

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

ФАУСТОВА МАРІЯ ОЛЕКСІЇВНА

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

**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

Реферат

дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Вінниця 2026

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Назарчук Олександр Адамович**, проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри мікробіології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, **Коваль Галина Миколаївна**, Ужгородський національний університет МОН України, завідувачка кафедри мікробіології, вірусології та епідеміології з курсом інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, професор, **Климнюк Сергій Іванович**, професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України.

доктор медичних наук, професор, **Кондратюк Вячеслав Миколайович**, національний консультант з проведення навчання з адміністрування антимікробних препаратів в Україні Бюро ВООЗ в Україні;

Захист відбудеться на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.03 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 05.600.03,
д.мед.н., професор

Марія ШИНКАРУК-ДИКОВИЦЬКА

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 (World Health Organization, 2022; 2024). 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 (World Health Organization, 2022; Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020). 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 (World Health Organization, 2022).

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 (Fu B., 2020; World Health Organization, 2022; Faustova M., 2022). 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 (Tkachenko P. I., 2018; Al-Naqeeb A. J., 2019). 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 (Pham Dang N., 2020). 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 (Ng E. M. C., 2022). Тому, очевидно, що ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД вважають невідкладними хірургічними станами, які вимагають негайного комплексного підходу із залученням багатопрофільної 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 (Urbina T., 2021; Pertea M., 2024; Megas I. F., 2024).

ВООЗ визначає стоматологів серед лідерів медичних фахівців за частотою призначення антибіотиків, яка складає близько 10 % усіх призначень у світі (Soleymani F., 2024; World Health Organization, 2025). 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 (Liang L., 2025). При цьому, Всесвітня стоматологічна федерація FDI повідомляє, що застосування антибіотиків серед

стоматологів в переважній більшості є надмірним і невиправданим (Thompson W., 2020). Так, лише у США та Великій Британії у 80% випадків призначення антибіотиків для лікування гострих стоматологічних захворювань є нераціональним (Thompson W., 2020; UK Health Security Agency, 2024; Ali K., 2024). Така закономірність має системний глобальний характер, варіюючи залежно від регіону чи країни, і потенційно тягне за собою низку негативних наслідків, в тому числі, розвиток антимікробної резистентності (АМР) (Centers for Disease Control and Prevention, 2018; Thompson W., 2020).

На сьогодні близько 5 млн смертей у світі пов'язані з АМР, з яких 1,3 млн. були безпосередньо викликані резистентними збудниками (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022; World Health Organization, 2023). За державними прогнозами Великої Британії кількість смертей, асоційованих з АМР, до 2050 р. може сягнути 10 млн. осіб на рік (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022; O'Neill J., 2016). 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 (World Health Organization, 2015). З метою своєчасного реагування на дану проблему шістдесят восьмою сесією Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я у 2015 р. затверджено 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 (World Health Organization, 2015; 2023). 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 (Кабінет Міністрів України, 2024; 2019). Наразі проблема антибіотикорезистентності у стоматології є недооціненою та маловивченою, що тягне за собою зниження ефективності лікування ІЗЗ ЩЛД. 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 (ВНМУ) ім. М.І. Пирогова «Вивчення багатовекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину[®] 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 тканин 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 тканин 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 тканин 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 тканин 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 тканин 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 тканин 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 тканин ЩЛД в умовах антибіотикорезистентності збудників.

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 встановлено 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 – у представників *Enterococcus* spp. та *Acinetobacter* spp., три – у 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 грамположитивних 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 грамположитивних 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 грамположитивних 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 АWaRe, вперше був означений порядок препаратів для емпіричного лікування ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, спричинених грамположитивними мікроорганізмами: гентаміцин/ кліндаміцин/ бензилпеніцилін

(група А) → ванкоміцин/норфлуксацин/азитроміцин/моксифлуксацин/кларитроміцин/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 сурдоневрології Комунального підприємства «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» Рівненської обласної ради, відділення стоматології Клінічної лікарні «Феофанія».

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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

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

Дисертаційне дослідження проведене з дотриманням біоетичних принципів та норм і було схвалено Комітетом з біоетики ЗВО ВНМУ ім. М.І. Пирогова (Протокол № 11 від 19.11.2025 р. та протокол № 4 від 18.03.2026 р.).

Відповідно до поставлених завдань дослідження проводили у два етапи впродовж 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 отриманих результатах мікробіологічних досліджень з

урахуванням рекомендацій ВООЗ та нормативних документів МОЗ України щодо адміністрування протимікробних препаратів (рис. 1).

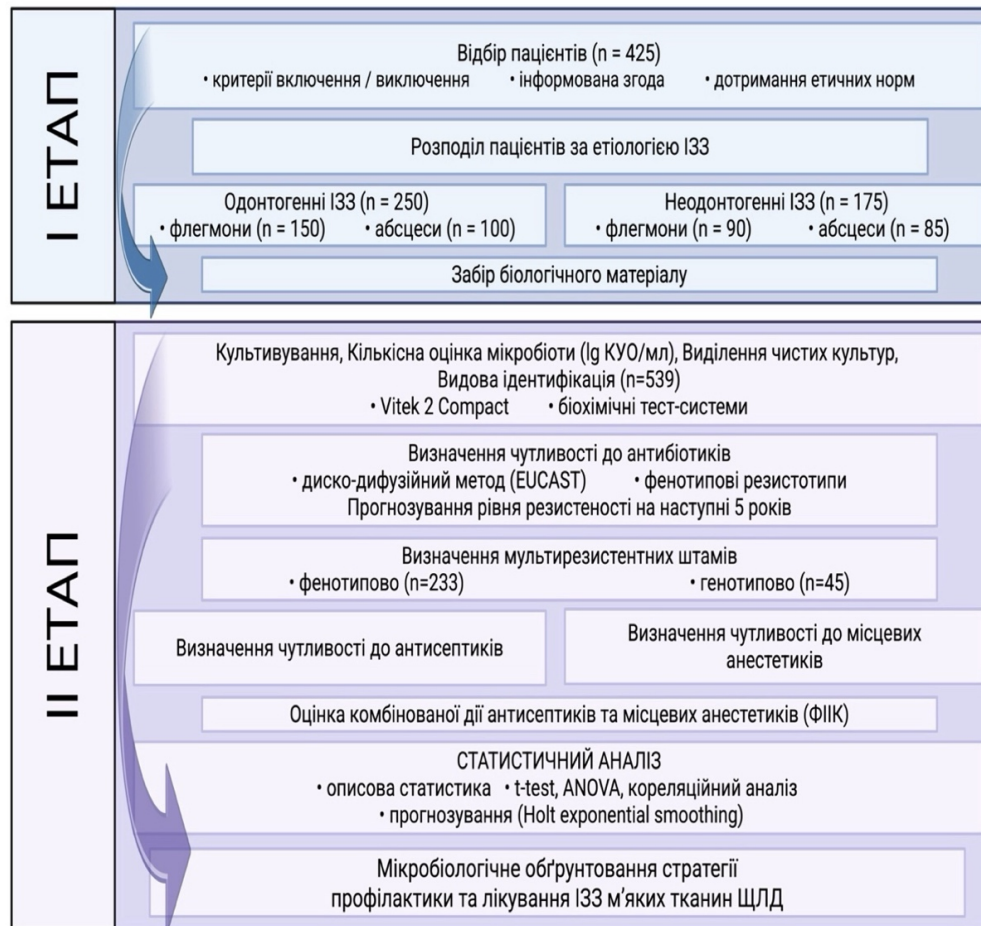


Рисунок 1 – Дизайн дослідження

У дослідженні взяли участь 425 хворих середнім віком 45 ± 7 років, які перебували на лікуванні з приводу ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД і 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. 1).

Таблиця 1 – 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 відбирали під час хірургічного втручання в асептичних умовах операційної за допомогою стерильного бавовняного аплікатора. Отриманий

матеріал досліджували методом прямої мікроскопії із забарвленням за Грамом та висівали на стандартні поживні середовища. Для виділення етіологічно значущих мікроорганізмів і визначення кількості колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл застосовували метод штрихового розведення. Ідентифікацію чистих культур проводили за допомогою аналізатора Vitek2 compact та тест-систем MICRO-LA-TEST СТАФІтест 24 і СТРЕПТОтест 24. Чутливість клінічних ізолятів бактерій визначали диско-дифузійним методом (ДДМ) Kirby–Bauer та інтерпретували за критеріями EUCAST. Фенотипові резистотипи встановлювали на основі профілів антибіотикочутливості шляхом групування штамів із подібними ознаками резистентності. Фенотипово мультирезистентними (МРТ) вважали штами, стійкі щонайменше до одного антибіотика з трьох різних фармакологічних груп. Генотипово МРТ штами з генами резистентності до 3 і більше груп антибіотиків отримували з музею живих культур кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Повногеномне секвенування штамів виконували методом NGS у Військовому інституті досліджень ім. Волтера Ріда (США). Чутливість МРТ мікроорганізмів до антисептиків і МА визначали методом серійних мікророзведень згідно ISO 20776-1. Комбіновану дію антисептиків і МА оцінювали за зміною МІК антисептика у присутності 1/4 МІК МА з розрахунком фракційного індексу інгібуючих концентрацій (ФІК).

У дослідження були використані антисептичні засоби: 0,02% розчин декаметоксину (ДКМ), 0,05% розчин хлоргексидину біглюконату (ХГ) та 0,01% розчин мірамістину (МРМС) та МА: 2,0% розчин лідокаїну гідрохлориду, 3,0% розчин мепівакаїну та 4,0% розчин артикаїну з 0,006 та 0,01 мг адреналіну.

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).

Результати дослідження та їх аналіз викладені у наступних 6 розділах відповідно до основних напрямів наукових розробок.

У **розділі 3** 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. Встановлено, що мікробіота ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД представлена умовно-патогенними та патогенними коками, а також неферментуючими грамнегативними бактеріями (НГНБ). Домінуючими серед них виявилися грампозитивні коки родів *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, та *Kocuria* (рис. 2).

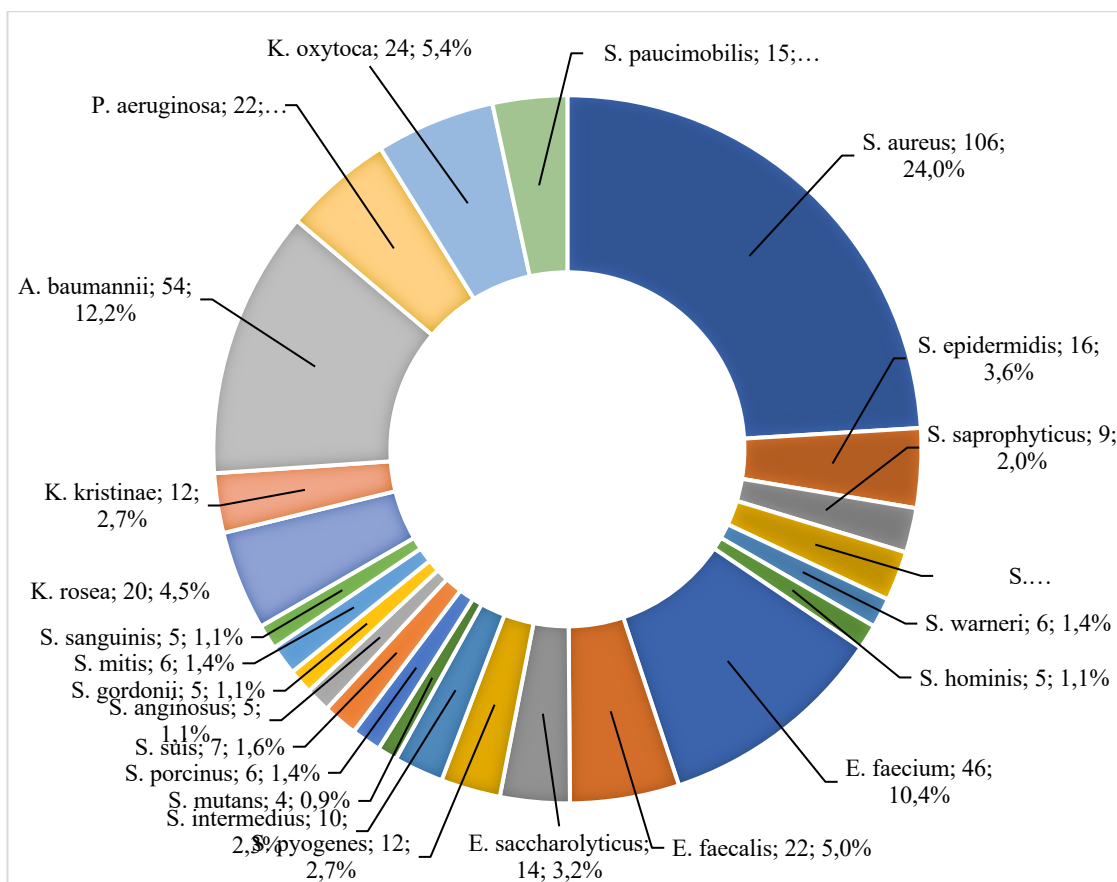


Рисунок 2 - Характеристика якісного складу мікробіоти вогнищ ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, абс., %.

