton, H., & Riley, P. (2017). Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive

- treatment for gingival health. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD008676. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008676.pub2>
229. Ghosh, A., Aggarwal, V. R., & Moore, R. (2022). Aetiology, Prevention and Management of Alveolar Osteitis-A Scoping Review. *Journal of oral rehabilitation*, 49(1), 103–113. <https://doi.org/10.1111/joor.13268>
230. Blot S. (2019). Chlorhexidine and Oral Care. *The American journal of nursing*, 119(6), 13. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000559785.40501.01>
231. Bardia, A., Blitz, D., Dai, F., Hersey, D., Jinadasa, S., Tickoo, M., & Schonberger, R. B. (2019). Preoperative chlorhexidine mouthwash to reduce pneumonia after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 158(4), 1094–1100. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.01.014>
232. Annisa, Z. U., Sulijaya, B., Tadjoedin, E. S. S., Hutomo, D. I., & Masulili, S. L. C. (2023). Effectiveness of chlorhexidine gels and chips in Periodontitis Patients after Scaling and Root Planing: a systematic review and Meta-analysis. *BMC oral health*, 23(1), 819. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03241-2>
233. Dadda-García, R., de Valles-Fernández, J., & Solaz-García, Á. (2022). Oral hygiene with chlorhexidine and bacterial resistance in intubated patients. *Enfermería intensiva*, 33(1), 52–53. <https://doi.org/10.1016/j.enfie.2021.08.001>
234. Lopes, A. B. S., R Lima, A., D Bronzato, J., Herrera, D. R., Francisco, P. A., Carvalho, M. C. C., Abuna, G., Sinhoreti, M., & Gomes, B. P. F. A. (2024). Influence of different presentation forms of chlorhexidine on contaminated root canals during agitation. *Australian endodontic journal : the journal of the Australian Society of Endodontology Inc*, 50(3), 513–524. <https://doi.org/10.1111/aej.12862>

235. Zhu, X., Li, Y., Zhang, X., Zhang, P., Tian, Q., Ma, C., & Shi, C. (2023). Combination of Cetylpyridinium Chloride and Chlorhexidine Acetate: A Promising Candidate for Rapid Killing of Gram-Positive/Gram-Negative Bacteria and Fungi. *Current microbiology*, 80(3), 97. <https://doi.org/10.1007/s00284-023-03198-z>
236. Berezovska, A., Meiller, A., Marinesco, S., Nedellec, Y., Giroud, F., Gross, A. J., & Cosnier, S. (2023). Chlorhexidine digluconate exerts bactericidal activity vs Gram positive Staphylococci with bioelectrocatalytic compatibility: High level disinfection for implantable biofuel cells. *Bioelectrochemistry (Amsterdam, Netherlands)*, 152, 108435. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2023.108435>
237. Fernandez, M. D. S., Guedes, M. I. F., Langa, G. P. J., Rösing, C. K., Cavagni, J., & Muniz, F. W. M. G. (2022). Virucidal efficacy of chlorhexidine: a systematic review. *Odontology*, 110(2), 376–392. <https://doi.org/10.1007/s10266-021-00660-x>
238. Mougeot, J. C., Beckman, M. F., Bahrani Mougeot, F., & Horton, J. M. (2022). Cutaneous Microbiome Profiles Following Chlorhexidine Treatment in a 72-Hour Daily Follow-Up Paired Design: a Pilot Study. *Microbiology spectrum*, 10(3), e0175321. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01753-21>
239. Huang, S. S., Septimus, E., Kleinman, K., Moody, J., Hickok, J., Heim, L., Gombosov, A., Avery, T. R., Haffenreffer, K., Shimelman, L., Hayden, M. K., Weinstein, R. A., Spencer-Smith, C., Kaganov, R. E., Murphy, M. V., Forehand, T., Lankiewicz, J., Coady, M. H., Portillo, L., Sarup-Patel, J., ... ABATE Infection trial team (2019). Chlorhexidine versus routine bathing to prevent multidrug-resistant organisms and all-cause bloodstream infections in general medical and surgical units (ABATE Infection trial): a cluster-randomised trial. *Lancet (London, England)*, 393(10177), 1205–1215. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32593-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32593-5)

240. Parker, D. M., Koch, J. A., Gish, C. G., Brothers, K. M., Li, W., Gilbertie, J., Rowe, S. E., Conlon, B. P., Byrapogu, V. K. C., & Urish, K. L. (2023). Hydrogen Peroxide, Povidone-Iodine and Chlorhexidine Fail to Eradicate *Staphylococcus aureus* Biofilm from Infected Implant Materials. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(6), 1230. <https://doi.org/10.3390/life13061230>
241. Sultan, A. M., & Ahmed, M. A. (2022). Distribution of chlorhexidine resistance genes among *Staphylococcus aureus* clinical isolates: the challenge of antiseptic resistance. *Germs*, 12(4), 461–471. <https://doi.org/10.18683/germs.2022.1352>
242. Buxser S. (2021). Has resistance to chlorhexidine increased among clinically-relevant bacteria? A systematic review of time course and subpopulation data. *PloS one*, 16(8), e0256336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256336>
243. Farahani, H. E., Asgharzadeh, S., Golmoradzadeh, R., Akrami, S., Ghaznavi-Rad, E., Mirkalantari, S., & Masjedan-Jazi, F. (2024). Resistance to Chlorhexidine and Benzalkonium Chloride in *E. Coli* ST131, *A. Baumannii*, and *P. Aeruginosa* Isolates. *Clinical laboratory*, 70(1), 10.7754/Clin.Lab.2023.230434. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2023.230434>
244. Hassan, K. A., Jackson, S. M., Penesyan, A., Patching, S. G., Tetu, S. G., Eijkelkamp, B. A., Brown, M. H., Henderson, P. J., & Paulsen, I. T. (2013). Transcriptomic and biochemical analyses identify a family of chlorhexidine efflux proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(50), 20254–20259. <https://doi.org/10.1073/pnas.1317052110>
245. Abbood, H. M., Hijazi, K., & Gould, I. M. (2023). Chlorhexidine Resistance or Cross-Resistance, That Is the Question. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(5), 798. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050798>
246. Gregorchuk, B. S. J., Reimer, S. L., Green, K. A. C., Cartwright, N. H., Beniac, D. R., Hiebert, S. L., Booth, T. F., Chong, P. M., Westmacott, G. R., Zhanel, G. G., & Bay, D. C. (2021). Phenotypic and Multi-Omics Characterization

- of *Escherichia coli* K-12 Adapted to Chlorhexidine Identifies the Role of MlaA and Other Cell Envelope Alterations Regulated by Stress Inducible Pathways in CHX Resistance. *Frontiers in molecular biosciences*, 8, 659058. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.659058>
247. Cieplik, F., Jakubovics, N. S., Buchalla, W., Maisch, T., Hellwig, E., & Al-Ahmad, A. (2019). Resistance Toward Chlorhexidine in Oral Bacteria - Is There Cause for Concern?. *Frontiers in microbiology*, 10, 587. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00587>
248. Osmanov, A., Farooq, Z., Richardson, M. D., & Denning, D. W. (2020). The antiseptic Miramistin: a review of its comparative in vitro and clinical activity. *FEMS microbiology reviews*, 44(4), 399–417. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa012>
249. Стукан, О. К. (2015). Дослідження активності антисептичних препаратів Декаметоксину, Мірамістину в різних фізико-хімічних умовах. *Світ медицини та біології*, 11(3-2), 130-133.
250. Назарчук, О. А., Стародуб, А. І., Римша, О. В., Стародуб, В. А., & Колодій, С. А. (2018). Характеристика етіологічної структури та чутливості до антибіотиків, антисептиків збудників інфекційних ускладнень органів дихання у дітей з критичними станами. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, (22, № 2), 311-317.
251. Назарчук, О. А., & Нагайчук, В. І. (2015). Оцінка ефективності застосування декасану, декаметоксину та його композиції у пацієнтів з важкою термічною травмою. *Аннали Мечниковського інституту*, (2), 184-190.
252. Nazarchuk, O. A., Cheresniuk, I. L., & Nazarchuk, H. H. (2019). The research of antimicrobial efficacy of antiseptics decamethoxin, miramistin and their effect on nuclear DNA fragmentation and epithelial cell cycle. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 72(3), 374–380.

253. Митченко, О. В. (2023). *Лікування пацієнтів з верхівковим періодонтитом в стадії загострення* [Дис. док. філ.]. Буковинський державний медичний університет.
254. Ніколішина, Е. В., Марченко, А. В., Іленко, Н. М., Литовченко, І. Ю., Николишина, Э. В., Марченко, А. В., ... & Литовченко, И. Ю. (2020). Місцеве лікування хронічного кандидозного стоматиту. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 5(24), 121–124.
255. Колесник, О. О., Кривцова, М. В., Савенко, М. В., & Уровський, О. О. (2024). Ефективність антисептичних препаратів на ізоляти ускладнених вогнестрільних ран в дослідженнях *in vitro*. *Intermedical journal*, (1), 123-128.
256. Гутор, Н. С. (2023). Оптимізація діагностики, профілактики та лікування альвеоліту. Огляд літератури. *Клінічна Стоматологія*, (2-3), 28–37. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2023.2-3.14185>
257. Denysko, T. V., Nazarchuk, O. A., Gruzevskyi, O., Bahniuk, N. A., Dmytriiev, D. V., Chornopyschuk, R. M., & 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*, 13, 932467. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.932467>
258. Dovga, I., Chastiy, T., Ivannik, V., & Kazmirchuk, V. (2022). Вагініти та проблеми їх лікування. *Annals of Mechnikov's Institute*, (2), 9-20.
259. Шапринський, В. О., Назарчук, О. А., Горовий, В. І., Довгань, І. І., Бабіна, Ю. М., & Верба, М.А. (2025). Вплив антисептиків на мікрофлору періопераційних інфекційних ускладнень у пацієнтів із доброякісною гіперплазією передміхурової залози. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (2), 16–24. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2025.2.15378>
260. Vagnyuk, N. A., Nazarchuk, O. A., Babina, Y. M., Chornopyschuk, R. M., & Kulyk, A. V. (2021). Antimicrobial activity of antiseptics in the prevention of

- postoperative infectious complications. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, (40), 33-36. <https://doi.org/10.31393/bba40-2020-05>
261. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., Ананьєва, М. М., Фаустова, М. О., & Гаврильєв, В. М. (2021). Етіологічні чинники та методи лікування інфекційно-запальних ускладнень екстракції зуба (огляд літератури). *Вісник проблем біології і медицини*, 3 (161), 89–95. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-89-95>
262. Babina, Y. M., Nazarchuk, O. A., Dmytriiev, D. V., Rymsha, O. V., & Behma, M. A. (2020). Research of sensitivity of clinical strains of s. Aureus to decamethoxin and local anesthetics. *Art of Medicine*, 17-22. <https://doi.org/10.21802/artm.2020.3.15.17>
263. Назарчук, О. А. (2019). Дослідження протимікробної ефективності сучасних антисептичних засобів на основі декаметоксину та повідону йоду. *Періопераційна медицина*, 2(1), 4-10. <https://doi.org/10.31636/prmd.v2i1.1>
264. Paliy, G. K., Pavliuk, S. V., Dudar, A., Paliy, D., & Kulyk, A. V. (2018). Characteristics of the resistance of microorganisms to antimicrobial drugs. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 22(3), 417-421. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(3\)-04](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-04)
265. Гуменюк, М. І., Гуменюк, Г. Л., & Опімах, С. Г. (2020). Ефективність декаметоксину проти складних вірусів, незалежно від їх антигенної будови: перспективи використання при сучасних вірусних захворюваннях дихальних шляхів. *Актуальна інфектологія*, 8 (1), 25-33. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.8.1.2020.196168>
266. Дзюблик, О. Я., Дзюблик, І. В., Трохименко, О. П., & Боророва, О. Л. (2020). Віруліцидна дія декаметоксину in vitro по відношенню до коронавірусу інфекційного бронхіту. *Український пульмонологічний журнал*, 2, 27-30. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2020-108-2-27-30>

267. Chumak, Y., Loban, G., Ananieva, M., Faustova, M., & Havryliev, V. (2022). Зміна адгезивних властивостей клінічних ізолятів *Streptococcus mitis* під впливом антисептиків. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 22(3-4), 176-179. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.176>
268. Назарчук, О. А., & Нагайчук, В. І. (2018). Антибіотикорезистентність *Acinetobacter baumannii* як збудника хірургічної інфекції та підходи до її подолання з використанням антисептика декаметоксину. *Perioperaciina Medicina*, 1(2), 18-22.
269. Дудар, А. О. (2021). *Особливості формування стійкості грампозитивної кокової мікрофлори до антибіотиків та антисептиків*. [Дис. док. філ.]. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.
270. Палій, Г. К., Павлюк, С. В., Дудар, А. О., Палій, Д. В., & Кулик, А. В. (2018). Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, (22, № 3), 417-421.
271. Ковальчук, В. П., Кондратюк, В. М., Фоміна, Н. С., & Коваленко, І. М. (2017). Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування антибіотиків і Декасану. *Медицина невідкладних станів*, 8 (87), 39-42. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.87.2017.121324>
272. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. (2025, January 7). *Journal of the American Medical Association*, 333(1), 71-74. doi: 10.1001/jama.2024.21972
273. Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини (2005). Конвенція про права людини та біомедицину № 994\_686. Отримано з [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\\_334#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334#Text)
274. Tille, Patricia M. (2014). *Bailey & Scott's diagnostic microbiology*. St. Louis, Missouri: Elsevier.