Streptococcus spp., *Enterococcus* spp. та *Kocuria* spp. виділяли 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 виділяли від хворих з одонтогенними флегмонами порівняно з їх появою серед пацієнтів з одонтогенними абсцесами. В свою чергу, *Acinetobacter* spp. та *Pseudomonas* spp. визначали 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).

Розділ 4 присвячений визначенню чутливості до антибіотиків домінуючих збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД та прогностичним показникам розвитку антибіотикорезистентності.

Визначення серед *S. aureus* стійких штамів (24,5 %) до бензилпеніциліну та цефокситиму водночас вказувало на їх резистентність до усіх пеніцилінів (рис.3). *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, цефалоспоринів 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 %) і характеризувались трьома провідними фенотиповими резистотипами (рис. 3).

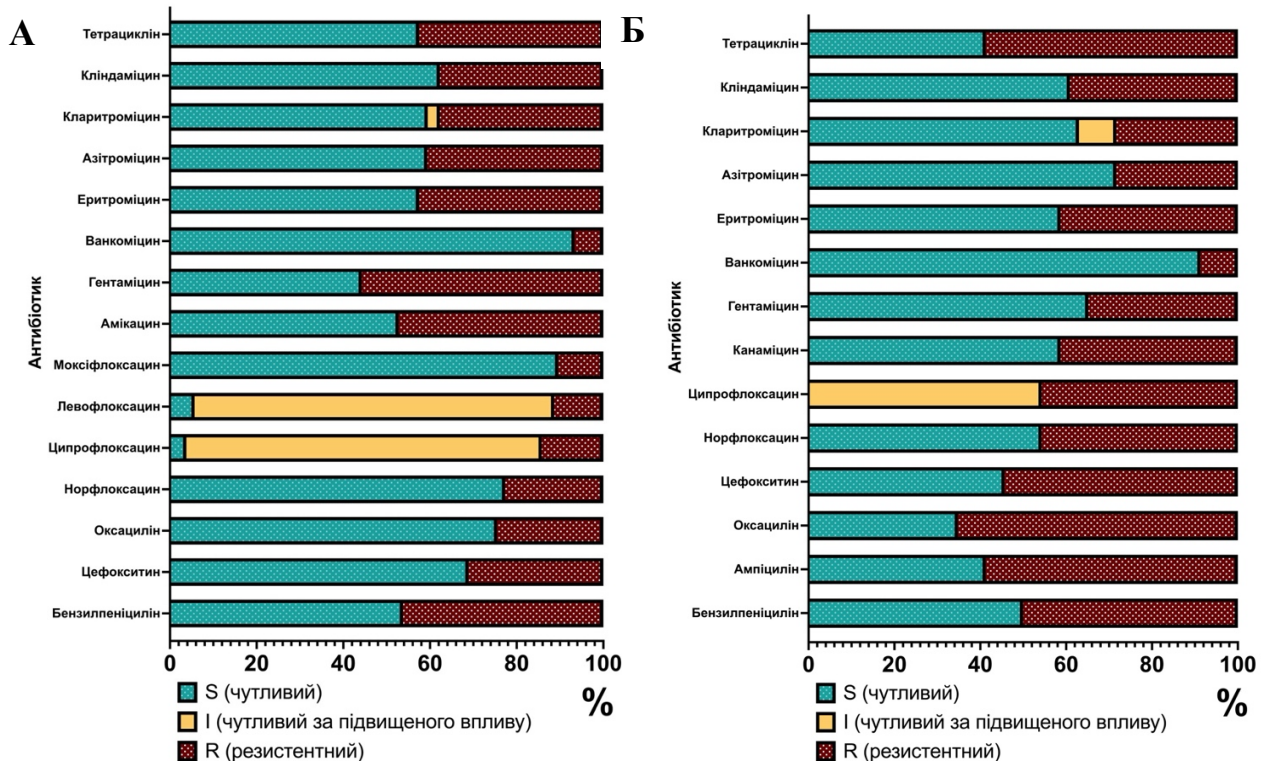


Рисунок 3 – Чутливість *S. aureus* (n=106; А) та коагулазонегативних *Staphylococcus* spp. (n=46; Б) до антибіотиків, %.

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 імпенему, норфлоксацину (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 β-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 %), β-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 складала (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 β -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 клебсіел 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 β -лактамною резистентності серед ізолятів бактерій роду *Streptococcus* на 10,2%, стійкості до фторхінолонів – на 26,3 %, до кліндаміцину – на 20,2 % наступні п'ять років.

У розділі 5 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.

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 ($p < 0,005$; рис. 4).

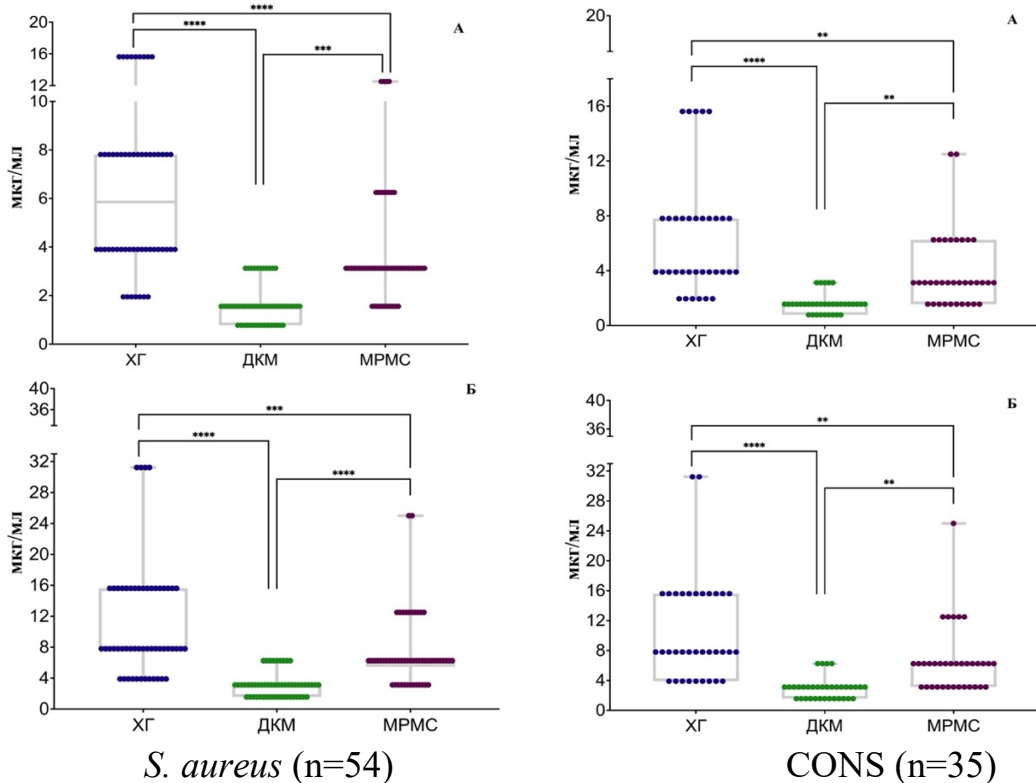


Рисунок 4 – Характеристика чутливості фенотипово МРТ клінічних ізолятів до антисептичних засобів; А – мінімальна інгібуюча концентрація, Б – мінімальна бактерицидна концентрація; ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; **** - $p < 0,0001$; *** - $p < 0,0005$; ** - $p < 0,005$.

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 ($p < 0,0001$). Бактріостатична та бактерицидна дії ДКМ на фенотипово стійкі *Acinetobacter* spp. та *Klebsiella* spp. у 1,5 – 3,7 рази перевершувала ХГ та МРМС (рис. 5).

Генотипово МРТ штами золотистого стафілококу володіли 5 різними видами генів резистентності, домінуючими серед яких були гени резистентності до β -лактамів [*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*], β -лактамів [*blaIMP-1*, *blaOXA-10*, *blaOXA-395*, *blaOXA-488*, *blaPDC-12*], хлорамфеніколу [*catA1*], макролідів [*mph(E)*, *msr(E)*] та сульфаніламідів [*sul1*, *sul2*].

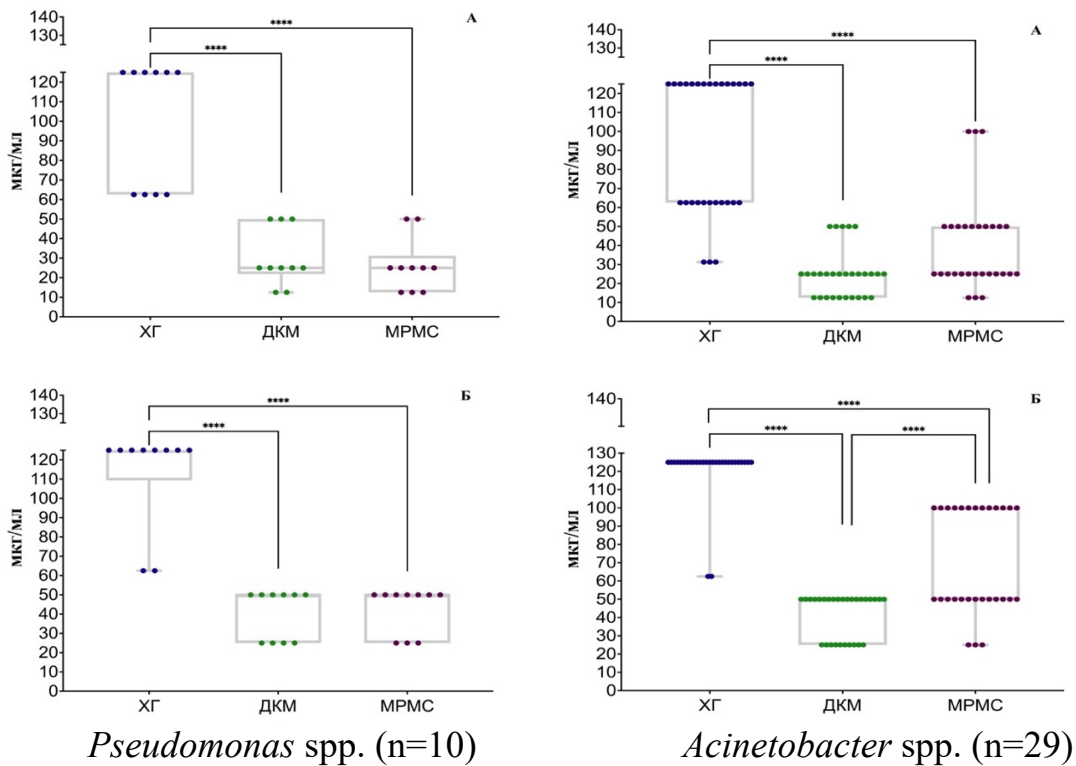


Рисунок 5 – Характеристика чутливості фенотипово МРТ клінічних ізолятів до антисептичних засобів; А – мінімальна інгібуюча концентрація, Б – мінімальна бактерицидна концентрація; ХГ – хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; **** - $p < 0,0001$.

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 щодо штамів *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 проти аналогічних показників 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 бактериостатичну 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 ацинетобактерій 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 (рис. 6).

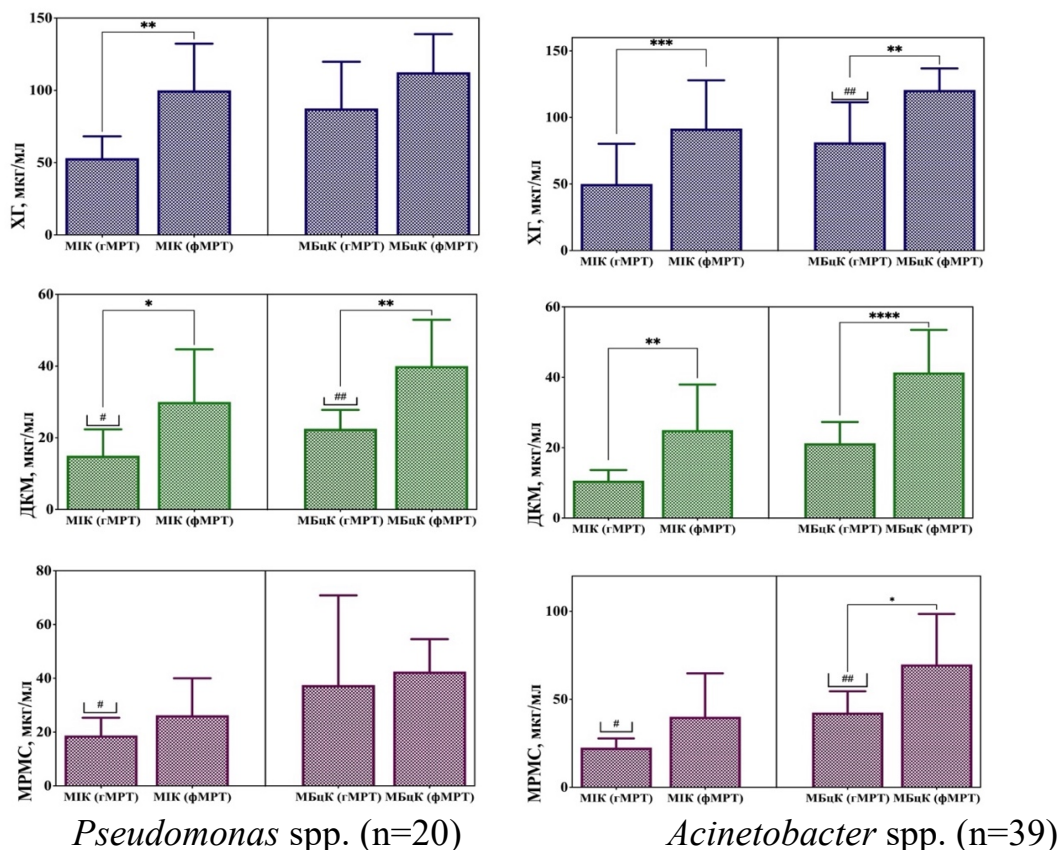


Рисунок 6 – чутливість МРТ штамів до антисептичних засобів; МІК – мінімальна інгібуюча концентрація, МБЦК – мінімальна бактерицидна концентрація; гМРТ – генотипово мультирезистентні штами, фМРТ – фенотипово мультирезистентні штами; ХГ -хлоргексидину біглюконат, ДКМ – декаметоксин, МРМС – мірамістин; * - $p=0,01$, ** - $p<0,005$, *** - $p=0,001$, **** - $p<0,0001$, # - бактериостатична дія у порівнянні з ДКМ, $p<0,001$, ## - бактерицидна дія у порівнянні з ДКМ, $p<0,001$.

Виявили, що лише МБЦК ХГ для генотипово МРТ *Klebsiella* spp. була 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 значущості ($p=0,01$). 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; табл. 2).

Таблиця 2 – Кореляційний зв'язок між чутливістю фенотипово МРТ штамів грампозитивних мікроорганізмів до антисептиків та їх ознаками резистентності

Мікроорганізми	Антисептики	МІК		МБЦК	
		Коефіцієнт кореляції	р	Коефіцієнт кореляції	р
<i>S. aureus</i>	ХГ	0,72	<0,0001	0,59	<0,0001
	ДКМ	0,74	<0,0001	0,72	<0,0001
	МРМС	0,74	<0,0001	0,65	<0,0001
<i>Enterococcus spp.</i>	ХГ	0,87	<0,0001	0,72	<0,0001
	ДКМ	0,84	<0,0001	0,79	<0,0001
	МРМС	0,87	<0,0001	0,80	<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.* (табл. 3). 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.*

Таблиця 3 – Кореляційний зв'язок між чутливістю фенотипово МРТ штамів грамнегативних мікроорганізмів до антисептиків та їх ознаками резистентності

Мікроорганізми	Антисептики	МІК		МБЦК	
		Коефіцієнт кореляції	р	Коефіцієнт кореляції	р
<i>Acinetobacter spp.</i>	ХГ	0,43	0,01	0,29	0,07
	ДКМ	0,87	<0,0001	0,41	0,01
	МРМС	0,41	0,01	0,42	0,01
<i>Pseudomonas spp.</i>	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 spp.</i>	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

Розділ 6 висвітлює чутливість домінуючих мультирезистентних збудників ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД до МА та їх комбінованої дії з антисептиками.

Доведено, що протимікробна активність артикаїну щодо МРТ штамів *S. aureus* та CONS достовірно перевищувала таку лідокаїну у 1,5 раза та мепівакаїну – майже удвічі. Водночас, результат не залежав від концентрації адреналіну у складі препарату. Встановлено, що МРТ *Enterococcus spp.* проявляли нижчу чутливість до МА (рис. 7).

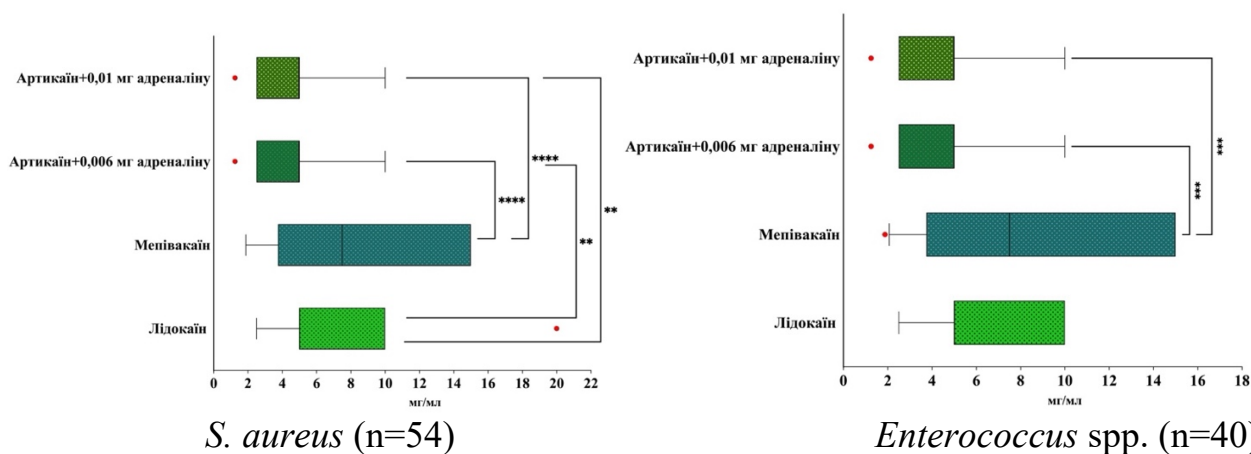


Рисунок 7 – Характеристика чутливості МРТ клінічних ізолятів до МА; **** - $p < 0,0001$; *** - $p < 0,001$; ** - $p < 0,005$.

Проте, спільна для усіх коків закономірність щодо превалювання артикаїну зберігалася. МІК артикаїну для МРТ ентерококів достовірно перевищувала МІК мепівакаїну у 1,6 раза, 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 штамів роду *Streptococcus* знаходилися майже на одному рівні, перевищуючи протимікробний ефект мепівакаїну у 1,5 раза та 1,7 раза 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 раза 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 раза та 1,8-1,9 раза відповідно ($p < 0,0001$; рис. 8). 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 раза ($p < 0,0001$) та за МІК артикаїну – у 1,6 раза ($p < 0,005$), 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 раза за МІК мепівакаїну ($p < 0,001$) та удвічі – за МІК артикаїну ($p < 0,05$).

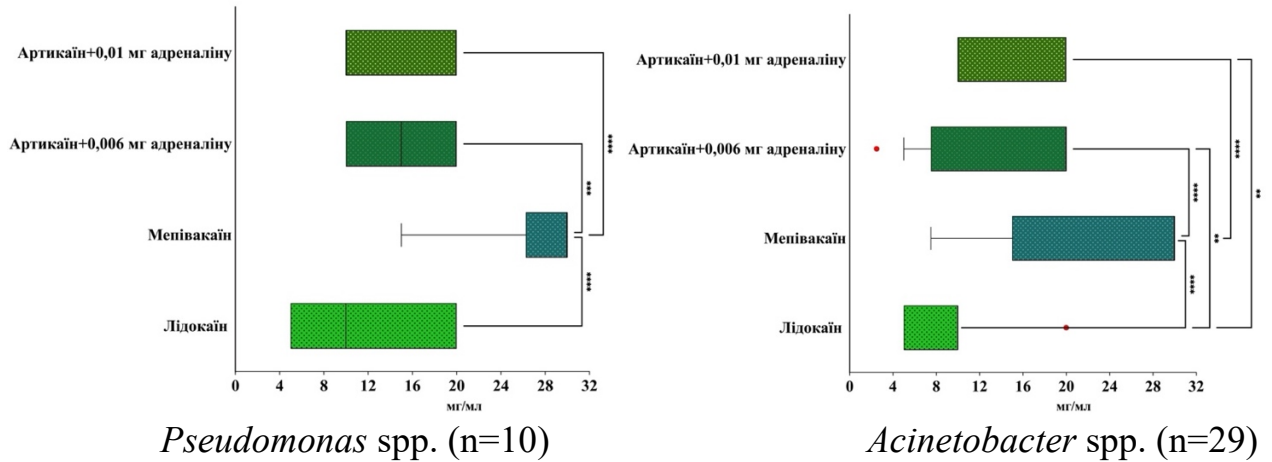


Рисунок 8 – Характеристика чутливості МРТ клінічних ізолятів до МА;
 **** - $p < 0,0001$; *** - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$.

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 вищезазначених 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 ФІК 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 МРМС *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. у 1,6-1,8 раза. Протимікробна активність МРМС значимо підвищувалася у 1,5 раза у поєднанні з артикаїном щодо клебсієл та у 1,6-1,8 раза – з артикаїном і мепівакаїном щодо ацінетобактерій. Для вищевказаних комбінацій антисептиків та МА встановлено адитивну комбіновану протимікробну дію.

Розділ 7 присвячений мікробіологічному обґрунтуванню стратегії боротьби з антибіотикорезистентними збудниками ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД.

На основі отриманих результатів дослідження та з урахуванням глобальних рекомендацій щодо стримування антимікробної резистентності доцільно сформувати 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.