275. Public Health England. (2016). *Investigation of swabs from skin and superficial soft tissue infections. UK Standards for Microbiology Investigations*. В 11 Issue 6.
276. Про внесення змін до додатка 4 до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини (2018). Наказ МОЗ України № 1752. Отримано з <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-26092018--1752-pro-vnesennja-zmin-do-dodatka-4-do-metodiki-rozrobki-ta-vprovadzhenja-medichnih-standartiv-medichnoi-dopomogi-na-zasadah-dokazovoi-medicini>
277. Matuschek, E., Brown, D. F. J., & Kahlmeter, G. (2014). Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(4), O255-O266. doi: 10.1111/1469-0691.12373
278. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0.* (2025). EUCAST. Retrieved from [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_15.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_15.0_Breakpoint_Tables.pdf)
279. *Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 15.0.* (2025, January 1). Retrieved from [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/QC/v\\_15.0\\_EUCAST\\_QC\\_tables\\_routine\\_and\\_extended\\_QC.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/QC/v_15.0_EUCAST_QC_tables_routine_and_extended_QC.pdf).
280. *EUCAST reading guide for broth microdilution. Version 5.0. Changes from previous version (4.0).* (2024). EUCAST. Retrieved from [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/MIC\\_testing/Reading\\_guide\\_BMD\\_v\\_5.0\\_2024.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/MIC_testing/Reading_guide_BMD_v_5.0_2024.pdf).

281. Назарчук, О. А., Черешнюк, І. Л., Назарчук, Г. Г., & Палій, Д. В. (2025). Вивчення антимікробної активності сучасних антисептиків та їх токсичного впливу на епітелій рогівки. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*, 3(488), 26-31. doi: 10.31288/oftalmolzh201932631
282. Cicchese, J. M., Sambarey, A., Kirschner, D., Linderman, J. J., & Chandrasekaran, S. (2021). A multi-scale pipeline linking drug transcriptomics with pharmacokinetics predicts in vivo interactions of tuberculosis drugs. *Scientific Reports*, 11(1), 5643. doi: 10.1038/s41598-021-84827-0
283. Meletiadis, J., Pournaras, S., Roilides, E., & Walsh, T. J. (2009). Defining Fractional Inhibitory Concentration Index Cutoffs for Additive Interactions Based on Self-Drug Additive Combinations, Monte Carlo Simulation Analysis, and In Vitro-In Vivo Correlation Data for Antifungal Drug Combinations against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(2), 602-609. doi: 10.1128/AAC.00999-09
284. Catalano, A., Iacopetta, D., Ceramella, J., Scumaci, D., Giuzio, F., Saturnino, C., ... Sinicropi, M. S. (2022). Multidrug Resistance (MDR): A Widespread Phenomenon in Pharmacological Therapies. *Molecules*, 27(3), 616. doi: 10.3390/molecules27030616
285. Eren, K., Taktakoglu, N., & Pirim, I. (2022). DNA Sequencing Methods: From Past to Present. *The Eurasian Journal of Medicine*, 54(Supp1), 47-56. doi: 10.5152/eurasianjmed.2022.22280
286. Ondov, B. D., Varadarajan, A., Passalacqua, K. D., & Bergman, N. H. (2008). Efficient mapping of Applied Biosystems SOLiD sequence data to a reference genome for functional genomic applications. *Bioinformatics*, 24(23), 2776-2777. doi: 10.1093/bioinformatics/btn512
287. *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification*. (n. d.). World Health Organization (WHO). Retrieved from <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>

288. *Декасан - інструкція* | ЮРiЯ-ФАРМ. (б. д.). ЮРiЯ-ФАРМ. Отримано з <https://www.uf.ua/product/dekasan-sup-sup-r-n/>
289. National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 118984404, *Decamethoxin*. Retrieved March 26, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Decamethoxin>
290. Paliy, H. K., Nazarchuk, O. A., Honchar, O. O., Kovalenko, I. V. & Yatsula, O. V. (2016). The research of physical and chemical, antimicrobial qualities of “Decamethoxin®” remedy. *Medical and Clinical Chemistry*, 18(1), 36-44. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i1.6181
291. Назарчук О. А. (2020) *Мікробіологічне обґрунтування використання антисептиків у опікових хворих для профілактики мікробних ускладнень* (Докторська дисертація). Доступ через Академічні тексти України (ДР № 0520U000032)
292. *ATCDDD - ATC/DDD Index. D DERMATOLOGICALS*. (2024, December 27). NIPH WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Retrieved from [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=D08AJ10](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=D08AJ10)
293. Schrank, C. L., Minbiole, K. P. C., & Wuest, W. M. (2020). Are Quaternary Ammonium Compounds, the Workhorse Disinfectants, Effective against Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2? *ACS Infectious Diseases*, 6(7), 1553-1557. doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00265
294. Дзюблик, І. В., Трохименко, О. П., Соловійов, С. О., Трохимчук, В. В., Боророва, О. Л., & Яковенко, О. К. (2022). Ефективність in vitro декаметоксину для швидкої інактивації респіраторного коронавірусу. *Фармацевтичний журнал*, 77(2), 87-101. Отримано з [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2022\\_77\\_2\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2022_77_2_11)
295. *Хлоргексидин-Віола - інструкція* | Віола. (б. д.). ВІОЛА. Отримано з <https://violapharm.com/wp-content/uploads/2021/12/hlorgeksidin-viola-100-ml-u-flakoni-instructsiya-violapharm-356607-2.pdf>

296. Бобирьов, В. М., Петрова, Т. А., Островська, Г. Ю., & Рябушко, М. М. (2019). *Фармакотерапія в стоматології : навч. посіб. для студентів стоматол. ф-тів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації та лікарів-інтернів*. Вінниця: Нова книга.
297. National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 9552081, *Chlorhexidine Gluconate*. Retrieved December 4, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorhexidine-Gluconate>.
298. *ATCDDD - ATC/DDD Index*. D DERMATOLOGICALS. (2024, 27 грудня). NIPH WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Retrieved from [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=D08AC02&showdescription=yes](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=D08AC02&showdescription=yes)
299. *Мірамістин розчин д/зовн. заст. 0.1 мг/мл по 50 мл у флак.* (б. д.). TABLETKI.UA. Отримано з <https://tabletki.ua/uk/Мирамістин/22491/>
300. National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 72949, *Myramistin*. Retrieved December 4, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Myramistin>
301. Osmanov, A., Wise, A., & Denning, D. W. (2019). In vitro and in vivo efficacy of miramistin against drug-resistant fungi. *Journal of Medical Microbiology*, 68(7), 047-1052. doi: 10.1099/jmm.0.001007
302. Baker, N., Williams, A. J., Tropsha, A., & Ekins, S. (2020, May 25). Repurposing Quaternary Ammonium Compounds as Potential Treatments for COVID-19. *Pharmaceutical Research*, 37(6), 104. doi: 10.1007/s11095-020-02842-8
303. *Лідокаїну гідрохлорид розчин д/ін. 20 мг/мл по 2 мл №10 в амп.* (б. д.). TABLETKI.UA. Отримано з <https://tabletki.ua/uk/Лидокаїна-гідрохлорид/6291/>
304. National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 6314, *Lidocaine Hydrochloride*. Retrieved

- December 4, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lidocaine-Hydrochloride>.
305. *Lidocaine hydrochloride monohydrate 6108-05-0 | DTXSID80209953*. (2024). Computational Toxicology and Exposure Online Resources | US EPA. Retrieved from <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/executive-summary/DTXSID80209953/>
306. *N NERVOUS SYSTEM N01 ANESTHETICS*. (2024, December 27). Norwegian Institute of Public Health WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Retrieved from [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N01BB02&showdescription=yes](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=N01BB02&showdescription=yes)
307. *Lidocaine Hydrochloride ( Code - C48000 )*. (2025, November 25). EVS Explore. NCI Thesaurus – Version: 25.11d. Retrieved from <https://evsexplore.semantics.cancer.gov/evsexplore/concept/ncit/C48000>
308. *Інструкція МЕПІФРИН-ЗДОРОВ'Я UA/10776/01/01*. (б. д.). Ліки Контроль. Retrieved from [https://likicontrol.com.ua/інструкція/\[33296\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/[33296])
309. National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 66070, *Mepivacaine Hydrochloride*. Retrieved December 4, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/66070>
310. *N NERVOUS SYSTEM N01 ANESTHETICS*. (2024, December 27). Norwegian Institute of Public Health WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Retrieved from [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N01BB03&showdescription=yes](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=N01BB03&showdescription=yes)
311. *Mepivacaine Hydrochloride ( Code - C47602 )*. (2025, November 25). EVS Explore. NCI Thesaurus – Version: 25.11d. Retrieved from <https://evsexplore.semantics.cancer.gov/evsexplore/concept/ncit/C47602>
312. *Артифрин-Здоров'я розчин д/ін. по 1.7 мл №10 в амн.* (б. д.). TABLETKI.UA. Retrieved from <https://tabletki.ua/uk/Артифрин-здоровье/24457/>

313. *Артифрин-Здоров'я форте розчин д/ін. (1:100000) по 1.7 мл №50 (10x5) у карт. (б. д.)*. TABLETKI.UA. Retrieved from <https://tabletki.ua/uk/Артифрин-здоровье-форте/7713/>
314. National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 32169, Articaine Hydrochloride. Retrieved December 4, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/32169>
315. *N NERVOUS SYSTEM N01 ANESTHETICS*. (2024, December 27). Norwegian Institute of Public Health WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Retrieved from [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N01BB08&showdescription=yes](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=N01BB08&showdescription=yes)
316. Kamath, A., Poojari, S., & Varsha, K. (2025, September 1). Assessing the robustness of normality tests under varying skewness and kurtosis: a practical checklist for public health researchers. *BMC Med Res Methodology*, 25(1), 206. doi: 10.1186/s12874-025-02641-y
317. D'Agostino, R., & Pearson, E. S. (1973, December). Tests for departure from normality. Empirical results for the distributions of  $b_2$  and  $\sqrt{b_1}$ . *Biometrika*, 60(3), 613-622. Retrieved from <https://doi.org/10.1093/biomet/60.3.613>
318. Aslam M. (2022, April 6). Design of a new Z-test for the uncertainty of Covid-19 events under Neutrosophic statistics. *BMC Med Res Methodology*, 22(1), 99. doi: 10.1186/s12874-022-01593-x
319. Petrie, A., & Sabin, C. (2020). *Medical Statistics at a Glance* (4th ed.). GEOTAR-Media. Retrieved from <https://doi.org/10.33029/9704-5904-1-2021-nms-1-232>
320. Fu, Q., Hoijsink, H., & Moerbeek, M. (2021, February). Sample-size determination for the Bayesian t test and Welch's test using the approximate adjusted fractional Bayes factor. *Behavior Research Methods*, 53(1), 139-152. doi: 10.3758/s13428-020-01408-1