1. Пріоритет локального контролю інфекції

Першим етапом стратегії має 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 ванкоміцин / норфлуксацин / 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 підтвердженої 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 β -лактамів, аміноглікозидів і фторхінолонів, зокрема для *Streptococcus spp.* вона становила 61,7 % до β -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 β -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 β -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 β -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 β -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 ($p < 0,0001$). Бактеріостатична 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 β -лактамінів [*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 -лактамінів [*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 грамположитивних 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 грамполозитивних коків, окрім кокурій ($p < 0,05$). Поєднання ХГ з артикаїном забезпечує адитивну протимікробну дію щодо більшості грамполозитивних коків (ФІК $< 1,0$), а в поєднанні з лідокаїном протимікробна активність ХГ достовірно підвищується лише проти енетрококів у 1,6 рази, а ФІК засвідчує про їх адитивний ефект. Присутність суббактеріостатичних концентрацій артикаїну сприяє достовірному зниженню МІК ДКМ щодо усіх досліджуваних МРТ грамполозитивних 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. ($p < 0,05$). ФІК 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 грамполозитивних коків ($p < p < 0,05$), окрім золотистих стафілококів та кокурій з наявною адитивною протимікробну дією такого поєднання (ФІК – 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 клебсіел 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 ЩЛД 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 грамполозитивними збудниками, найдоцільнішим є застосовування 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, стратифіюкована модель емпіричної терапії при ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, спричинених грамполозитивними мікроорганізмами, передбачає пріоритетизацію вибору антибіотиків: гентаміцин/ кліндаміцин/

бензилпеніцилін (група А) → ванкоміцин/ норфлуксацин/ азитроміцин/ моксіфлоксацин/ кларитроміцин/ 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 β-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.

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.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ 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., 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., & Havryliiev, 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 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).

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/mep.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 *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 Україну 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 Kosciuria 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, 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).

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).

NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSYA
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

FAUSTOVA MARIIA OLEKSIIVNA

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

**MICROBIOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE STRATEGY FOR
PREVENTION AND TREATMENT OF INFECTIOUS-INFLAMMATORY
DISEASES OF THE SOFT TISSUES OF THE MAXILLOFACIAL REGION UNDER
CONDITIONS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PATHOGENS**

03.00.07 – Microbiology
22 – Healthcare

Dissertation Abstract for the degree of Doctor of Medical Sciences

Vinnytsia, 2026

The dissertation is a manuscript.

The work was conducted at National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine.

Scientific consultant:

Doctor of Medical Sciences, Professor **Oleksandr Adamovych Nazarchuk**, Vice-Rector of the Higher Education Institution for Scientific and Pedagogical Work and Postgraduate Education, Professor of the Department of Microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine.

Official opponents:

Doctor of Medical Sciences, Professor **Galina Mykolaivna Koval**, Head of the Department of Microbiology, Virology, and Epidemiology with a course in Infectious Diseases, Uzhhorod National University, Ministry of Education and Science of Ukraine;

Doctor of Medical Sciences, Professor **Serhiy Ivanovych Klymniuk**, Professor of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology, Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine.

Doctor of Medical Sciences, Professor **Vyacheslav Mykolayovych Kondratiuk**, National Consultant on Antimicrobial Stewardship Training in Ukraine, WHO Office in Ukraine;

The defense will take place at the meeting of the Specialized Academic Council D 05.600.03 of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, at the address: 21018, Vinnytsia, Pirogov Street, 56.

The dissertation is available for review at the Scientific Library of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine (21018, Vinnytsia, Pirogov Street, 56).

**Scientific Secretary
of the Specialized Academic Council D 05.600.03,
Doctor of Medical Sciences, Professor**

Mariia Shinkaruk-Dykovytska

GENERAL CHARACTERISTICS OF THE WORK

Rationale for the choice of research topic and its relevance. According to estimates by the World Health Organization (WHO), oral cavity diseases affect more than 3.5 billion people worldwide, with an estimated global prevalence of 45%, significantly exceeding the prevalence of other diseases of both infectious and non-infectious origin (World Health Organization, 2022; 2024). Overall, the number of cases of oral diseases per 1 billion exceeds the number of cases of mental disorders, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, chronic respiratory diseases, and cancer combined (World Health Organization, 2022; Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020). Global expenditures on oral health approach nearly 400 billion US dollars, indicating that this is a global public health problem with severe social and economic consequences (World Health Organization, 2022).

In turn, infectious-inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region (MFR) account for approximately 20% of cases in the structure of general surgical pathology and belong to diseases with a high (10-40%) mortality rate (Fu B., 2020; World Health Organization, 2022; Faustova M., 2022). It is known that the cause of IIDs of the soft tissues of the MFR may be a number of non-odontogenic processes such as furuncles, carbuncles, inflammation of lymph nodes and salivary glands, among others, as well as complications of odontogenic origin arising through the spread of microorganisms through destroyed tooth tissues or marginal periodontium into underlying tissues (Tkachenko P. I., 2018; Al-Naqeeb A. J., 2019). IIDs of the soft tissues of the MFR are characterized by a rapid aggressive course against the background of a sharp deterioration in the general condition of the patient, posing a potential threat to life, with subsequent spread of inflammation from one anatomical area to another (Pham Dang N., 2020). The complex of unique anatomical and topographical features of the MFR, such as a developed vascular network and the presence of interconnected cellular spaces, contributes to the rapid development of life-threatening complications: contact mediastinitis, cavernous sinus thrombosis, brain abscess, involvement of ENT organs, sepsis, etc. (Ng E. M. C., 2022). Therefore, it is evident that IIDs of the soft tissues of the MFR are considered urgent surgical conditions requiring immediate comprehensive management involving a multidisciplinary team of specialists: maxillofacial and plastic surgeons, otorhinolaryngologists, anesthesiologists, infectious disease specialists, and others. Since patients require multi-stage surgical interventions, often intensive care measures, and powerful systemic antibiotic therapy regimens (Urbina T., 2021; Pertea M., 2024; Megas I. F., 2024).

WHO identifies dentists among the leading medical professionals in terms of antibiotic prescribing frequency, accounting for about 10% of all prescriptions worldwide (Soleymani F., 2024; World Health Organization, 2025). Moreover, this indicator shows an increasing trend. For example, the average number of antibiotic prescriptions per 1000 patients with surgical pathology of the MFR in the USA is 940, significantly increasing over the past 10 years (Liang L., 2025). FDI World Dental Federation reports that antibiotic use among dentists is predominantly excessive and unjustified (Thompson W., 2020). In the USA and the UK, 80% of antibiotic prescriptions for acute dental diseases are irrational (Thompson W., 2020; UK Health Security Agency, 2024; Ali K., 2024). This pattern is systemic and global, varying by

region or country, and potentially leads to numerous negative consequences, including the development of antimicrobial resistance (AMR) (Centers for Disease Control and Prevention, 2018; Thompson W., 2020).

Currently, about 5 million deaths worldwide are associated with AMR, of which 1.3 million were directly caused by resistant pathogens (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022; World Health Organization, 2023). According to official forecasts in the UK, the number of deaths associated with AMR could reach 10 million per year by 2050 (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022; O'Neill J., 2016). WHO notes that AMR knows no borders and spreads rapidly across countries regardless of development levels and income, officially becoming a priority global public health threat (World Health Organization, 2015). To timely respond to this problem, the 68th World Health Assembly in 2015 approved the Global Action Plan to Combat AMR (GAP) and the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS), aimed at reducing AMR levels through a multidisciplinary, multi-vector approach. GAP emphasizes the importance of awareness, surveillance development, research on AMR, and antimicrobial stewardship, while GLASS stresses the vital need for regular monitoring and assessment of bacterial resistance to antibiotics (World Health Organization, 2015; 2023). These documents created a framework of key actions that formed the basis for national strategies to combat AMR worldwide.

In Ukraine, the National Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance was developed and approved in 2019, and the State Strategy to Combat Antimicrobial Resistance in 2024 (Cabinet of Ministers of Ukraine, 2019; 2024). Currently, the problem of antibiotic resistance in dentistry is underestimated and insufficiently studied, leading to decreased effectiveness in the treatment of IIDs of the MFR. Considering the frequent prescription of antimicrobial agents by dentists and the severity of IIDs of the MFR, the importance of timely response to the problem of AMR in dentistry through the development of an effective strategy for prevention and treatment of IIDs of the MFR, taking into account antibiotic resistance of pathogens, becomes evident. Such a strategy could improve the effectiveness of prevention and treatment of IIDs of the MFR and serve as a basis for developing modern protocols and guidelines for practicing clinicians.

Connection of the work with scientific programs, plans, and topics. The dissertation was conducted within the framework of comprehensive scientific research projects of the Department of Microbiology at National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya: "Study of the multivector properties of the antimicrobial drug decamethoxine® and its pharmaceutical forms" (0115U006000), "Investigation of the biological properties of microorganisms classified by the World Health Organization as 'priority pathogens' posing the greatest threat to human health, and development of means to combat them" (0117U006903), "Study of the biological properties of pathogens associated with healthcare-associated infections and development of means to combat them" (0123U101070), and the Department of Microbiology, Virology, and Immunology at Poltava State Medical University (PSMU): "Study of the role of conditionally pathogenic and pathogenic infectious agents with varying sensitivity to antimicrobial agents in human pathology" (State registration number

0123U102413; 2023–2027). The author is a participant in segments of the above-mentioned scientific research projects.

Research Aim. To improve the effectiveness of prevention and treatment of infectious-inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region under conditions of antibiotic resistance of pathogens through microbiological justification of a new strategy for the use of antimicrobial agents.

Research Objectives. To achieve the stated aim, the following research objectives were set:

1. To establish the etiological structure and monitor the dynamics of species and quantitative composition of the microbiota in IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region;
2. To study antibiotic sensitivity and determine prognostic indicators of antibiotic sensitivity among dominant conditionally pathogenic clinical isolates of microorganisms in IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region;
3. To identify the main phenotypic resistotypes of dominant pathogens causing IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region;
4. To determine the sensitivity of dominant conditionally pathogenic clinical isolates exhibiting phenotypic signs of multidrug resistance to modern medicinal antiseptics in vitro;
5. To establish genetic determinants of antibiotic resistance and sensitivity features of dominant conditionally pathogenic clinical isolates exhibiting genotypic signs of multidrug resistance to modern medicinal antiseptics in vitro;
6. To investigate the relationship between sensitivity of dominant conditionally pathogenic clinical isolates to antiseptics and their phenotypic and genotypic signs of antibiotic resistance;
7. To determine the sensitivity of clinical isolates of dominant conditionally pathogenic microorganisms exhibiting genotypic signs of multidrug resistance to local anesthetics and their combined action with antiseptics in vitro;
8. To develop and substantiate a new strategy for prevention and treatment of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region under conditions of antibiotic resistance of pathogens.

Scientific Novelty of the Obtained Results. For the first time, the author conducted a comprehensive microbiological study of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region, combining phenotypic and genotypic approaches to studying antibiotic resistance of pathogens in the respective biotope.

New data were obtained on the etiological structure and quantitative composition of the microbiota in IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region over a five-year observation period, allowing the identification of key epidemiological trends distinguishing microbiota of phlegmons and abscesses of odontogenic and non-odontogenic origin. For the first time, it was reliably established that *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Kocuria spp.*, and *Sphingomonas spp.* were isolated significantly more frequently from foci of odontogenic IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region, while non-fermenting gram-negative bacteria (NFGNB) were isolated only in cases of non-odontogenic origin. A statistically significant difference in the qualitative composition of microbiota in odontogenic processes was found,

where *Staphylococcus spp.* and *Enterococcus spp.* were significantly more frequent pathogens of phlegmons than abscesses. Quantitative indicators of microbiota in IIDs foci of the soft tissues were obtained for the first time, demonstrating higher total microbial colonization in infections of odontogenic origin compared to non-odontogenic.