321. Goodwin, P. (2010). The holt-winters approach to exponential smoothing: 50 years old and going strong. *Foresight*, 19, 30-33. Retrieved from <https://ru.scribd.com/document/349757040/Holt-Winter-Good-One-pdf>
322. 52.Gustriansyah, R., Alie, J., & Suhandi, N. (2023). Modeling the number of unemployed in South Sumatra Province using the exponential smoothing methods. *Quality & Quantity*, 57(2), 1725-1737. doi: 10.1007/s11135-022-01445-2
323. Humphreys, R. K., Puth, M.-T., Neuhäuser, M., & Ruxton, G. D. (2018, January). Underestimation of Pearson's product moment correlation statistic. *Oecologia*, 189(1), 1-7. doi: 10.1007/s00442-018-4233-0
324. Eden, S. K., Li, C., & Shepherd, B. E. (2022, January). Nonparametric estimation of Spearman's rank correlation with bivariate survival data. *Biometrics*, 78(2), 421-434. doi: 10.1111/biom.13453.
325. Spivak, E. S. (2019). Antibiotic Use in Dentistry-What We Know and Do Not Know. *JAMA Netw Open*, 2(5), e193881. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3881.
326. Rethman, M.P, Watters, W. III, Abt , E, et al;(2013) American Academy of Orthopaedic Surgeons; American Dental Association. The American Academy of Orthopaedic Surgeons and the American Dental Association clinical practice guideline on the prevention of orthopaedic implant infection in patients undergoing dental procedures. *J Bone Joint Surg Am.*, 95(8), 745-747. doi:10.2106/00004623-201304170-00011
327. Lund B, Cederlund A, Hultin M, Lundgren F. (2020). Effect of governmental strategies on antibiotic prescription in dentistry. *Acta Odontol Scand.*, 78(7), 529-534. doi: 10.1080/00016357.2020.1751273.
328. World Health Organization. (2015). *Global action plan on antimicrobial resistance*. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/193736>
329. Geng, R. S. Q., Sibbald, R. G., Slomovic, J., Toksarka, O., & Schultz, G. (2025). Therapeutic indices of topical antiseptics in wound care: A systematic

- review. *Advances in Skin & Wound Care*, 38(1), 10–18. <https://doi.org/10.1097/ASW.0000000000000233>
330. Razavi, B. M., & Fazly Bazzaz, B. S. (2019). A review and new insights into the antimicrobial action of local anesthetics. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(6), 991–1002. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-03460-4>
331. Grillo, R., Borba, A. M., Brozoski, M., Moreira, S. B., da Silva, Y. S., & da Graça Naclério-Homem, M. (2022). Evolution of the treatment of severe odontogenic infections over 50 years: A comprehensive review. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 18(2), 225–233. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.08.008>
332. Брехлічук, П. П., Петрецька, С. Ю., & Гецько, Ю. Ю. (2017). Аналіз якості діагностики та надання медичної допомоги хворим з одонтогенними флегмонами щелепно лицеві ділянки на амбулаторно-поліклінічному рівні. *Intermedical journal*, (1 (9)), 6-9.
333. Варжапетян, А. С., & Кокарь, О. О. (2025). Клінічний випадок одонтогенної розлитої флегмони обличчя. *Pathologia*, 22(1), 74-80. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2025.1.323480>
334. Milo R. B. (2022). Preseptal Cellulitis Versus Orbital Cellulitis: A Pediatric Case. *Advanced emergency nursing journal*, 44(3), 199–205. <https://doi.org/10.1097/TME.0000000000000416>
335. Lichman, V. O., Lokes, K. P., Avetikov, D. S., Skikevich, M. G., Bondarenko, V. V., & Prykhidko, R. A. (2020). The application of placenta cryoextract in complex treatment of patients with phlegmons of maxillofacial localization. *Ukrainian Dental Almanac*, (2), 58-62. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2020.09>
336. Личман, В. О. (2023). Застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицеві локалізації (Дисертація

доктора філософії). Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна.

337. Кіптілій, А., Лобань, Г., Чумак, Ю., & Аветіков, Д. (2025). Мікробіологічний профіль пацієнтів із одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації на тлі ішемічної хвороби серця. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 25(4), 138-142. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.138>
338. Ogle O. E. (2017). Odontogenic Infections. *Dental clinics of North America*, 61(2), 235–252. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2016.11.004>
339. Umeshappa, H., Shetty, A., Kavatagi, K., Vivek, G. K., Vaibhav, N., & Mohammed, I. (2021). Microbiological profile of aerobic and anaerobic bacteria and its clinical significance in antibiotic sensitivity of odontogenic space infection: A prospective study of 5 years. *National journal of maxillofacial surgery*, 12(3), 372–379. [https://doi.org/10.4103/njms.NJMS\\_1\\_20](https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_1_20)
340. Kaneko, A., Matsumoto, T., Iwabuchi, H., Sato, J., Wakamura, T., Kiyota, H., Tateda, K., Hanaki, H., Sakakibara, N., Mizuno, T., Miyajima, H., Naito, H., Takagi, R., Kodama, Y., Yamaguchi, A., Akasiba, R., Yamane, N., Jinbu, Y., Kusama, M., Miyagi, N., ... Hashimoto, K. (2020). Antimicrobial susceptibility surveillance of bacterial isolates recovered in Japan from odontogenic infections in 2013. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 26(9), 882–889. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.05.019>
341. Lou, Y., Sun, Z., Ma, H., Cao, D., Sun, M., Wang, Q., Wang, J., Zhuo, Q., Tao, R., Ying, B., Liu, Y., Yu, M., & Wang, H. (2024). Odontogenic infections in the antibiotic era: approach to diagnosis, management, and prevention. *Infection*, 52(2), 301–311. <https://doi.org/10.1007/s15010-023-02117-5>
342. Feng, Q., Ha, X., Guo, W., Xing, Y., Zhang, J., Zhang, C., Zhang, Q., & Song, Y. (2025). Optimization of pathogen detection in abscess specimens: a 6-year

- retrospective study. *European journal of medical research*, 30(1), 619. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02896-7>
343. Cordesmeyer, R., Kauffmann, P., Markus, T., Sömmer, C., Eiffert, H., Bremmer, F., & Laskawi, R. (2017). Bacterial and histopathological findings in deep head and neck infections: a retrospective analysis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 124(1), 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.02.003>
344. Rasteniene, R., Simenaite, G., Zaleckas, L., & Aleksejuniene, J. (2024). Non-odontogenic maxillofacial infections - a 17-years retrospective cohort study. *Oral and maxillofacial surgery*, 28(1), 425–434. <https://doi.org/10.1007/s10006-023-01162-6>
345. Pollitt, E. J. G., Szkuta, P. T., Burns, N., & Foster, S. J. (2018). Staphylococcus aureus infection dynamics. *PLoS pathogens*, 14(6), e1007112. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007112>
346. Kobayashi, S. D., Malachowa, N., & DeLeo, F. R. (2015). Pathogenesis of Staphylococcus aureus abscesses. *The American journal of pathology*, 185(6), 1518–1527. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.11.030>
347. Leistner, R., Hanitsch, L. G., Krüger, R., Lindner, A. K., Stegemann, M. S., & Nurjadi, D. (2022). Skin Infections Due to Panton-Valentine Leukocidin-Producing S. Aureus. *Deutsches Arzteblatt international*, 119(45), 775–784. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0308>
348. Wongso, E., Lucas, E. R., Paik, A., Xu, W., Donahue, D. L., Bergeron, K., Klim, A., Caparon, M. G., Hultgren, S. J., Desai, A., Ploplis, V. A., Flick, M. J., Castellino, F. J., & Flores-Mireles, A. L. (2023). Fibrinolytic-deficiencies predispose hosts to septicemia from a catheter-associated UTI. *Research square*, rs.3.rs-3263501. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3263501/v1>
349. Molina, J. J., Kohler, K. N., Gager, C., Andersen, M. J., Wongso, E., Lucas, E. R., Paik, A., Xu, W., Donahue, D. L., Bergeron, K., Klim, A., Caparon, M. G.,

- Hultgren, S. J., Desai, A., Ploplis, V. A., Flick, M. J., Castellino, F. J., & Flores-Mireles, A. L. (2024). Fibrinolytic-deficiencies predispose hosts to septicemia from a catheter-associated UTI. *Nature communications*, *15*(1), 2704. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46974-6>
350. Ananieva, M. M., Faustova, M. O., Basarab, I. O., & Loban', G. A. (2017). *Kocuria rosea*, *kocuria kristinae*, *leuconostoc mesenteroides* as caries-causing representatives of oral microflora. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, *70*(2 pt 2), 296–298.
351. Napolitani, M., Troiano, G., Bedogni, C., Messina, G., & Nante, N. (2019). *Kocuria kristinae*: an emerging pathogen in medical practice. *Journal of medical microbiology*, *68*(11), 1596–1603. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001023>
352. Bhardwaj, S. B., Sharma, U., Mehta, M., & Sharma, J. (2024). Streptococci Biotypes in Primary and Permanent Caries: A Case-Control Study. *International journal of clinical pediatric dentistry*, *17*(9), 1014–1017. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-2925>
353. Chianca, G. C., Antunes, L. A. A., Ornellas, P. O., Neves, F. P. G., Póvoa, H. C. C., & Iorio, N. L. P. P. (2022). Virulence of *Lactobacillus* spp. misidentified as *Enterococcus faecalis* from children's carious dentine. *Acta odontologica Scandinavica*, *80*(1), 21–28. <https://doi.org/10.1080/00016357.2021.1934534>
354. Bourgeois, D., David, A., Inquimbert, C., Tramini, P., Molinari, N., & Carrouel, F. (2017). Quantification of carious pathogens in the interdental microbiota of young caries-free adults. *PloS one*, *12*(10), e0185804. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185804>
355. Hajihassani, N., Alavi, O., Karamshahi, M., Marashi, S. M. A., Khademi, A., & Mohammadi, N. (2022). Antibacterial effect of nano-chlorhexidine on *Enterococcus faecalis* biofilm in root canal system: An *in vitro* study. *Dental research journal*, *19*, 80.

356. Eryilmaz-Eren, E., Yalcin, S., Ozan, F., Saatci, E., Suzuk-Yildiz, S., Ture, Z., Kilinc-Toker, A., & Celik, I. (2024). An outbreak analysis of wound infection due to *Acinetobacter baumannii* in earthquake-trauma patients. *American journal of infection control*, 52(5), 599–604. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2023.12.005>
357. Kelly, E. J., Oliver, M. A., Carney, B. C., & Shupp, J. W. (2022). Infection and Burn Injury. *European burn journal*, 3(1), 165–179. <https://doi.org/10.3390/ebj3010014>
358. Roy, S., Mukherjee, P., Kundu, S., Majumder, D., Raychaudhuri, V., & Choudhury, L. (2024). Microbial infections in burn patients. *Acute and critical care*, 39(2), 214–225. <https://doi.org/10.4266/acc.2023.01571>
359. Rahman, M. U., Fleming, D. F., Wang, L., Rumbaugh, K. P., Gordon, V. D., & Christopher, G. F. (2022). Microrheology of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms grown in wound beds. *NPJ biofilms and microbiomes*, 8(1), 49. <https://doi.org/10.1038/s41522-022-00311-1>
360. Salerian A. J. (2020). Burn wound infections and *Pseudomonas aeruginosa*. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*, 46(1), 257–258. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.07.008>
361. D'Arpa, P., Karna, S. L. R., Chen, T., & Leung, K. P. (2021). *Pseudomonas aeruginosa* transcriptome adaptations from colonization to biofilm infection of skin wounds. *Scientific reports*, 11(1), 20632. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00073-4>
362. Варжапетян, С. Д., & Копчак, А. В. (2023). Концепція комплексного лікування одонтогенних флегмон щелепно-лицевої локалізації. *Український стоматологічний альманах*, (1), 17–20.
363. Salam, M. A., Al-Amin, M. Y., Salam, M. T., Pawar, J. S., Akhter, N., Rabaan, A. A., & Alqumber, M. A. A. (2023). Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 11(13), 1946. <https://doi.org/10.3390/healthcare11131946>

364. Vitiello, A., Sabbatucci, M., Boccellino, M., Ponzo, A., Langella, R., & Zovi, A. (2023). Therapeutic and Unconventional Strategies to Contrast Antimicrobial Resistance: A Literature Review. *Discovery medicine*, 35(178), 750–756. <https://doi.org/10.24976/Discov.Med.202335178.70>
365. Musoke, D., Namata, C., Lubega, G. B., Niyongabo, F., Gonza, J., Chidziwisano, K., Nalinya, S., Nuwematsiko, R., & Morse, T. (2021). The role of Environmental Health in preventing antimicrobial resistance in low- and middle-income countries. *Environmental health and preventive medicine*, 26(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s12199-021-01023-2>
366. Ronga, L., Abbasciano, A., Calia, C., Mosca, A., Battista, M., Sparapano, E., De Carlo, C., Miragliotta, G., & Del Prete, R. (2019). Trends in the antibiotic resistance of *S. aureus* clinical isolates: a 4 years retrospective study in a teaching hospital in South Italy. *Le infezioni in medicina*, 27(3), 266–273.
367. Ezeh, C. K., Eze, C. N., Dibua, M. E. U., & Emencheta, S. C. (2023). A meta-analysis on the prevalence of resistance of *Staphylococcus aureus* to different antibiotics in Nigeria. *Antimicrobial resistance and infection control*, 12(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01243-x>
368. Khanal, A., G C, S., Gaire, A., Khanal, A., Estrada, R., Ghimire, R., & Panthee, S. (2021). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Nepal: A systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 103, 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.152>
369. Carrel, M., Smith, M., Shi, Q., Hasegawa, S., Clore, G. S., Perencevich, E. N., & Goto, M. (2024). Antimicrobial Resistance Patterns of Outpatient *Staphylococcus aureus* Isolates. *JAMA network open*, 7(6), e2417199. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.17199>
370. Wu, H., Jia, C., Wang, X., Shen, J., Tan, J., Wei, Z., Wang, S., Sun, D., Xie, Z., & Luo, F. (2023). The impact of methicillin resistance on clinical outcome

- among patients with *Staphylococcus aureus* osteomyelitis: a retrospective cohort study of 482 cases. *Scientific reports*, 13(1), 7990. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35111-w>
371. Cheng, M. P., René, P., Cheng, A. P., & Lee, T. C. (2016). Back to the Future: Penicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *The American journal of medicine*, 129(12), 1331–1333. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.01.048>
372. Suleiman, A. S., Bhattacharya, P., & Islam, M. A. (2025). Global prevalence and dynamics of *mecA* and *mecC* genes in MRSA: Meta-meta-analysis, meta-regression, and temporal investigation. *Journal of infection and public health*, 18(7), 102802. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2025.102802>
373. Miragaia M. (2018). Factors Contributing to the Evolution of *mecA*-Mediated  $\beta$ -lactam Resistance in Staphylococci: Update and New Insights From Whole Genome Sequencing (WGS). *Frontiers in microbiology*, 9, 2723. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02723>
374. Salehi, M., Abdolhamid Angaji, S., Mosavari, N., & Ahrabi, M. (2020). SNP Scanning in *mecA* Gene for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Iranian journal of biotechnology*, 18(3), e2242. <https://doi.org/10.30498/IJB.2020.2242>
375. Malla Thakuri, D. R., Pokhrel, A., Amatya, R., Sharma Bashyal, N., Neupane, M., Kc, S., Joshi, D. R., & Khanal, S. (2023). Distribution of *MecA* and *Erm* Genes among Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* with Inducible Resistance to Clindamycin. *Journal of Nepal Health Research Council*, 21(1), 29–33. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v21i1.4337>
376. Alexander, J. A. N., Worrall, L. J., Hu, J., Vuckovic, M., Satishkumar, N., Poon, R., Sobhanifar, S., Rosell, F. I., Jenkins, J., Chiang, D., Mosimann, W. A., Chambers, H. F., Paetzel, M., Chatterjee, S. S., & Strynadka, N. C. J. (2023). Structural basis of broad-spectrum  $\beta$ -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Nature*, 613(7943), 375–382.

377. Leili, M., Afrasiabi, S., Rostami, R., Khazaei, M., Roshani, M., & Tarin, Z. (2024). The evaluation of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* in hospital air, their antibiotic resistance and sensitivity of *S. aureus* to cefoxitin. *Scientific reports*, *14*(1), 9183. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59463-z>
378. Khosravi, A. D., Jenabi, A., & Montazeri, E. A. (2017). Distribution of genes encoding resistance to aminoglycoside modifying enzymes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, *33*(12), 587–593. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.08.001>
379. Dorneanu, O. S., Luncă, C., Năstase, E. V., Tuchiluş, C. G., Vremeră, T., & Iancu, L. S. (2016). Detection of Aminoglycoside and Macrolide Resistance Mechanisms in Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, *120*(4), 886–891.
380. Mlynarczyk-Bonikowska, B., Kowalewski, C., Krolak-Ulinska, A., & Marusza, W. (2022). Molecular Mechanisms of Drug Resistance in *Staphylococcus aureus*. *International journal of molecular sciences*, *23*(15), 8088. <https://doi.org/10.3390/ijms23158088>
381. Sader, H. S., Mendes, R. E., Duncan, L. R., Pfaller, M. A., & Flamm, R. K. (2018). Antimicrobial Activity of Dalbavancin against *Staphylococcus aureus* with Decreased Susceptibility to Glycopeptides, Daptomycin, and/or Linezolid from U.S. Medical Centers. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *62*(3), e02397-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02397-17>
382. Fait, A., Silva, S. F., Abrahamsson, J. Å. H., & Ingmer, H. (2024). *Staphylococcus aureus* response and adaptation to vancomycin. *Advances in microbial physiology*, *85*, 201–258. <https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2024.04.006>
383. Bolaños, S., Acebes, C., Martínez-Expósito, Ó., Boga, J. A., Fernández, J., & Rodríguez-Lucas, C. (2024). Role of *parC* Mutations at Position 84 on High-Level Delafloxacin Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus*

- aureus. Antibiotics* (Basel, Switzerland), 13(7), 641. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13070641>
384. McCurdy, S., Lawrence, L., Quintas, M., Woosley, L., Flamm, R., Tseng, C., & Cammarata, S. (2017). *In Vitro* Activity of Delafloxacin and Microbiological Response against Fluoroquinolone-Susceptible and Nonsusceptible *Staphylococcus aureus* Isolates from Two Phase 3 Studies of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(9), e00772-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00772-17>
385. Katkowska, M., Kosecka-Strojek, M., Wolska-Gębarzewska, M., Kwapisz, E., Wierzbowska, M., Międzobrodzki, J., & Garbacz, K. (2025). Emerging Challenges in Methicillin Resistance of Coagulase-Negative *Staphylococci*. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 14(1), 37. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14010037>
386. André, C., Van Camp, A. G., Ung, L., Gilmore, M. S., & Bispo, P. J. M. (2024). Characterization of the resistome and predominant genetic lineages of Gram-positive bacteria causing keratitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 68(3), e0124723. <https://doi.org/10.1128/aac.01247-23>
387. Amer, M. A., Darwish, M. M., Soliman, N. S., & Amin, H. M. (2024). Resistome, mobilome, and virulome explored in clinical isolates derived from acne patients in Egypt: unveiling unique traits of an emerging coagulase-negative *Staphylococcus* pathogen. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 14, 1328390. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1328390>
388. Castanheira, M., Deshpande, L. M., Woosley, L. N., Serio, A. W., Krause, K. M., & Flamm, R. K. (2018). Activity of plazomicin compared with other aminoglycosides against isolates from European and adjacent countries, including Enterobacteriaceae molecularly characterized for aminoglycoside-modifying enzymes and other resistance mechanisms. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73(12), 3346–3354. <https://doi.org/10.1093/jac/dky344>

389. Nasr Azadani, D., Zhang, D., Hatherill, J. R., Silva, D., & Turner, J. W. (2020). Isolation, characterization, and comparative genomic analysis of a phage infecting high-level aminoglycoside-resistant (HLAR) *Enterococcus faecalis*. *PeerJ*, 8, e9171. <https://doi.org/10.7717/peerj.9171>
390. Mohanty, S., & Behera, B. (2022). Antibiogram Pattern and Virulence Trait Characterization of *Enterococcus* Species Clinical Isolates in Eastern India: A Recent Analysis. *Journal of laboratory physicians*, 14(3), 237–246. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1750085>
391. Hashemian, S. M. R., Farhadi, T., & Ganjparvar, M. (2018). Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug design, development and therapy*, 12, 1759–1767. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S164515>
392. Peykov, S., Kirov, B., & Strateva, T. (2025). Linezolid in the Focus of Antimicrobial Resistance of *Enterococcus* Species: A Global Overview of Genomic Studies. *International journal of molecular sciences*, 26(17), 8207. <https://doi.org/10.3390/ijms26178207>
393. Pan, P., Sun, L., Shi, X., Huang, X., Yin, Y., Pan, B., Hu, L., & Shen, Q. (2024). Analysis of molecular epidemiological characteristics and antimicrobial susceptibility of vancomycin-resistant and linezolid-resistant *Enterococcus* in China. *BMC medical genomics*, 17(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01948-x>
394. Güldenhöven, H., Liese, J., Martin, M., Papan, C., Sadaghiani, C., Wendt, C., Werner, G., & Mutters, N. T. (2023). Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of hospital infection*, 141, 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.09.008>
395. Li, Z. L., Luo, Q. B., Xiao, S. S., Lin, Z. H., Liu, Y. L., Han, M. Y., Zhong, J. H., Ji, T. X., & Guo, X. G. (2021). Evaluation of GeneXpert vanA/vanB in the

- early diagnosis of vancomycin-resistant enterococci infection. *PLoS neglected tropical diseases*, 15(11), e0009869. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009869>
396. Both, A., Berneking, L., Berinson, B., Lütgehetmann, M., Christner, M., Aepfelbacher, M., & Rohde, H. (2020). Rapid identification of the vanA/vanB resistance determinant in *Enterococcus* sp. from blood cultures using the Cepheid Xpert vanA/vanB cartridge system. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 96(4), 114977. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114977>
397. Deligios, M., Ngo, T. V. Q., Van Le, A., Cappuccinelli, P., Rubino, S., & Paglietti, B. (2018). Emergence of unusual vanA/vanB<sub>2</sub> genotype in a highly mutated vanB<sub>2</sub>-vancomycin-resistant hospital-associated *E. faecium* background in Vietnam. *International journal of antimicrobial agents*, 52(5), 586–592. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.07.006>
398. Wardal, E., Żabicka, D., Skalski, T., Kubiak-Pulkowska, J., Hryniewicz, W., & Sadowy, E. (2023). Characterization of a Tigecycline-, Linezolid- and Vancomycin-Resistant Clinical *Enterococcus faecium* Isolate, Carrying vanA and vanB Genes. *Infectious diseases and therapy*, 12(11), 2545–2565. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00881-3>
399. Ugalde Silva, P., Desbonnet, C., Rice, L. B., & García-Solache, M. (2024). Evolutionary trajectories of  $\beta$ -lactam resistance in *Enterococcus faecalis* strains. *mBio*, 15(12), e0289724. <https://doi.org/10.1128/mbio.02897-24>
400. Lins, R. X., Hirata, R., Junior, Wilson, M., O Lewis, M. A., Fidel, R. A. S., & Williams, D. (2019). Comparison of genotypes, antimicrobial resistance and virulence profiles of oral and non oral *Enterococcus faecalis* from Brazil, Japan and the United Kingdom. *Journal of dentistry*, 84, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.03.002>
401. Dadashi, M., Sharifian, P., Bostanshirin, N., Hajikhani, B., Bostanghadiri, N., Khosravi-Dehaghi, N., van Belkum, A., & Darban-Sarokhalil, D. (2021). The Global Prevalence of Daptomycin, Tigecycline, and Linezolid-

- Resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Strains From Human Clinical Samples: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*, 8, 720647. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.720647>
402. Brajerova, M., Nyc, O., Drevinek, P., & Krutova, M. (2025). Genomic insights into the spread of vancomycin- and tigecycline-resistant *Enterococcus faecium* ST117. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 24(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12941-025-00806-7>
403. Hassan, R. M., Ghaith, D. M., Ismail, D. K., & Zafer, M. M. (2018). Reduced susceptibility of *Enterococcus* spp. isolates from Cairo University Hospital to tigecycline: Highlight on the influence of proton pump inhibitors. *Journal of global antimicrobial resistance*, 12, 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.12.005>
404. Arredondo, A., Blanc, V., Mor, C., Nart, J., & León, R. (2020). Resistance to  $\beta$ -lactams and distribution of  $\beta$ -lactam resistance genes in subgingival microbiota from Spanish patients with periodontitis. *Clinical oral investigations*, 24(12), 4639–4648. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03333-1>
405. Gibson, P. S., Bexkens, E., Zuber, S., Cowley, L. A., & Veening, J. W. (2022). The acquisition of clinically relevant amoxicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* requires ordered horizontal gene transfer of four loci. *PLoS pathogens*, 18(7), e1010727. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010727>
406. Patel, S., Preuss, C. V., & Bernice, F. (2024). Vancomycin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
407. Serna, C., Matamoros, B. R., Pulido-Vadillo, M., Delgado-Blas, J. F., Jansen, R. R., Willems, R. J. L., Almeida, A., Harrison, E. M., Dupuy, B., Coll, F., & Gonzalez-Zorn, B. (2025). Global dissemination of npmA mediated pan-aminoglycoside resistance via a mobile genetic element in Gram-positive bacteria. *Nature communications*, 16(1), 6360. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61152-y>