New data on variable antibiotic sensitivity of pathogens over the last five years allowed the first qualitative retrospective monitoring of changes in phenotypic antibiotic sensitivity profiles of bacteria in maxillofacial pathology. Based on detailed analysis of resistance patterns, five main phenotypic resistotypes of *S. aureus* isolates, four of *Enterococcus spp.* and *Acinetobacter spp.*, three of coagulase-negative staphylococci (CONS), two each among *Streptococcus spp.*, *Kocuria spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, and one resistotype of *Sphingomonas spp.* persisting in IIDs foci were identified for the first time.

Based on retrospective antibiotic sensitivity data of the studied microorganisms over the past five years, mathematical forecasting of antimicrobial resistance (AMR) development among dominant pathogens of infectious-inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region was conducted for the first time. Mathematical analysis established a probable increase in AMR levels over the next five years by an average of 25% for *S. aureus*, 15% for *Enterococcus spp.*, and 19% for *Streptococcus spp.*

For the first time, the resistomes of representatives of the leading families involved in the development of infectious-inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region – *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, and *Klebsiella* – were characterized and new relevant data were presented. The author conducted, for the first time, a comparative analysis of the sensitivity of dominant pathogens of phlegmons and abscesses of odontogenic and non-odontogenic origin exhibiting phenotypic and genotypic signs of multidrug resistance (MDR) to modern antiseptic agents. The study demonstrated for the first time that phenotypically and genotypically MDR gram-positive pathogens of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region showed similar sensitivity to antiseptics, with decamethoxine (DKM) exhibiting a significantly better antimicrobial effect compared to chlorhexidine bigluconate (CHG) and miramistin (MRMS). Significantly lower sensitivity to DKM and CHG was found in phenotypically MDR non-fermenting gram-negative bacteria (NFGNB) compared to genotypically MDR strains, confirming the effectiveness of antiseptics in the prevention and treatment of infections caused by MDR bacteria. Moreover, the dissertation statistically demonstrated for the first time the absence of a correlation between sensitivity to antiseptics of genotypically MDR strains of *S. aureus*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, and the number of antibiotic resistance genes present in their resistomes. Among genotypically MDR strains, only the sensitivity of *Enterococcus spp.* to DKM and CHG showed an inverse relationship with the composition of their resistomes. Conversely, a direct correlation was established for the first time between sensitivity to antiseptics and phenotypic resistance traits of all studied pathogens of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region.

For the first time, sensitivity of MDR strains isolated from IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region to local anesthetics (LAs) was investigated. New data showed the highest antimicrobial activity of articaine against MDR strains of gram-positive pathogens of

IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region. For gram-negative bacteria, lidocaine was the most effective, while articaine and mepivacaine were less effective. The combined effect of antiseptics and LAs on MDR microorganisms was studied for the first time, expanding understanding of alternative approaches to controlling microbial resistance in dental practice. New data showed that the combination of CHG with articaine reduced the minimum inhibitory concentration (MIC) of the antiseptic against most gram-positive cocci and exhibited an additive effect, whereas the combination of CHG with lidocaine was effective only against enterococci. Addition of sub-bacteriostatic concentrations of LAs to DKM and MRMS in most cases reduced their MICs and provided an additive effect. At the same time, combining LAs with CHG did not affect the efficacy of the latter against gram-negative strains, but combining LAs with DKM or MRMS significantly enhanced antimicrobial activity against *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, and *Klebsiella spp.*

Based on the results, a scientifically justified strategy for prevention and treatment of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region under conditions of antibiotic resistance was developed, aimed at optimizing antibiotic therapy, reducing irrational antimicrobial prescriptions, and using antiseptics and local anesthetics. An order of antiseptic use for local antimicrobial therapy of wounds in IIDs was established for the first time according to decreasing antimicrobial activity: DKM → MRMS → CHG. An order of LA use was developed according to their antimicrobial activity against gram-positive pathogens: articaine → lidocaine → mepivacaine, and gram-negative bacteria: lidocaine → articaine → mepivacaine, for anesthesia during surgical treatment.

The obtained results laid the foundation for the creation of new up-to-date cumulative antibiograms and the development of an antibiotic application algorithm for the treatment and prevention of infectious-inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region under conditions of pathogen antibiotic resistance, which can be used to form new clinical protocols. Considering the distribution of antibiotics according to the AWaRe classification, an order of drugs for empirical treatment of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region caused by gram-positive microorganisms was defined for the first time as follows: gentamicin/clindamycin/benzylpenicillin (Access group) → vancomycin/norfloxacin/azithromycin/moxifloxacin/clarithromycin/erythromycin/cefoxitin (Watch group); and for gram-negative bacteria: (Access group) amikacin/gentamicin → (Watch group) meropenem/imipenem → (Reserve group) meropenem-vaborbactam/imipenem-relebactam.

Practical Significance of the Obtained Results. The results of the microbiological studies provided the scientific basis for a strategy for the prevention and treatment of infectious-inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region under conditions of pathogen antibiotic resistance. This strategy can be used for the development and implementation of new therapeutic approaches in maxillofacial surgery. The study results demonstrate the high efficacy of antiseptics in dental infections caused by multidrug-resistant (MDR) microorganisms, and the rational selection of local anesthetics (LAs) and antibiotics for empirical therapy will optimize traditional approaches and improve the effectiveness of prevention and treatment of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region.

A method for assessing the antibacterial properties of *Kocuria spp.* against antiseptics was developed (Patent No. 158191, C12Q 1/00 G01N 1/28 G01N 33/15 No. u202402049, filed 18.04.2024, published 08.01.2025, Bulletin No. 2), as well as methods for determining the sensitivity of *S. aureus* and *S. epidermidis* to antiseptics (Patents No. 155159 and 155160, various classifications, filed 29.05.2023, published 24.01.2024, Bulletin No. 4). During the study, technologies for determining the antimicrobial activity of antiseptics (decan and chlorhexidine) against standard and clinical strains of microorganisms were improved (Technology Registration Cards No. 0622U000025, 0622U000024, 0623U000075; State Registration No. 0118U004456, dated 27.01.2022). The rights for the use and implementation of these technologies into the therapeutic and diagnostic process were transferred according to bilateral technology transfer agreements between Poltava State Medical University (PSMU) and the Communal Enterprise (CE) "Poltava Regional Dental Center Dental Clinical Polyclinic" of Poltava Regional Council (Contracts No. 13, 14, and 29 dated 02.01.2023).

The obtained research results have been incorporated into the educational process of the Departments of Microbiology, Virology, and Immunology; Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery at PSMU, Ministry of Health of Ukraine; Departments of Microbiology, Virology, and Immunology and Maxillofacial Surgery at Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine; Departments of Microbiology, Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, and Therapeutic Dentistry at National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine; Department of Prosthetic Dentistry at Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine; Departments of Microbiology and Virology, Surgical Dentistry, and Maxillofacial Surgery at Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine.

The results of microbiological studies and the developed strategy for prevention and treatment of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region have been implemented in the clinical work of the Maxillofacial Surgery Department of the Communal Enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V. Sklifosovsky" of Poltava Regional Council; the Therapeutic and Surgical Dentistry Department with the Emergency and Urgent Dental Care Unit of the Communal Enterprise "Poltava Regional Dental Center Dental Clinical Polyclinic" of Poltava Regional Council; the Maxillofacial Department of Vinnytsia City Clinical Emergency Hospital; the Center for Ear Microsurgery and Surdonneurology of the Communal Enterprise "Rivne Regional Clinical Hospital named after Yuriy Semeniuk" of Rivne Regional Council; and the Dentistry Department of the Clinical Hospital "Feofaniya."

Publications. The main results of the dissertation work are presented in 43 published scientific papers (4 of which are single-authored), including 29 articles: 2 in Ukrainian professional journals of category A (indexed in Web of Science, Scopus), 15 in Ukrainian professional journals of category B, and 12 in foreign professional journals, including 11 journals indexed in the Scopus scientometric database; 8 abstracts in conference proceedings; 3 patents for utility models; and 3 technology registration cards.

Volume and Structure of the Dissertation. The dissertation is formatted into 368 pages of typed text, of which 315 pages constitute the main part. Its structure includes an abstract, introduction, literature review, a section describing materials and research methods,

seven chapters presenting the results of original research, as well as analysis and synthesis of the obtained results, conclusions, and practical recommendations. The list of references contains 472 entries, among which 422 sources are presented in Latin script and 50 in Cyrillic. The work is supplemented with appendices, contains 31 tables, and is illustrated with 73 figures.

MAIN CONTENT OF THE WORK

Materials and Methods of Research. The work is dedicated to the problem of microbiological justification of the strategy for prevention and treatment of infectious-inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region under conditions of pathogen antibiotic resistance.

The dissertation research was conducted in compliance with bioethical principles and norms and was approved by the Bioethics Committee of National Pirogov Memorial Medical University (Protocol No. 11 dated 19.11.2025 and Protocol No. 4 dated 18.03.2026).

According to the research objectives, the study was conducted in two stages during 2019-2025. The first stage included patient selection according to inclusion criteria and collection of biological material samples. At the second stage, dominant pathogens were isolated and identified from the obtained samples, followed by the study of their biological properties. The microbiological justification of the strategy for prevention and treatment of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region under antibiotic resistance conditions was based on the results of microbiological studies, taking into account WHO recommendations and regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine regarding antimicrobial stewardship (Fig. 1).

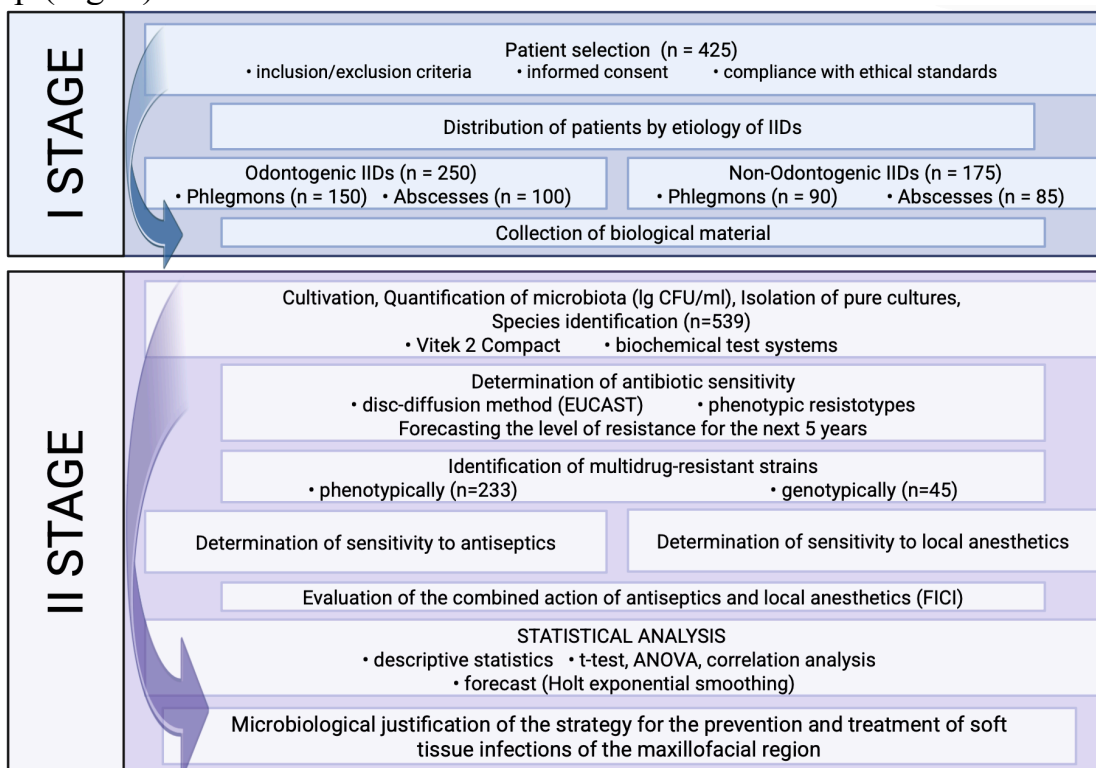


Figure 1 – Study Design

The study involved 425 patients with a mean age of 45±7 years who were treated for IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region and were divided according to the etiology of the inflammatory process into two groups: patients with odontogenic and non-odontogenic IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region, each further subdivided into groups with phlegmons and abscesses (Table 1).