408. Beigverdi, R., Sattari-Maraji, A., Jabalameli, F., & Emaneini, M. (2020). Prevalence of Genes Encoding Aminoglycoside-Modifying Enzymes in Clinical Isolates of Gram-Positive Cocci in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 26(2), 126–135. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0139>
409. Rodríguez-Martínez, J. M., Machuca, J., Cano, M. E., Calvo, J., Martínez-Martínez, L., & Pascual, A. (2016). Plasmid-mediated quinolone resistance: Two decades on. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*, 29, 13–29. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2016.09.001>
410. Yang, J. J., Cheng, A., Tai, H. M., Chang, L. W., Hsu, M. C., & Sheng, W. H. (2020). Selected Mutations by Nemonoxacin and Fluoroquinolone Exposure Among Relevant Gram-Positive Bacterial Strains in Taiwan. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 26(2), 110–117. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0048>
411. Чумак, Ю. В. (2025). *Мікробіологічне обґрунтування використання антисептиків для профілактики і лікування інфекційно-запальних ускладнень після екстракції зуба* (Дисертація доктора філософії, спеціальність 222 «Медицина»). Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна.
412. Napolitani, M., Troiano, G., Bedogni, C., Messina, G., & Nante, N. (2019). *Kocuria kristinae*: an emerging pathogen in medical practice. *Journal of medical microbiology*, 68(11), 1596–1603. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001023>
413. Müller, C., Reuter, S., Wille, J., Xanthopoulou, K., Stefanik, D., Grundmann, H., Higgins, P. G., & Seifert, H. (2023). A global view on carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *mBio*, 14(6), e0226023. <https://doi.org/10.1128/mbio.02260-23>

414. Nguyen, M., & Joshi, S. G. (2021). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review. *Journal of applied microbiology*, *131*(6), 2715–2738. <https://doi.org/10.1111/jam.15130>
415. Grabein, B., Arhin, F. F., Daikos, G. L., Moore, L. S. P., Balaji, V., & Baillon-Plot, N. (2024). Navigating the Current Treatment Landscape of Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing Gram-Negative Infections: What are the Limitations?. *Infectious diseases and therapy*, *13*(11), 2423–2447. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-01044-8>
416. Vrancianu, C. O., Gheorghe, I., Dobre, E. G., Barbu, I. C., Cristian, R. E., Popa, M., Lee, S. H., Limban, C., Vlad, I. M., & Chifiriuc, M. C. (2020). Emerging Strategies to Combat  $\beta$ -Lactamase Producing ESKAPE Pathogens. *International journal of molecular sciences*, *21*(22), 8527. <https://doi.org/10.3390/ijms21228527>
417. Mehrotra, T., Konar, D., Pragasam, A. K., Kumar, S., Jana, P., Babele, P., Paul, D., Purohit, A., Tanwar, S., Bakshi, S., Das, S., Verma, J., Talukdar, D., Narendrakumar, L., Kothidar, A., Karmakar, S. P., Chaudhuri, S., Pal, S., Jain, K., Srikanth, C. V., ... Das, B. (2023). Antimicrobial resistance heterogeneity among multidrug-resistant Gram-negative pathogens: Phenotypic, genotypic, and proteomic analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *120*(33), e2305465120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2305465120>
418. Vachvanichsanong, P., McNeil, E. B., & Dissaneewate, P. (2020). Extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infections. *Epidemiology and infection*, *149*, e12. <https://doi.org/10.1017/S0950268820003015>
419. Shah, A. A., Alwashmi, A. S. S., Abalkhail, A., & Alkahtani, A. M. (2025). Emerging challenges in *Klebsiella pneumoniae*: Antimicrobial resistance and novel

- approach. *Microbial pathogenesis*, 202, 107399.  
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2025.107399>
420. Tsioutis, C., Eichel, V. M., & Mutters, N. T. (2021). Transmission of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae*: the role of infection control. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 76(Suppl 1), i4–i11. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa492>
421. El Beaino, M., Fares, J., Malek, A., & Hachem, R. (2018). *Sphingomonas paucimobilis*-related bone and soft-tissue infections: A systematic review. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 77, 68–73.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.09.021>
422. Mahmood, S. A., & Mohammad, G. A. (2024). Biotyping and genotyping of seven strains of *Cutibacterium acnes*. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 15(3), 548-551. <https://doi.org/10.15421/022476>
423. Mann, C., & Downard, K. M. (2022). Analysis of bacterial biotyping datasets with a mass-based phylonomerics approach. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 414(11), 3411–3417. <https://doi.org/10.1007/s00216-022-03961-4>
424. Krzyściak, W., Kościelniak, D., Papież, M., Jurczak, A., & Vyhouskaya, P. (2017). Methods of Biotyping of *Streptococcus mutans* Species with the Routine Test as a Prognostic Value in Early Childhood Caries. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2017, 6859543.  
<https://doi.org/10.1155/2017/6859543>
425. Mac Aogáin, M., Ivan, F. X., Jaggi, T. K., Richardson, H., Shoemark, A., Narayana, J. K., Dicker, A. J., Koh, M. S., Lee, K. C. H., Thun How, O., Poh, M. E., Chin, K. K., Hou, A. L. Y., Ser Hon, P., Low, T. B., Abisheganaden, J. A., Dimakou, K., Digalaki, A., Kosti, C., Gkousiou, A., ... Chotirmall, S. H. (2024). Airway "Resistotypes" and Clinical Outcomes in Bronchiectasis. *American journal*

- of respiratory and critical care medicine*, 210(1), 47–62.  
<https://doi.org/10.1164/rccm.202306-1059OC>
426. Rivani, E., Endraswari, P. D., & Widodo, A. D. W. (2022). Growth kinetics of multiple *Acinetobacter baumannii* resistotype after meropenem-based antibiotic combination exposure. *F1000Research*, 11, 762.  
<https://doi.org/10.12688/f1000research.122221.2>
427. Behzadi, P., Baráth, Z., & Gajdács, M. (2021). It's Not Easy Being Green: A Narrative Review on the Microbiology, Virulence and Therapeutic Prospects of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(1), 42. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010042>
428. Gajdács, M., Baráth, Z., Kárpáti, K., Szabó, D., Usai, D., Zanetti, S., & Donadu, M. G. (2021). No Correlation between Biofilm Formation, Virulence Factors, and Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Results from a Laboratory-Based In Vitro Study. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(9), 1134.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics10091134>
429. Mohamed, E. R., Aly, S. A., Halby, H. M., Ahmed, S. H., Zakaria, A. M., & El-Asheer, O. M. (2017). Epidemiological typing of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, which causes paediatric ventilator-associated pneumonia in Egypt. *Journal of medical microbiology*, 66(5), 628–634.  
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.000473>
430. Wenzler, E., Maximos, M., Asempa, T. E., Biehle, L., Schuetz, A. N., & Hirsch, E. B. (2023). Antimicrobial susceptibility testing: An updated primer for clinicians in the era of antimicrobial resistance: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*, 43(4), 264–278.  
<https://doi.org/10.1002/phar.2781>
431. Sulis, G., Sayood, S., & Gandra, S. (2022). Antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: current status and future directions. *Expert review of*

*anti-infective therapy*, 20(2), 147–160.

<https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1951705>

432. Rolff, J., Bonhoeffer, S., Kloft, C., Leistner, R., Regoes, R., & Hochberg, M. E. (2024). Forecasting antimicrobial resistance evolution. *Trends in microbiology*, 32(8), 736–745. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2023.12.009>
433. Krajewska, J., Tyski, S., & Laudy, A. E. (2024). In Vitro Resistance-Predicting Studies and In Vitro Resistance-Related Parameters-A Hit-to-Lead Perspective. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 17(8), 1068. <https://doi.org/10.3390/ph17081068>
434. Díaz Santos, E., Mora Jiménez, C., Del Río-Carbajo, L., & Vidal-Cortés, P. (2022). Treatment of severe multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Medicina intensiva*, 46(9), 508–520. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2022.06.014>
435. Teng, J., Imani, S., Zhou, A., Zhao, Y., Du, L., Deng, S., Li, J., & Wang, Q. (2023). Combatting resistance: Understanding multi-drug resistant pathogens in intensive care units. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 167, 115564. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115564>
436. Robben, P. M., Ayalew, M. D., Chung, K. K., & Ressner, R. A. (2021). Multi-Drug-Resistant Organisms in Burn Infections. *Surgical infections*, 22(1), 103–112. <https://doi.org/10.1089/sur.2020.129>
437. de Oliveira, A. M., & de Castro, C. P. (2025). Perspectives in clinical microbiology for combating multi-drug resistant bacterial infections. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 15, 1695284. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1695284>
438. Abood, S., Shihab, L., Abed, G., Azzawi, T., & Abood, A. (2024). Detection of *mecA* and *nuc* genes of multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* isolated from different clinical samples. *Georgian medical news*, (355), 52–54.

439. Rocha, G. D., Nogueira, J. F., Gomes Dos Santos, M. V., Boaventura, J. A., Nunes Soares, R. A., José de Simoni Gouveia, J., Matiuzzi da Costa, M., & Gouveia, G. V. (2022). Impact of polymorphisms in blaZ, blaR1 and blaI genes and their relationship with  $\beta$ -lactam resistance in *S. aureus* strains isolated from bovine mastitis. *Microbial pathogenesis*, *165*, 105453. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105453>
440. Krüger, H., Ji, X., Wang, Y., Feßler, A. T., Wang, Y., Wu, C., & Schwarz, S. (2021). Identification of Tn553, a novel Tn554-related transposon that carries a complete blaZ-blaR1-blaI  $\beta$ -lactamase operon in *Staphylococcus aureus*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, *76*(10), 2733–2735. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab210>
441. Otarigho, B., & Falade, M. O. (2018). Analysis of antibiotics resistant genes in different strains of *Staphylococcus aureus*. *Bioinformatics*, *14*(3), 113–122. <https://doi.org/10.6026/97320630014113>
442. Cao, J., Zhang, H., He, Z., Piao, Z., Zong, X., & Sun, B. (2023). Genotypic and Phenotypic Characterization of Some *psms* Hypervirulent Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* in a Tertiary Hospital in Hefei, Anhui. *Infection and drug resistance*, *16*, 1471–1484. <https://doi.org/10.2147/IDR.S399688>
443. Hu, J., Chen, L., Li, G., Pan, Y., Lu, Y., Chen, J., Xiong, W., & Zeng, Z. (2023). Prevalence and genetic characteristics of fosB-positive *Staphylococcus aureus* in duck farms in Guangdong, China in 2020. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, *78*(3), 802–809. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad014>
444. Osada, M., Aung, M. S., Urushibara, N., Kawaguchiya, M., Ohashi, N., Hirose, M., & Kobayashi, N. (2022). Prevalence and Antimicrobial Resistance of *Staphylococcus aureus* and Coagulase-Negative *Staphylococcus/Mammaliicoccus* from Retail Ground Meat: Identification of Broad Genetic Diversity in Fosfomycin Resistance

- Gene *fosB*. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 11(4), 469.  
<https://doi.org/10.3390/pathogens11040469>
445. Weaver K. E. (2019). Enterococcal Genetics. *Microbiology spectrum*, 7(2), 10.1128/microbiolspec.gpp3-0055-2018.  
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0055-2018>
446. Yu, L., Liu, Y., Liu, M., Li, Z., Li, L., & Wang, F. (2022). Research Note: Molecular characterization of antimicrobial resistance and virulence gene analysis of *Enterococcus faecalis* in poultry in Tai'an, China. *Poultry science*, 101(5), 101763. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2022.101763>
447. Cinthi, M., Coccitto, S. N., Simoni, S., D'Achille, G., Zeni, G., Mazzariol, A., Pocognoli, A., Di Lodovico, S., Di Giulio, M., Morroni, G., Mingoia, M., Vignaroli, C., Brenciani, A., & Giovanetti, E. (2024). Molecular Characterization of *Enterococcus faecium* Clinical Isolates Harbouring erm (T) from an Italian Hospital. *Current microbiology*, 81(12), 431. <https://doi.org/10.1007/s00284-024-03968-3>
448. Naha, A., Kumar Miryala, S., Debroy, R., Ramaiah, S., & Anbarasu, A. (2020). Elucidating the multi-drug resistance mechanism of *Enterococcus faecalis* V583: A gene interaction network analysis. *Gene*, 748, 144704.  
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144704>
449. Lalitha Aishwarya, K. V., Venkataramana Geetha, P., Eswaran, S., Mariappan, S., & Sekar, U. (2020). Spectrum of Aminoglycoside Modifying Enzymes in Gram-Negative Bacteria Causing Human Infections. *Journal of laboratory physicians*, 12(1), 27–31. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713687>
450. Costello, S. E., Deshpande, L. M., Davis, A. P., Mendes, R. E., & Castanheira, M. (2019). Aminoglycoside-modifying enzyme and 16S ribosomal RNA methyltransferase genes among a global collection of Gram-negative isolates. *Journal of global antimicrobial resistance*, 16, 278–285.  
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.10.020>