Table 1 – Distribution of patients into groups

Patients with Odontogenic IIDs of the Soft Tissues of the MFR (n=250)		Patients with Non-Odontogenic IIDs of the Soft Tissues of the MFR (n=175)	
Phlegmons (n=150)	Abscesses (n=100)	Phlegmons (n=90)	Abscesses (n=85)

Biomaterial samples were collected during surgical intervention in aseptic operating room conditions using a sterile cotton swab. The obtained material was examined by direct microscopy with Gram staining and cultured on standard nutrient media. The streak dilution method was used to isolate etiologically significant microorganisms and determine colony-forming units (CFU)/mL. Pure cultures were identified using the Vitek2 compact analyzer and MICRO-LA-TEST STAPHYtest 24 and STREPTOtest 24 systems. Antimicrobial susceptibility of clinical bacterial isolates was determined by the Kirby–Bauer disk diffusion method (DDM) and interpreted according to EUCAST criteria. Phenotypic resistotypes were established based on antibiotic susceptibility profiles by grouping strains with similar resistance patterns. Phenotypically multidrug-resistant (MDR) strains were defined as resistant to at least one antibiotic from three different pharmacological groups. Genotypically MDR strains carrying resistance genes to three or more antibiotic groups were obtained from the live culture collection of the Department of Microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. Whole-genome sequencing was performed using next-generation sequencing (NGS) at the Walter Reed Army Institute of Research.

Susceptibility of MDR microorganisms to antiseptics and LAs was determined by the broth microdilution method according to ISO 20776-1. The combined effect of antiseptics and LAs was assessed by changes in the MIC of the antiseptic in the presence of 1/4 MIC of the LA, with calculation of the fractional inhibitory concentration index (FICI).

The antiseptics used in the study were: 0.02% decamethoxine solution (DKM), 0.05% chlorhexidine bigluconate solution (CHG), and 0.01% miramistin solution (MRMS). The local anesthetics used were: 2.0% lidocaine hydrochloride solution, 3.0% mepivacaine solution, and 4.0% articaine solution with 0.006 and 0.01 mg adrenaline.

Statistical data processing was performed using standard software packages: Microsoft Excel 2019 (v – macOS:16.30; USA), SPSS Statistics (v – 28.0.0; IBM, USA), GraphPad Prism (v – 10.6.1; GraphPad Software, USA), and StatPlus:macPro license program (AnalystSoft Inc. 2024, USA). Licensed software packages GraphPad Prism (v – 10.6.1; GraphPad Software, USA) and BioRender (BioRender Software, 2025, USA) were used for the construction of graphs and figures.

Results and their analysis are presented in six chapters corresponding to the main scientific directions.

Chapter 3 presents the results of original research on the qualitative and quantitative composition of the microbiota in the foci of soft tissue odontogenic infections (OTI) of the maxillofacial region. The spectrum of dominant pathogens in odontogenic and non-odontogenic phlegmons and abscesses of the maxillofacial region was determined. It was established that the microbiota of soft tissue OTI in the maxillofacial region is represented by conditionally pathogenic and pathogenic cocci, as well as non-fermenting gram-negative bacteria (NFGNB). The dominant among them were gram-positive cocci of the genera *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, and *Kocuria* (Fig. 2).

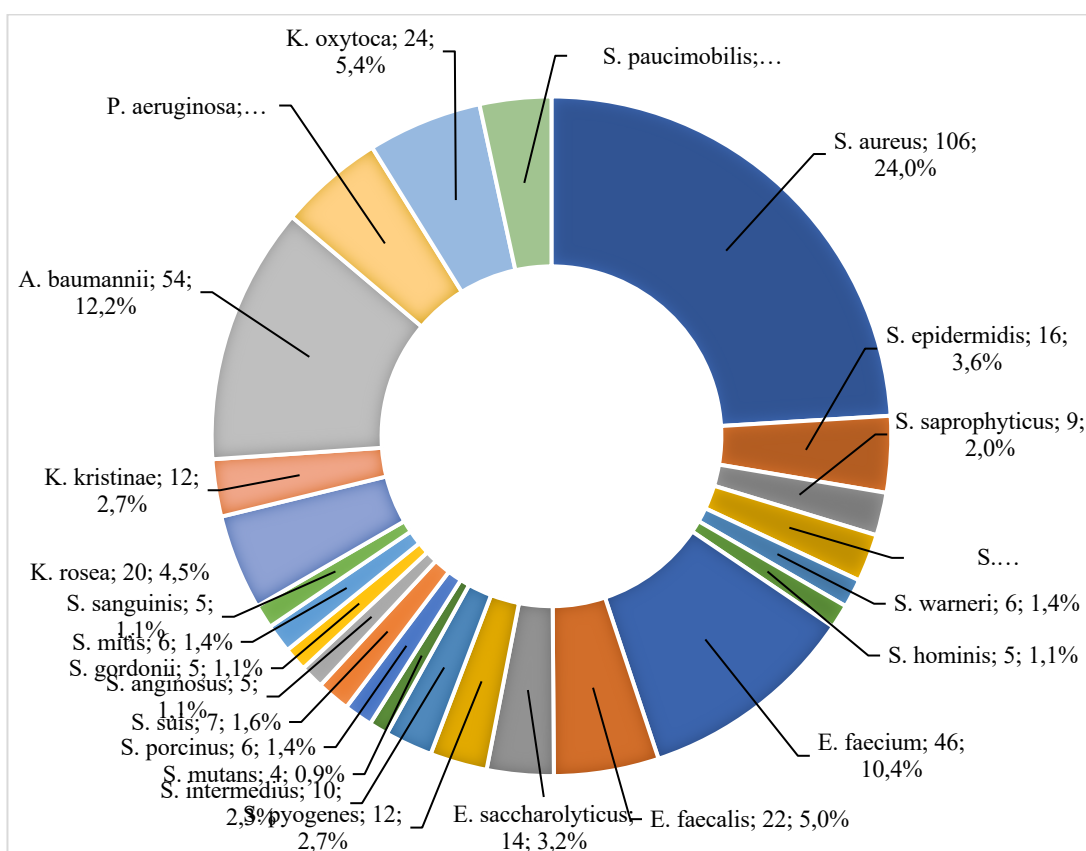


Figure 2 - Characteristics of the qualitative composition of the microbiota in the foci of soft tissue odontogenic infections of the maxillofacial region, abs., %.

Streptococcus spp., *Enterococcus spp.*, and *Kocuria spp.* were isolated significantly more frequently from foci of odontogenic soft tissue infections of the maxillofacial region (14.6%, 7.5%, and 10.9%, respectively) compared to infections of non-odontogenic etiology. Moreover, representatives of these genera were significantly more often isolated from patients with odontogenic phlegmons compared to their occurrence among patients with odontogenic abscesses. Conversely, *Acinetobacter spp.* and *Pseudomonas spp.* were detected exclusively in foci of non-odontogenic infections, with significantly higher prevalence by 29.7% and 12.2%, respectively, in cases of phlegmons compared to abscesses (p=0.01). The overall microbial

load in the lesion site for odontogenic soft tissue infections of the maxillofacial region (8.43 ± 0.71 log CFU/mL) exceeded this parameter by 1.3 times ($p < 0.05$) compared to infections of non-odontogenic origin (6.35 ± 0.43 log CFU/mL).

Chapter 4 is dedicated to determining the antibiotic susceptibility of the dominant pathogens in soft tissue infections of the maxillofacial region and to predictive indicators of antibiotic resistance development.

Among *S. aureus* isolates, 24.5% were resistant to benzylpenicillin and cefoxitin, indicating resistance to all penicillins (Fig. 3). *S. aureus* strains isolated from patients with soft tissue infections of the maxillofacial region demonstrated resistance to aminoglycosides (47.2 – 55.7%), macrolides (37.7%), clindamycin (61.3%), and tetracycline (42.5%). Methicillin-resistant *S. aureus* isolates exhibited the lowest resistance rates to vancomycin (6.6%) and all fluoroquinolones (10.4%). Based on the obtained results of disk diffusion method (DDM), five main phenotypic resistance profiles of *S. aureus* isolates causing soft tissue infections of the maxillofacial region were identified.

Clinical isolates of coagulase-negative *Staphylococcus* spp., as pathogens of soft tissue infections of the maxillofacial region, showed resistance to benzylpenicillin, cephalosporins, and carbapenems (50.0 – 54.3%), as well as resistance to all fluoroquinolones at 45.7%, aminoglycosides (34.8 – 41.3%), macrolides (28.3 – 41.3%), clindamycin (65.3%), and tetracycline (58.7%). These isolates were characterized by three predominant phenotypic resistance profiles (Fig. 3).

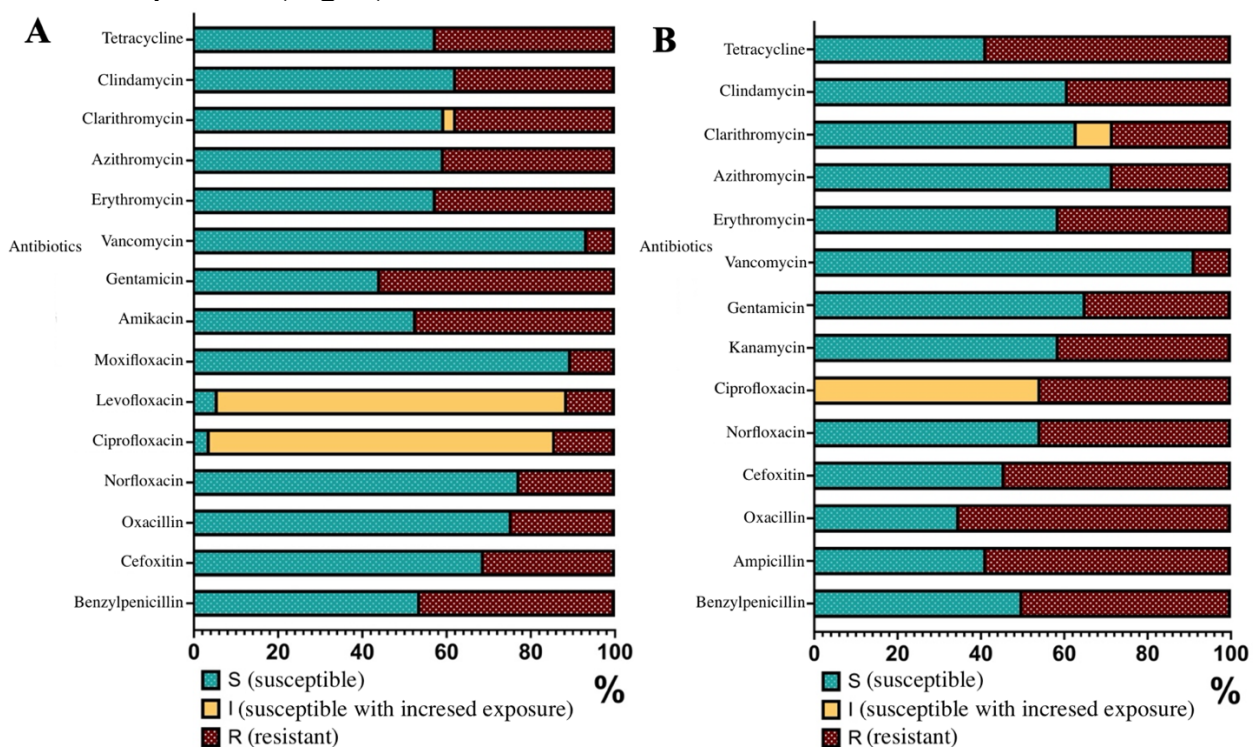


Figure 3 – Antibiotic susceptibility of *S. aureus* (n=106; A) and coagulase-negative *Staphylococcus* spp. (n=46; B), %

For the conditionally pathogenic bacteria of the genus *Enterococcus* associated with soft tissue infections of the maxillofacial region, four main phenotypic resistance profiles were identified. These bacteria exhibited the highest levels of resistance to gentamicin (53.7%) and linezolid (50.0%), demonstrated pronounced resistance to imipenem and norfloxacin (43.9% and 25.6%, respectively), as well as to vancomycin (35.4%). Resistance to tigecycline did not exceed 15.9%.