451. Neupane, L., Sah, A. K., Rayamajhee, B., Pokhrel, A., & Singh, A. (2023). Detection of bla<sub>OXA</sub>-23 Gene from Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Nepal Health Research Council*, 20(4), 899–905. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v20i4.4257>
452. Ishtiaq, S., Saleem, S., Waheed, A., & Alvi, A. A. (2021). Molecular detection of bla<sub>OXA</sub>-23 gene and bla<sub>OXA</sub>-51 gene in carbapenem resistant strains of *Acinetobacter baumannii* in patients with ventilator associated pneumonia at tertiary care hospitals. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 71(11), 2576–2581. <https://doi.org/10.47391/JPMA.01537>
453. Bush, K., & Bradford, P. A. (2020). Epidemiology of  $\beta$ -Lactamase-Producing Pathogens. *Clinical microbiology reviews*, 33(2), e00047-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00047-19>
454. Meini, S., Tascini, C., Cei, M., Sozio, E., & Rossolini, G. M. (2019). AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know. *Infection*, 47(3), 363–375. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01291-9>
455. Azra, Ullah, I., Hinthong, W., Phelan, J. E., Campino, S., Haq, I. U., Din, Z. U., Ahmad, S., Rani, G. F., Naz, A., Cabral-Marques, O., Bhatti, M. Z., Khan, T. A., & Clark, T. G. (2025). Comparative genomic insights into multidrug resistance in classical and hypervirulent *K. pneumoniae* clinical isolates. *Scientific reports*, 15(1), 43434. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-27122-6>
456. Ambrose, S. J., Ibri, P., Harmer, C. J., Pong, C. H., & Hall, R. M. (2023). Characterisation of an early South African multiply antibiotic-resistant global clone 1 *Acinetobacter baumannii* isolate. *Journal of global antimicrobial resistance*, 33, 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.05.003>
457. Alibert, S., N'gompaza Diarra, J., Hernandez, J., Stutzmann, A., Fouad, M., Boyer, G., & Pagès, J. M. (2017). Multidrug efflux pumps and their role in antibiotic and antiseptic resistance: a pharmacodynamic perspective. *Expert opinion on drug*

- metabolism* & *toxicology*, 13(3), 301–309.  
<https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1251581>
458. Namaki, M., Habibzadeh, S., Vaez, H., Arzanlou, M., Safarirad, S., Bazghandi, S. A., Sahebkar, A., & Khademi, F. (2022). Prevalence of resistance genes to biocides in antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Molecular biology reports*, 49(3), 2149–2155.  
<https://doi.org/10.1007/s11033-021-07032-2>
459. Sanchez, C. A., Vargas-Cuebas, G. G., Michaud, M. E., Allen, R. A., Morrison-Lewis, K. R., Siddiqui, S., Minbiole, K. P. C., & Wuest, W. M. (2024). Highly Effective Biocides against *Pseudomonas aeruginosa* Reveal New Mechanistic Insights Across Gram-Negative Bacteria. *ACS infectious diseases*, 10(11), 3868–3879. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.4c00433>
460. Ntshonga, P., Gobe, I., Koto, G., Stryko, J., & Paganotti, G. M. (2024). Biocide resistance in *Klebsiella pneumoniae*: a narrative review. *Infection prevention in practice*, 6(2), 100360. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2024.100360>
461. Pereira, A. P., Antunes, P., Peixe, L., Freitas, A. R., & Novais, C. (2024). Current insights into the effects of cationic biocides exposure on *Enterococcus* spp. *Frontiers in microbiology*, 15, 1392018.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1392018>
462. Adkin, P., Hitchcock, A., Smith, L. J., & Walsh, S. E. (2022). Priming with biocides: A pathway to antibiotic resistance?. *Journal of applied microbiology*, 133(2), 830–841. <https://doi.org/10.1111/jam.15564>
463. Hopman, A. J. G., Baart, J. A., & Brand, H. S. (2017). Articaine and neurotoxicity - a review. *British dental journal*, 223(7), 501–506.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.782>
464. Mepivacaine. (2020). In *Drugs and Lactation Database (LactMed®)*. National Institute of Child Health and Human Development.

465. Adler, D. M. T., Damborg, P., & Verwilghen, D. R. (2017). The antimicrobial activity of bupivacaine, lidocaine and mepivacaine against equine pathogens: An investigation of 40 bacterial isolates. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 223, 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.05.001>
466. Osimitz, T. G., & Droege, W. (2022). Adverse Outcome Pathway for Antimicrobial Quaternary Ammonium Compounds. *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, 85(12), 494–510. <https://doi.org/10.1080/15287394.2022.2037479>
467. Al-Hayder, S., Hody, S. M., Birk-Sørensen, L., & Juel, J. (2019). *Ugeskrift for laeger*, 181(43), V02190121.
468. Szabó, Z., Szentkirályi, É., Kovács, T., Györffy, Ö., Sütő, B., Bártai, I., & Kerényi, M. (2021). Helyi érzéstelenítők antibakteriális hatása [Antibacterial effect of local anaesthetics]. *Orvosi hetilap*, 162(5), 171–176. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32002>
469. da Silva, G. H. R., Mendes, L. F., de Carvalho, F. V., de Paula, E., & Duarte, I. F. (2022). Comparative Metabolomics Study of the Impact of Articaine and Lidocaine on the Metabolism of SH-SY5Y Neuronal Cells. *Metabolites*, 12(7), 581. <https://doi.org/10.3390/metabo12070581>
470. Konovalova, A., Kahne, D. E., & Silhavy, T. J. (2017). Outer Membrane Biogenesis. *Annual review of microbiology*, 71, 539–556. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090816-093754>
471. World Health Organization. (2021). *WHO policy guidance on integrated antimicrobial stewardship activities*. World Health Organization. <https://www.who.int>
472. Moja, L., Zanichelli, V., Mertz, D., Gandra, S., Cappello, B., Cooke, G. S., Chuki, P., Harbarth, S., Pulcini, C., Mendelson, M., Tacconelli, E., Ombajo, L. A., Chitatanga, R., Zeng, M., Imi, M., Elias, C., Ashorn, P., Marata, A., Paulin, S., Muller, A., ... Loeb, M. (2024). WHO's essential medicines and AWaRe:

recommendations on first- and second-choice antibiotics for empiric treatment of clinical infections. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 30 Suppl 2, S1–S51. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.02.003>

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### Список публікацій здобувача

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Loban, H. A., Faustova, M. O., Ananieva, M. M., & Basarab, Y. O. (2019). The unique properties of microorganisms that form a biofilm of the oral cavity. *Zaporozhye medical journal*, 21(3), 391-396. (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія А, Web of Science; Особистий внесок\* - загальна концепція дослідження, пошук та аналіз наукової літератури, участь у написанні статті).

2. Shaprynskyi, V., Nazarchuk, O., Faustova, M., Mitiuk, B., Dmytriiev, D., Dobrovanov, O., & Babina, Y. (2020). Some aspects of infectious complications in patients with surgical diseases. Multycentr trials. *Lekársky obzor*, (7-8), 257-260. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q4; \* - збір клінічного матеріалу, дослідження чутливості мікроорганізмів до протимікробних препаратів, участь у написанні статті).

3. Nahaichuk, V. I., Nazarchuk, O. A., Faustova, M. O., Turzhanska, O., & Ananieva, M. M. (2020). Correlation of susceptibility to antiseptics with biofilm-forming properties in *Acinetobacter baumannii* as a pathogen of surgical infection. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 16(1), 230-234. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q4; \* - дослідження впливу антисептиків на біоплівкоутворення мікроорганізмів, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

4. Nazarchuk, O., Dmytriiev, D., Babina, Y., Faustova, M., & Burkot, V. (2022). Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Biomedica*, 93, e2022003. doi: 10.23750/abm.v93i1.1184 (У

закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q3; \* - дослідження впливу антисептиків та анестетиків щодо клінічних ізолятів мікроорганізмів, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

5. Faustova, M., Nazarchuk, O., Dmytriiev, D., Babina, Y., Nazarchuk, H. & Dudar, A. (2023) The effect of local anesthetics against planktonic forms and film formation of *S. aureus* strains and its dependence on antiseptics activity. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1199899. doi: 10.3389/fmicb.2023.1199899 (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q1; \* - дослідження впливу антисептиків та анестетиків на планктонні та плівкові форми мікроорганізмів, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

6. Loban', G., Faustova, M., Dobrovolska, O., & Tkachenko, P. (2023). War in Ukraine: incursion of antimicrobial resistance. *Irish Journal of Medical Science*, 192(6), 2905-2907. doi: 10.1007/s11845-023-03401-x (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q2; \* - пошук наукової літератури, участь у написанні статті).

7. Faustova, M. O., Chumak, Y. V., Loban', G. A., Ananieva, M. M., & Havryliev, V. M. (2023). Decamethoxin and chlorhexidine bigluconate effect on the adhesive and biofilm-forming properties of *Streptococcus mitis*. *Frontiers in Oral Health*, 4, 1268676. doi: 10.3389/froh.2023.1268676 (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q1; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

8. Faustova, M., Nazarchuk, O., Loban', H., Ananieva, M., Chumak, Y., Lokes, K., ...Vidiscak, M. (2024). Cluster Analysis Revealed Antibiotics with the Highest Efficacy Against Bacteria Isolated from Patients with Infectious and Inflammatory Diseases of the Soft Tissues of the Facial Area. *Lekársky obzor*, 73 (9), 318-329. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q4; \* -

створення загальної концепції дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

9. Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., ... Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomedica*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q3; \* - визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

10. Lozano, C. P., Faustova, M. O., & Loban, G. A. (2024). Editorial: Odontogenic infection as a complication of dental caries: microbiological and molecular aspects. *Frontiers in Oral Health*, 5, Februa 1385026. doi: 10.3389/froh.2024.1385026. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q1; \* - загальна концепція дослідження, пошук та аналіз наукової літератури, участь у написанні статті).

11. Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2025). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Frontiers in Oral Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070. (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q1; \* - створення загальної концепції дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

12. Nazarchuk, O., Riesbeck, K., Kovalchuk, V., Denysko, T., Faustova, M., Chornopyshchuk, R., ... Nagaichuk, V. (2025) Modern antiseptics against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, emerging from war-related injuries in Ukraine. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1656270. doi: 10.3389/fmicb.2025.1656270 (У закордонному науковому фаховому виданні наукометричної бази Scopus, Q1; \* - визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

13. Фаустова, М., Чумак, Ю., Локес, К., Лобань, Г., Стебловський, Д., Волошина, Л., & Аветіков, Д. (2025). Декаметоксин знижує адгезивні властивості стрептококів, виділених у пацієнтів з альвеолітом. *Харківський стоматологічний журнал*, 2(4(6)), 594-605. <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-6-06> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія А, Scopus; \* - дизайн дослідження, ідентифікація та визначення чутливості бактерій до антисептика, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

14. Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217 (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б).

15. Bobrova, N. A., Vazhnichaya, E. M., Loban, G. A., Faustova, M. O., & Ananieva, M. M. (2020). Staphylococcus warneri clinical isolate susceptibility to antibiotics and its modification by emoxupine. *International Journal of Medicine and Medical Research*, 6(1), 61-67. doi: 10.11603/ijmmr.2413-6077.2020.1.10893 (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості бактерій до антибіотиків, участь у написанні статті).

16. Ананьєва, М. М., Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., & Фаустова, М. О. (2021). Дослідження протимікробної дії декасану хлоргексидину та йодоформу на стандартні штами мікроорганізмів. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 21(3 (75)), 190-195. doi: 10.31718/2077-1096.21.3.190 (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - визначення чутливості бактерій до антисептиків, участь у написанні статті).

17. Чумак, Ю. В., Ананьєва, М. М., Фаустова, М. О., Лобань, Г. А., & Гаврильєв, В. М. (2021). Антимікробна дія йодоформу і хлоргексидину на музейні

штами мікроорганізмів. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 21(1 (73)), 93-97. doi: 10.31718/2077-1096.21.1.93 (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - визначення чутливості бактерій до антисептиків, участь у написанні статті).