Streptococcus spp., pathogens of soft tissue infections of the maxillofacial region, showed a high level of resistance to all β -lactams (61.7%), fluoroquinolones (71.7%), aminoglycosides (65.0%), and lincosamides (56.6 – 83.3%). The lowest resistance rate among streptococci was observed for vancomycin (18.3%). Based on antibiotic susceptibility data, two main phenotypic resistance profiles were established for clinical strains of *Streptococcus* spp.

Representatives of the genus *Kocuria* exhibited the highest resistance to aminoglycosides (59.4%), β -lactams (37.5% – 50.0%), and fluoroquinolones (34.4% – 46.9%), with the lowest resistance level to vancomycin (28.1%). Clinical strains of *Kocuria* spp. causing soft tissue infections of the maxillofacial region were characterized by two main phenotypic resistance profiles.

Clinical isolates of *Acinetobacter* spp. demonstrated low susceptibility to antibacterial agents from various groups. The proportions of resistant *Acinetobacter* spp. to carbapenems ranged from 55.6% to 61.1%, to aminoglycosides from 57.4% to 59.3%, with the highest resistance levels observed for fluoroquinolones (64.8% – 72.2%). Four predominant phenotypic resistance profiles were identified for these isolates.

Pseudomonas spp. demonstrates high resistance to fluoroquinolones (54.5–59.1%), aminoglycosides (54.5%), and all β -lactams, including protected carbapenems (36.4 – 54.6%). Antibiotic susceptibility testing of *Pseudomonas* spp. isolates from soft tissue infections of the maxillofacial region revealed two main phenotypic resistance profiles.

According to phenotypic antibiotic resistance characteristics, the studied *Klebsiella* isolates from soft tissue infections of the maxillofacial region were grouped into two main phenotypic resistance profiles. These isolates exhibited high resistance to penicillins (50.0 – 70.8%), cephalosporins (33.3 – 50.0%), carbapenems (37.5–54.2%), monobactams (33.3%), and fluoroquinolones (41.7–50.0%), with the lowest resistance observed in clinical *Klebsiella* strains to aminoglycosides (20.0–29.2%).

Clinical strains of conditionally pathogenic bacteria of the genus *Sphingomonas* showed the highest resistance levels to fluoroquinolones (46.7%), penicillins and cephalosporins (up to 33.3%), and aminoglycosides (26.7–40%), with the lowest resistance to carbapenems (20.0–33.3%). Based on resistance properties, clinical strains of *Sphingomonas* spp. were grouped into one main phenotypic resistance profile.

Predictive indicators based on exponential smoothing forecast a potential increase in the proportion of penicillin-resistant *S. aureus* by 18.0%, fluoroquinolone resistance by 20.0%, macrolide resistance by 35.0%, gentamicin resistance by 33.3%, and vancomycin resistance by 16.7% over the next five years. Mathematical modeling also predicts a sharp increase in *Enterococcus* spp. resistance to ampicillin (35.7%), fluoroquinolones (17.7%), carbapenems

(3.3%), and aminoglycosides (3.8%) during 2024–2028, as well as a potential increase in β -lactam resistance among *Streptococcus* isolates by 10.2%, fluoroquinolone resistance by 26.3%, and clindamycin resistance by 20.2% over the next five years.

Chapter 5 presents the results of studies on the susceptibility of dominant multidrug-resistant (MDR) pathogens causing soft tissue infections of the maxillofacial region to commonly used antiseptics in surgical dentistry, which exhibited both phenotypic and genotypic markers of antimicrobial resistance (AMR).

Didecyldimethylammonium chloride (DDAC) demonstrated the highest antimicrobial efficacy against phenotypically MDR strains of *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci (CONS), *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., and *Kocuria* spp., as its minimum inhibitory concentrations (MIC) and minimum bactericidal concentrations (MBC) were significantly 2 to 4 times lower compared to those of chlorhexidine gluconate (CHG) and polyhexamethylene biguanide (PHMB) ($p < 0.005$; Fig.4).

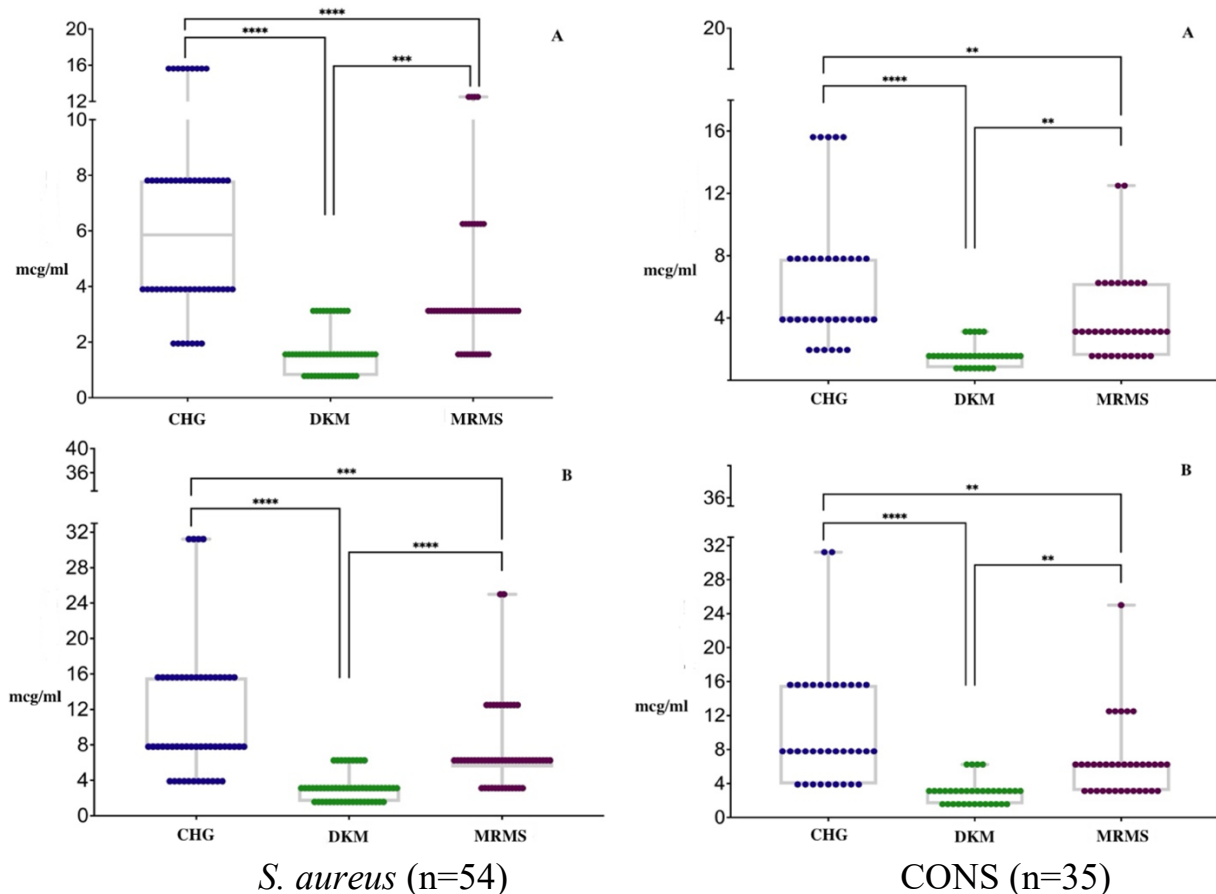


Figure 4 – Characteristics of susceptibility of phenotypically multidrug-resistant (MDR) clinical isolates to antiseptic agents; A – minimum inhibitory concentration (MIC), B – minimum bactericidal concentration (MBC); CHG – chlorhexidine gluconate, DKM – dekamethoxin, MRMS – miramistin; **** - $p < 0.0001$; *** - $p < 0.0005$; ** - $p < 0.005$.

The antimicrobial activity of dekamethoxin (DKM) and miramistin (MRMS) against clinical strains of *Pseudomonas* spp., which exhibited phenotypic markers of multidrug

resistance to antibiotics, showed nearly identical minimum inhibitory concentrations (MIC) and minimum bactericidal concentrations (MBC), which were approximately four times lower than the MIC and nearly three times lower than the MBC of chlorhexidine gluconate (CHG) ($p < 0.0001$). The bacteriostatic and bactericidal effects of DKM on phenotypically resistant *Acinetobacter* spp. and *Klebsiella* spp. exceeded those of CHG and MRMS by 1.5 to 3.7 times (Fig. 5).

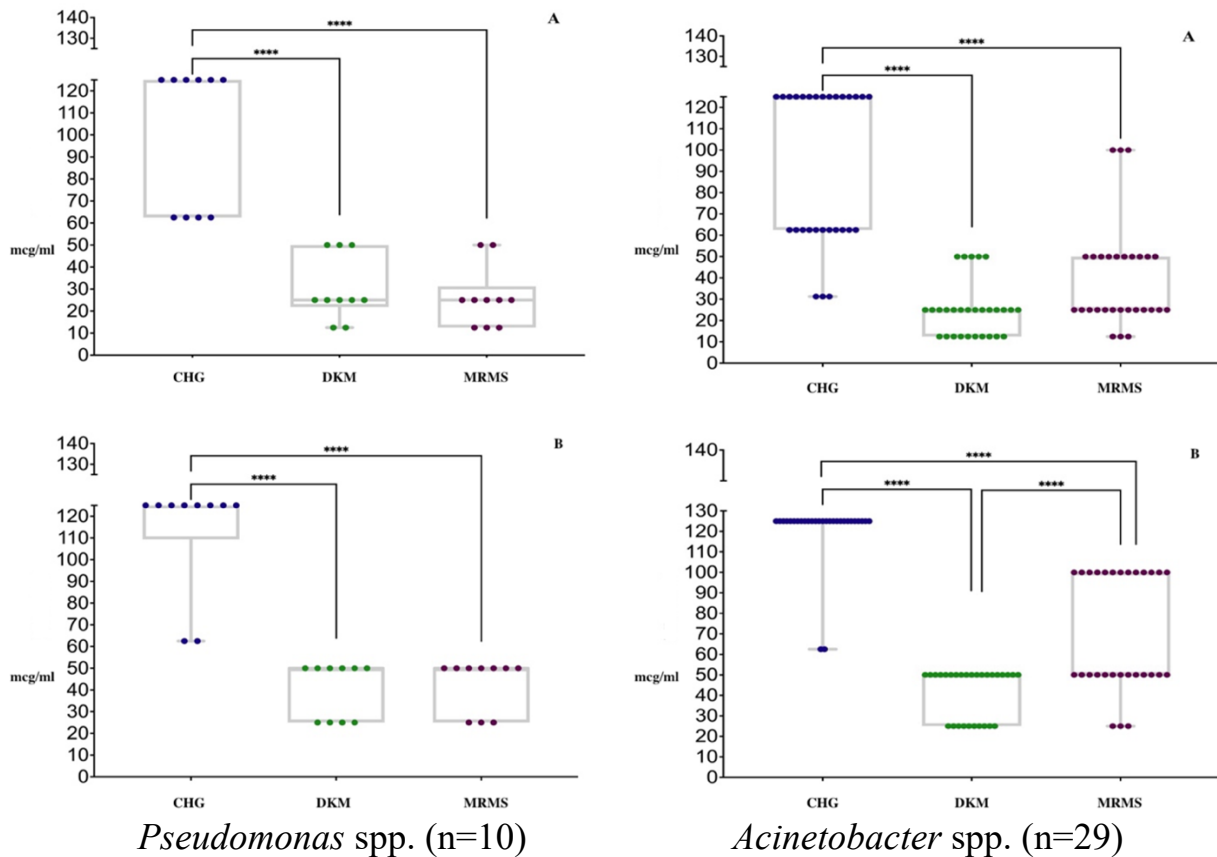


Figure 5 – Characteristics of susceptibility of phenotypically multidrug-resistant (MDR) clinical isolates to antiseptic agents; A – minimum inhibitory concentration (MIC), B – minimum bactericidal concentration (MBC); CHG – chlorhexidine gluconate, DKM – decamethoxin, MRMS – miramistin; **** - $p < 0.0001$.