18. Faustova, M., Nazarchuk, O., Loban, G., Chumak, Y., Ananieva, M., & Bondarenko, V. (2022). Retrospective sensitivity analysis of *Kocuria* spp. to antibiotics. *The Medical and Ecological Problems*, 26(5-6), 16-19. <https://doi.org/10.31718/mer.2022.26.5-6.04> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості бактерій до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

19. Фаустова, М. О. (2022). Чутливість грамнегативних збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин лицевої ділянки до антибіотиків. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 22(3-4), 169-172. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.169> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б).

20. Chumak, Y., Loban, G., Ananieva, M., Faustova, M., & Navryliev, V. (2022). Вивчення чутливості типових штамів та клінічних ізолятів *Staphylococcus* spp. до декасану, хлоргексидину і йодоформу диско-дифузійним методом EUCAST. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 22(1), 134-137. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.134> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, статистична обробка даних, написання статті).

21. Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535> (У закордонному науковому періодичному фаховому виданні; \* - створення загальної концепції дослідження, пошук та аналіз наукової літератури, написання статті).

22. Faustova, M., Nazarchuk, O., Loban, G., Chumak, Y., & Avetikov, D. (2023). Чутливість збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої локалізації до антибіотиків. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(3), 154-160. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.3.154> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - створення загальної концепції дослідження, виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

23. Bahniuk, N., Faustova, M., Riesbeck, K., Prokopchuk, Z., Paliy, V., Nazarchuk, O., & Loban, G. (2023). The correspondence of the carbapenemase genotype and phenotypic antimicrobial profiles of *Pseudomonas aeruginosa*. *The Medical and Ecological Problems*, 27(5-6), 45-50. <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.5-6.06> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

24. Chumak, Y., Loban, G., Faustova, M., Ananieva, M., & Havryliev, V. (2023). Оцінка антибактеріальних та антиадгезивних властивостей антисептиків відносно клінічних ізолятів *Kosugia spp.* *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(2.2), 59-63.

<https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.2.2.59> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення антибактеріальних властивостей антисептиків щодо мікроорганізмів, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

25. Фаустова, М. О. (2025). Мікробіологічна лабораторія в програмі антимікробного адміністрування всесвітньої організації охорони здоров'я. *Перспективи та інновації науки (Серія Педагогіка, Серія Психологія, Серія Медицина), 1*, 2532-2541. (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б).

26. Faustova, M., Nazarchuk, O., Loban, G., & Shlykova, O. (2025). Combined action of antiseptics with local anesthetics against multidrug-resistant strains of *S. aureus*. *The Medical and Ecological Problems, 29*(2), 51-56. <https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.2.06> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення антибактеріальних властивостей антисептиків та анестетиків щодо мікроорганізмів, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

27. Ivanytska, O. S., Tkachenko, P. I., Bilash, S. M., Voloshina, L. I., Faustova, M. O., Yaroshenko, I. R., & Abdelrazik, H. (2025). Application of immunostimulants in combination with antioxidants in the comprehensive treatment of patients with odontogenic phlegmons. *Bulletin of problems in biology and medicine, 1*(176), 500-506. doi 10.29254/2077-4214-2025-1-176-500-506 (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - дослідження імунологічних показників при лікуванні одонтогенних флегмон, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

28. Faustova, M., Nazarchuk, O., Bereza, Y., Mykytenko, V., Sorokoumova, L., & Loban, G. (2025). Procedure for prescribing antibiotics for soft tissue infections of the

maxillofacial region caused by gram-negative bacteria. *The Medical and Ecological Problems*, 29(3), 43-48. <https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.3.06> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - дизайн дослідження, ідентифікація та визначення чутливості бактерій до антибіотиків, створення кумулятивних антибіотикограм, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дисертації:**

29. Лобань, Г. А., Фаустова, М. О., Ананьєва, М. М., & Чумак, Ю. В. (2021). Мікробіологічна діагностика інфекційно-запальних захворювань порожнини рота. У А. А. Котвіцька (Ред.), *Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин* (с. 89-90). Харків: НФаУ. (\* - пошук наукової літератури, участь у написанні тез).

30. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., Ананьєва, М. М., & Фаустова, М. О. (2021). Антистафілококова активність антисептичних препаратів, що застосовуються в оральній стоматології. У *Сучасні досягнення та перспективи розвитку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії* (с. 145-146). Полтава: ПДМУ. (\* - визначення активності антисептичних препаратів щодо стафілококів, участь у написанні тез).

31. Фаустова, М. О., Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., & Ананьєва, М. М. (2021). Вплив антисептиків на адгезивні властивості *Staphylococcus* spp. як збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки. У *Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині* (с. 25-26). Харків: НФаУ. (\* - визначення впливу антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів, участь у написанні тез).

32. Чумак, Ю. В., Фаустова, М. О., & Лобань, Г. А. (2022). Зміни адгезивних властивостей стрептококів під впливом антисептиків. У *Сучасні проблеми вивчення*

*медико-екологічних аспектів здоров'я людини* (с. 108-110). Полтава: ПДМУ. (\* - визначення впливу антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів, участь у написанні тез).

33. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., & Фаустова, М. О. (2023). Вплив розчину декаметоксину на адгезивні властивості стрептококів виділених від хворих з інфекційно-запальним постекстракційним ускладненням. У *Досягнення експериментальної та клінічної медицини* (с. 60). Полтава: ПДМУ. (\* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення впливу антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів, участь у написанні тез).

34. Фаустова, М. О., Назарчук, О. А., Лобань, Г. А., Чумак, Ю. В., & Береза, Є. М. (2025). Чутливість генотипово та фенотипово мультирезистентних ESKAPE-патогенів до антисептиків. У *XVI з'їзд Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського* (с. 65). Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського (\* - виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, участь у написанні тез).

35. Фаустова, М. (2025). Роль кумулятивних антибіотикограм у практиці щелепно-лицевого хірурга на прикладі грампозитивних збудників інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації. У *Актуальні питання хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, присвячена пам'яті М. Б. Фабриканта* (с. 67-68). Полтава: ПДМУ.

36. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., & Фаустова, М. О. (2025). Вплив антисептиків на біоплівкоутворюючі властивості мікроорганізмів виділених у пацієнтів з інфекційно-запальними постекстракційними ускладненнями. У *Актуальні питання хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, присвячена пам'яті М.Б.Фабриканта* (с. 72-75). Полтава: ПДМУ. (\* - визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, участь у написанні тез).

**Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

37. Ananieva, M., Faustova, M., Loban, G., & Chumak, Y. (2022). Сучасні підходи комітету EUCAST до визначення чутливості збудників одонтогенних інфекцій до антибіотиків. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 22(1), 168-174. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.168> (У науковому виданні, включеному до Переліку наукових фахових видань України, категорія Б; \* - створення загальної концепції дослідження, пошук наукової літератури, участь у написанні статті).

38. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., Фаустова, М. О., Ананьєва, М. М., & Аветіков, Д. С. (2024). *Спосіб визначення чутливості Staphylococcus aureus до дії антисептиків* (Патент України № 155159). Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій. (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка способу).

39. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., Фаустова, М. О., Ананьєва, М. М., & Аветіков, Д. С. (2024). *Спосіб визначення чутливості Staphylococcus epidermidis до дії антисептиків* (Патент України № 155160). Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій. (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка способу).

40. Чумак, Ю. В., Лобань, Г. А., Фаустова, М. О., & Аветіков, Д. С. (2025). *Спосіб оцінки антибактеріальних властивостей Kosciusia spp. до дії антисептиків* (Патент України № 159576). Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій. (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка способу).

41. Гаврильєв, И. М., Лобань, Г. А., Ананьєва, М. М., Чумак, Ю. В., & Фаустова, М. О. (2022). *Антимікробна дія йодоформу і хлоргексидину на музейні штами мікроорганізмів* (Реєстраційна картка технології № 0622U000024). (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка технології).

42. Гаврильєв, В. М., Лобань, Г. А., Ананьєва, М. М., Чумак, Ю. В., & Фаустова, М. О. (2022). *Технологія вивчення чутливості типових штамів та клінічних ізолятів staphylococcus spp. до декасану, хлоргексидину і йодоформу диско-дифузійним методом eucast* (Реєстраційна картка технології № 0623U000075). (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка технології).

43. Лобань, Г. А., Ананьєва, М. М., Чумак, Ю. В., & Фаустова, М. О. (2022). *Технологія протимікробної дії декасану хлоргексидину та йодоформу на стандартні штами мікроорганізмів* (Реєстраційна картка технології № 0622U000025). (\* - загальна концепція дослідження, визначення чутливості мікроорганізмів до антисептиків, розробка технології).

## Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

1. Науково-практична міжнародна дистанційна конференція «Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин, (м. Харків 17 березня 2021 р.) – публікація тез.

2. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії», присвячена 100-річчю з дня заснування Української медичної стоматологічної академії та 80-тій річниці з дня народження проф. О.В. Рибалова (м. Полтава, 7 травня 2021 р.) – усна доповідь.

3. Науково-практична міжнародна дистанційна конференція «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» (м. Харків, 26 березня 2021 р.) – публікація тез.

4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (м. Полтава, 11-12 жовтня 2022 р.) – публікація тез.

5. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» (м. Полтава, 19 травня 2023 р.) – усна доповідь.

6. XVI з'їзд Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського (м. Тернопіль, 2-6 червн 2025 р.) – публікація тез.

7. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, присвячена пам'яті М. Б. Фабриканта» (м. Полтава, 20-21 листопада 2025 р.) – усна доповідь.

Додаток Б  
Патенти на корисну модель







## Додаток В

### Акти впровадженнь

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Головний лікар КП «Полтавська обласна  
 клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського  
 Полтавської обласної ради»  
 Григорій ОКСАК  
 «17» вересня 2025 р.

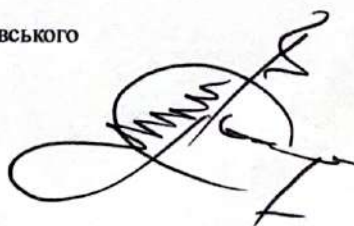
#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

##### результатів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції:** «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників».
2. **Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Розробник:** Фаустова Марія Олексіївна.
4. **Джерело інформації:**
  - 1) Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217
  - 2) Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535>
  - 3) Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Front. Oral. Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.
  - 4) Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., Chornopushchuk, R., & Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomed.*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395.
5. **Де впроваджено:** Впроваджено у відділенні щелепно-лицевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського» Полтавської обласної ради.
6. **Ефективність впровадження:** покращено якість знань щодо ролі мікроорганізмів у розвитку інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації та можливостей ефективної боротьби із ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

#### Відповідальний за впровадження

Завідувач відділення  
 щелепно-лицевої хірургії  
 КП «Полтавська обласна  
 клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського  
 Полтавської обласної ради»



Володимир МИКИТЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КП «Полтавський обласний  
центр стоматології стоматологічна клінічна  
поліклініка» Полтавської обласної ради  
доктор медичних наук, професор  
Петро СКРИПНИКОВ  
«15» *Метр* 2025 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

#### результатів наукових досліджень

**1. Назва пропозиції:** «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників».

**2. Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**3. Розробник:** Фаустова Марія Олексіївна.

**4. Джерело інформації:**

1) Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217

2) Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535>

3) Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', N. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Front. Oral Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.

4) Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., Chornopyschuk, R., & Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomed.*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395.

**5. Де впроваджено:** Впроваджено в відділення лікувально-хірургічної стоматології з підрозділом екстреної та невідкладної стоматологічної допомоги КП «Полтавський обласний центр стоматології стоматологічна клінічна поліклініка» Полтавської обласної ради.

**6. Ефективність впровадження:** покращено якість знань щодо ролі мікроорганізмів у розвитку інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації та можливостей ефективної боротьби із ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

**Відповідальний за впровадження**

Завідувач відділення лікувально-хірургічної стоматології з підрозділом екстреної та невідкладної стоматологічної допомоги КП «Полтавський обласний центр стоматології стоматологічна клінічна поліклініка» Полтавської обласної ради



Володимир ТИТАРЕНКО



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**Результатів наукових досліджень**

1. **Назва пропозиції:** «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників»
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
3. **Розробник:** Фаустова Марія Олексіївна
4. **Джерело інформації:**

1) Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217

2) Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliiev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535>

3) Shemetov, O., Faustova, M., Percpelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Front. Oral Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.

4) Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., Chornopyschuk, R., & Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomed.*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395.

5. **Де впроваджено:** щелепно-лицеве відділення вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги.

6. **Ефективність впровадження:** відповідно до запропонованої інформації щодо потенційних етіологічно значущих збудників інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки та даних щодо їх чутливості до антибіотиків та антисептиків покращено підходи до підвищення ефективності профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників шляхом мікробіологічного обґрунтування нової стратегії застосування протимікробних засобів.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач відділенням



Дмитро СВИСТУНОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з навчальної роботи

Полтавського державного

медичного університету МОЗ України

доктор медичних наук, професор

Давид АВЕТИКОВ

2025 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**результатів наукових досліджень**

**1. Назва пропозиції:** «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників».

**2. Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**3. Розробник:** Фаустова Марія Олексіївна.

**4. Джерело інформації:**

1) Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217

2) Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535>

3) Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Front. Oral Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.

4) Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., Chornopyshchuk, R., & Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomed.*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395.

**5. Де впроваджено:** Впроваджено в навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету МОЗ України (прокол № 9 від 18 грудня 2025 р).

**6. Ефективність впровадження:** покращено якість знань щодо ролі мікроорганізмів у розвитку інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації та можливостей ефективної боротьби із ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

**Відповідальний за впровадження**

завідувач кафедри хірургічної стоматології

та щелепно-лицевої хірургії

Полтавського державного

медичного університету МОЗ України

к. мед. н., доцент



Катерина ЛОКЕС

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Проректор закладу вищої освіти  
 з науково-педагогічної роботи  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 доцент Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ  
 « 30 » 03 2026 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

### результатів наукових досліджень

**1. Пропозиція для впровадження:** «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників».

**2. Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**3. Автори:** Фаустова Марія Олексіївна

**4. Джерела інформації:**

1) Фаустова, М. Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(3):217-21. doi:10.31718/2077-1096.20.3.217.

2) Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.2022; 10(F):636-40. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535>.

3) Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban, H. Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. Front. Oral. Health. 2024; 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.

4) Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., Chornopyschuk, R., & Levchenko, B. A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. Acta Biomed.2024;95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395.

**5. Установа, яка впроваджує:** Буковинський державний медичний університет, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

**6. Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету.

**7. Терміни впровадження:** лютий 2025 року по теперішній час.

**8. Суть впровадження:** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі розширює знання здобувачів вищої освіти щодо біологічних властивостей збудників інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації та можливостей ефективної боротьби з ними в умовах антибіотикорезистентності за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

**9. Обговорено і затверджено** на засіданні кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, протокол № 31 від « 26 » березня 2026 р.

**10. Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Рекомендовано для використання у навчальному процесі.

**Відповідальний за впровадження**  
 завідувач кафедри хірургічної стоматології  
 та щелепно-лицевої хірургії  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 д.мед.н., професор

*Кузняк*

Наталія КУЗНЯК



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

#### результатів наукових досліджень

**1. Назва пропозиції:** «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників».

**2. Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**3. Розробник:** Фаустова Марія Олексіївна.

**4. Джерело інформації:**

1) Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217

2) Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535>

3) Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Front. Oral Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.

4) Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., Chornopyshchuk, R., & Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomed.*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395.

**5. Де впроваджено:** Впроваджено в навчальний процес кафедри мікробіології, вірусології та імунології Буковинського державного медичного університету МОЗ України (прокол № 12 від 17 березня 2026 р.).

**6. Ефективність впровадження:** покращено якість знань щодо біологічних властивостей збудників інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації та можливостей ефективної боротьби із ними в умовах антибіотикорезистентності за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

#### Відповідальний за впровадження

завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології  
Буковинського державного медичного університету  
МОЗ України, д.мед.н., професор

Святослав ДЕЙНЕКА

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор  
закладу вищої освіти  
з наукової роботи



Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського  
Міністерства охорони здоров'я України  
д.б.н., проф. Кліщ І. М.  
«*І*» *Квітень* 2025 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Пропозиція для впровадження: Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників.
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. Джерело інформації: 1) Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217 2) Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535> 3) Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of S. aureus. Front. Oral. Health, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра ортопедичної стоматології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
5. Термін впровадження: квітень 2025 р. – грудень 2025 р.
6. Форма впровадження: матеріали лекцій та практичних занять в процесі вивчення відповідної тематики, наукової роботи кафедри.
7. Зауваження: відсутні.

**Відповідальний за впровадження:**

завідувач кафедри  
ортопедичної стоматології  
д-р мед. наук, професор

Петро ГАСЮК



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з науково-педагогічної  
та навчальної роботи

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця МОЗ України,

дошкольної медичної служби,

директор медичних наук, професор

Олег ВЛАСЕНКО

2026 р.



### АКЦЕПТОВАНО

результатів наукових досліджень

**1. Назва пропозиції:** «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників».

**2. Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**3. Розробник:** Фаустова Марія Олексіївна.

**4. Джерело інформації:**

1) Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217

2) Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535>

3) Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Front. Oral. Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.

4) Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., Chornopyschuk, R., & Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomed.*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395.

**5. Де впроваджено:** Впроваджено в навчальний процес кафедри щелепно-лицевої хірургії навчально-наукового інституту стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 4 від 18.03.2026р.).

**6. Ефективність впровадження:** покращено якість знань щодо мікробіологічних аспектів розвитку інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації та можливостей ефективної боротьби із ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

**Відповідальний за впровадження**

завідувач кафедри щелепно-лицевої хірургії

Національного медичного університету

ім. О.О. Богомольця МОЗ України

д.мед.н., професор

Юрій ЧЕПУРНИЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Медичний директор кафедри хірургії  
 КП «РФК ім. Ю. Семенюка РОР»  
 Максим БАРСА  
 02000010  
 2026 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**Результатів наукових досліджень**

1. **Назва пропозиції:** «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників»

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

3. **Розробник:** Фаустова Марія Олексіївна

4. **Джерело інформації:**

1) Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217

2) Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535>

3) Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Front. Oral. Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.

4) Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., Chornopyshchuk, R., & Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomed.*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395.

5. **Де впроваджено:** Центр мікрохірургії вуха та сурдології Комунального підприємства «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» Рівненської обласної ради (від 16.08.26, №3).

6. **Ефективність впровадження:** відповідно до запропонованої інформації щодо потенційних етіологічно значущих збудників інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки та даних щодо їх чутливості до антибіотиків та антисептиків покращено підходи до підвищення ефективності профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників шляхом мікробіологічного обґрунтування нової стратегії застосування протимікробних засобів.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувачка

Центру мікрохірургії вуха та сурдології

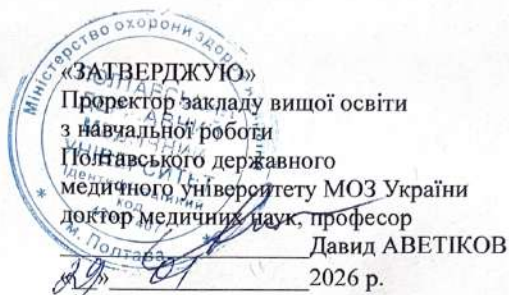
Комунального підприємства

«Рівненська обласна клінічна лікарня

імені Юрія Семенюка»

Рівненської обласної ради

Наталя ДАНИЛЮК



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

#### результатів наукових досліджень

**1. Назва пропозиції:** «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників».

**2. Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**3. Розробник:** Фаустова Марія Олексіївна.

#### 4. Джерело інформації:

1) Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217

2) Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535>

3) Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Front. Oral Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.

4) Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., Chornopyschuk, R., & Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomed.*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395.

**5. Де введено:** Введено в навчальний процес кафедри мікробіології, вірусології та імунології Полтавського державного медичного університету МОЗ України (прокол №11 від 28.01.26).

**6. Ефективність впровадження:** покращено якість знань щодо ролі мікроорганізмів у розвитку інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації та можливостей ефективної боротьби із ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

#### Відповідальний за впровадження

завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології

Полтавського державного

медичного університету МОЗ України

д.мед.н., професор

Галина ЛОБАНЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря з  
медичної частини

Клінічної лікарні «Феофанія»

Державного управління справами

Андрій СТРОКАНЬ

«10» грудня 2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

## Результатів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції:** «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників»

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

3. **Розробник:** Фаустова Марія Олексіївна

4. **Джерело інформації:**

1) Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217

2) Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535>

3) Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Front. Oral. Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.

4) Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiiev, D., Nazarchuk, H., Chornopyschuk, R., & Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomed.*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395.

5. **Де впроваджено:** Відділення стоматології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (прокол №1 від 06 січня 2025 року).

6. **Ефективність впровадження:** відповідно до запропонованої інформації щодо потенційних етіологічно значущих збудників інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки та даних щодо їх чутливості до антибіотиків та антисептиків покращено підходи до підвищення ефективності профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників шляхом мікробіологічного обґрунтування нової стратегії застосування протимікробних засобів.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач Відділення стоматології  
Клінічної лікарні «Феофанія»  
Державного управління справами



Дмитро БОРКОВСЬКИЙ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної та лікувальної роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М. І. Пирогова

МОЗ України  
доктор медичних наук, професор

Василь ПОГОРІЛИЙ

«16» 01 2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

#### результатів наукових досліджень

**1. Назва пропозиції:** «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників».

**2. Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**3. Розробник:** Фаустова Марія Олексіївна.

**4. Джерело інформації:**

1) Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217


2) Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535>

3) Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Front. Oral. Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.

4) Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., Chornopyschuk, R., & Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomed.*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395.

**5. Де впроваджено:** Впроваджено в навчальний процес кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (прокол № 9 від 16.01.2026).

**6. Ефективність впровадження:** покращено якість знань щодо біологічних властивостей збудників інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації та можливостей ефективної боротьби із ними в умовах антибіотикорезистентності за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

Відповідальний за впровадження: к.мед.н., доцент ЗВО  Наталія ФОМІНА

Завідувач кафедри мікробіології ЗВО  
Вінницький національний медичний  
університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України,  
д.мед.н., професор

 Валентин КОВАЛЬЧУК



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної та лікувальної роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М. І. Пирогова  
МОЗ України

доктор медичних наук, професор  
Василь ПОГОРІЛИЙ

«13» 01 2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

#### результатів наукових досліджень

**1. Назва пропозиції:** «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників».

**2. Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**3. Розробник:** Фаустова Марія Олексіївна.

**4. Джерело інформації:**

1) Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217

2) Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535>

3) Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Front. Oral. Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.

4) Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriiev, D., Nazarchuk, H., Chornopyshchuk, R., & Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomed.*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395.

**5. Де впроваджено:** Впроваджено в навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (прокол № 8 від 13.01.2026р).

**6. Ефективність впровадження:** покращено якість знань щодо біологічних властивостей збудників інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації та можливостей ефективної боротьби із ними в умовах антибіотикорезистентності за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

**Відповідальний за впровадження**

завідувач кафедри терапевтичної стоматології  
Вінницького національного медичного університету  
ім. М. І. Пирогова МОЗ України  
д.мед.н., професор

Марія ШІНКРУК-ДИКОВИЦЬКА



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
у науково-педагогічній та лікувальній роботі  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М. І. Пирогова  
МОЗ України

доктор медичних наук, професор

Василь ПОГОРІЛИЙ

2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

#### результатів наукових досліджень

**1. Назва пропозиції:** «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників».

**2. Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**3. Розробник:** Фаустова Марія Олексіївна.

#### 4. Джерело інформації:

1) Фаустова, М. (2020). Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(3), 217-221. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.217

2) Faustova, M., Nazarchuk, O., Avetikov, D., Ananieva, M., Chumak, Y., & Havryliev, V. (2022). Microbiological aspects concerning the etiology of acute odontogenic inflammatory diseases in the soft tissues of the head and neck region. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(F), 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10535>

3) Shemetov, O., Faustova, M., Perepelova, T., Balia, H., Pavlish, I., & Loban', H. (2024). Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. *Front. Oral Health*, 5, 1514070. doi: 10.3389/froh.2024.1514070.

4) Kovalchuk, V., Riesbeck, K., Nazarchuk, O., Faustova, M., Dmytriyev, D., Nazarchuk, H., Chornopyshchuk, R., & Levchenko, B. (2024). A current view on the phenotypic antibiotic resistance of leading pathogens in wounded patients during the war in Ukraine. *Acta Biomed.*, 95(2), e2024030. doi:10.23750/abm.v95i2.15395.

**5. Де впроваджено:** Впроваджено в навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (протокол № 2 від 30.09.2025).

**6. Ефективність впровадження:** покращено якість знань щодо біологічних властивостей збудників інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації та можливостей ефективної боротьби із ними в умовах антибіотикорезистентності за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

#### Відповідальний за впровадження

завідувач кафедри хірургічної стоматології

та щелепно-лицевої хірургії

Вінницького національного медичного університету

ім. М. І. Пирогова МОЗ України

д.мед.н., професор

Сергій ШУВАЛІОВ