Genotypically multidrug-resistant (MDR) *Staphylococcus aureus* strains harbored five different types of resistance genes, with dominant genes conferring resistance to β -lactams [*blaI_of_Z*, *blaPC1*, *blaZ*], tetracycline [*tet(38)*], and fosfomycin [*fosB*]. The resistome of *Enterococcus* spp. was predominantly represented by genes responsible for resistance to aminoglycosides [*ant(6)-Ia*, *aph(3')-IIIa*], macrolides [*aacA-ENT1*, *erm(B)*, *erm(T)*, *msr(C)*], tetracyclines [*tet(L)*, *tet(M)*], and lincosamides [*lsa(A)*].

In the resistomes of gram-negative bacteria, 59 different antibiotic resistance genes were identified. The most numerous among them were genes conferring resistance to aminoglycosides [*aac(6')-Ib'*, *aadA1*, *ant(3'')-IIa*, *aph(3'')-Ib*, *aph(3')-VIa*, *aph(6)-Id*, *armA*],

β -lactams [*blaIMP-1*, *blaOXA-10*, *blaOXA-395*, *blaOXA-488*, *blaPDC-12*], chloramphenicol [*catA1*], macrolides [*mph(E)*, *msr(E)*], and sulfonamides [*sul1*, *sul2*].

The susceptibility of genotypically MDR gram-positive cocci (*S. aureus*, *Enterococcus* spp.) to antiseptics did not differ from that of *S. aureus* and *Enterococcus* spp. with phenotypic multidrug resistance. The minimum bactericidal concentration (MBC) of chlorhexidine gluconate (CHG) against *S. aureus* strains significantly exceeded the MBC of decamethoxin (DKM) and miramistin (MRMS) by 4.2 and 1.5 times, respectively ($p \leq 0.05$). The highest antimicrobial effect of DKM against genotypically MDR *Enterococcus* spp. was evidenced by its more than twofold significantly lower minimum inhibitory concentrations (MIC) and MBC compared to CHG and MRMS ($p \leq 0.001$).

The MICs of CHG and DKM against genotypically MDR *Pseudomonas* spp. were significantly twofold lower compared to the corresponding MICs for phenotypically MDR representatives of this genus ($p = 0.02$; $p < 0.005$; Fig. 6).

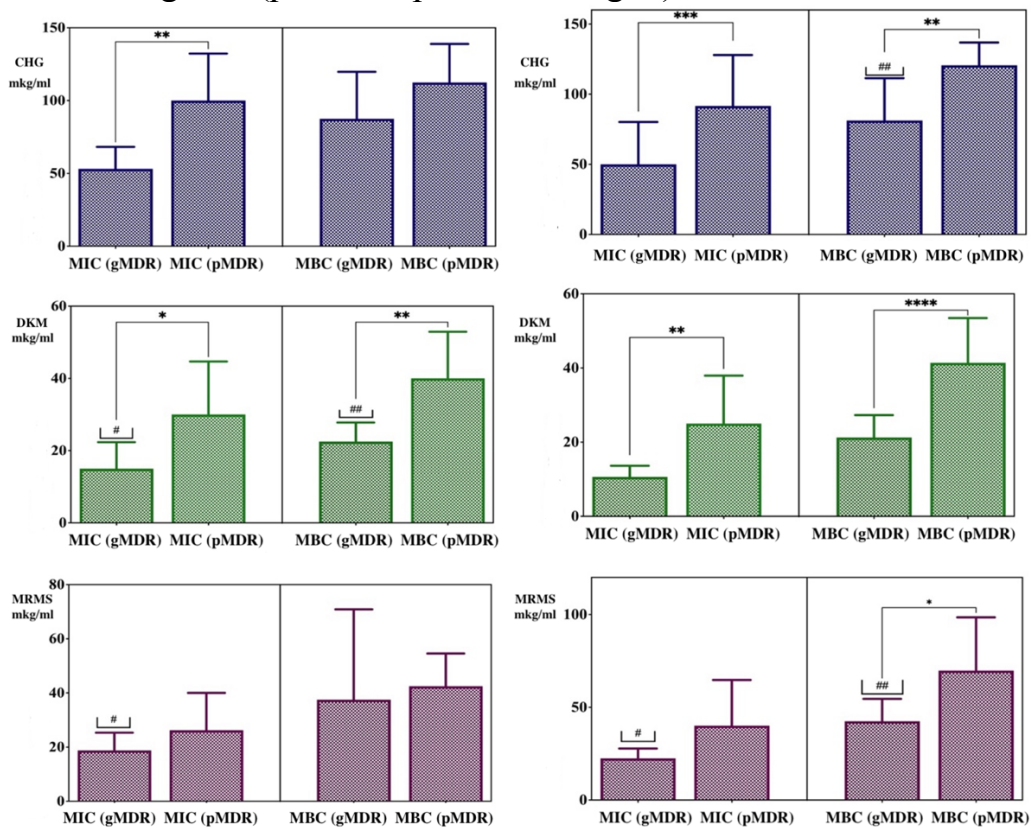


Figure 6 – Susceptibility of multidrug-resistant (MDR) strains to antiseptic agents; MIC – minimum inhibitory concentration, MBC – minimum bactericidal concentration; gMDR – genotypically multidrug-resistant strains, pMDR – phenotypically multidrug-resistant strains; CHG – chlorhexidine gluconate, DKM – decamethoxin, MRMS – miramistin; * - $p = 0.01$, ** - $p < 0.005$, *** - $p = 0.001$, **** - $p < 0.0001$, # - bacteriostatic effect compared to DKM, $p < 0.001$, ## - bactericidal effect compared to DKM, $p < 0.001$.

The weakest bacteriostatic effect of CHG was observed on genotypically MDR *Pseudomonas* strains, as its MIC exceeded the MICs of DKM and MRMS by 3.5 and 2.8 times, respectively ($p \leq 0.01$). The MICs of CHG and DKM, as well as the MBCs of all studied

antiseptics against genotypically resistant *Acinetobacter* spp., were significantly 1.5 to 2.4 times lower compared to the corresponding values for isolates with phenotypic multidrug resistance ($p < 0.005$). DKM exhibited the highest activity against genotypically MDR *Acinetobacter* spp. compared to CHG and MRMS (Fig. 6).

It was found that only the minimum bactericidal concentration (MBC) of chlorhexidine gluconate (CHG) for genotypically multidrug-resistant (MDR) *Klebsiella* spp. was lower than the corresponding MBC of the antiseptic for phenotypically resistant strains of these bacteria ($p = 0.006$). The minimum inhibitory concentrations (MIC) and MBC of decamethoxin (DKM) against genotypically MDR *Klebsiella* strains were significantly 2 to 3.7 times higher than the corresponding values for CHG and miramistin (MRMS) ($p < 0.01$).

Statistical analysis of the results revealed no significant correlation between antiseptic susceptibility of genotypically MDR strains of *S. aureus*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., and *Klebsiella* spp. and the number of antibiotic resistance genes present in their resistomes. It is noteworthy that moderate (Spearman's $r = -0.49$) and strong (Spearman's $r = -0.71$) inverse correlations were found between the MIC of DKM, CHG, and the composition of enterococcal resistomes, with the latter correlation reaching statistical significance ($p = 0.01$). In contrast, significant moderate to strong correlations were established between MIC and MBC of all tested antiseptics and phenotypic resistance markers of gram-positive cocci ($p < 0.0001$; Table 2).

Table 2 – Correlation between susceptibility of phenotypically multidrug-resistant (MDR) gram-positive microorganism strains to antiseptics and their resistance markers

Microorganisms	Antiseptics	MIC		MBC	
		Correlation coefficient	p	Correlation coefficient	p
<i>S. aureus</i>	CHG	0,72	<0,0001	0,59	<0,0001
	DKM	0,74	<0,0001	0,72	<0,0001
	MRMS	0,74	<0,0001	0,65	<0,0001
<i>Enterococcus</i> spp.	CHG	0,87	<0,0001	0,72	<0,0001
	DKM	0,84	<0,0001	0,79	<0,0001
	MRMS	0,87	<0,0001	0,80	<0,0001

A statistically significant moderate correlation was found between the minimum inhibitory concentrations (MIC) of chlorhexidine gluconate (CHG), miramistin (MRMS), and a strong correlation with the MIC of decamethoxin (DKM) and phenotypic resistance markers of multidrug-resistant (MDR) *Acinetobacter* spp. strains (Table 3). Additionally, the minimum bactericidal concentrations (MBC) of DKM and MRMS demonstrated a statistically significant moderate dependence on the phenotypic resistance of *Acinetobacter* spp. A statistically

significant strong correlation was identified between the MICs of all tested antiseptics and phenotypic resistance markers of MDR strains of the genera *Pseudomonas* and *Klebsiella* ($p < 0.05$). In turn, only the MBC of DKM showed a statistically significant strong dependence on the phenotypic resistance markers of *Pseudomonas* spp.

Table 3 – Correlation between susceptibility of phenotypically multidrug-resistant (MDR) gram-negative microorganism strains to antiseptics and their resistance markers

Microorganisms	Antiseptics	MIK		МБЦК	
		Correlation coefficient	p	Correlation coefficient	p
<i>Acinetobacter</i> spp.	CHG	0,43	0,01	0,29	0,07
	DKM	0,87	<0,0001	0,41	0,01
	MRMS	0,41	0,01	0,42	0,01
<i>Pseudomonas</i> spp.	CHG	0,76	0,02	0,61	0,07
	DKM	0,87	0,002	0,76	0,02
	MRMS	0,84	0,002	0,49	0,13
<i>Klebsiella</i> spp.	CHG	0,78	0,008	0,76	0,008
	DKM	0,75	0,003	0,75	0,003
	MRMS	0,76	0,008	0,66	0,02

Chapter 6 highlights the susceptibility of dominant multidrug-resistant (MDR) pathogens causing soft tissue infections of the maxillofacial region to local anesthetics (LAs) and their combined effects with antiseptics.

It was demonstrated that the antimicrobial activity of articaine against MDR strains of *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci (CONS) significantly exceeded that of lidocaine by 1.5 times and mepivacaine by nearly two times. At the same time, this result was independent of the adrenaline concentration in the formulation. It was also established that MDR *Enterococcus* spp. exhibited lower sensitivity to local anesthetics (Fig. 7).

However, the common pattern of articaine predominance persisted across all cocci. The minimum inhibitory concentration (MIC) of articaine for multidrug-resistant (MDR) *Enterococcus* spp. was significantly 1.6 times higher than that of mepivacaine but did not statistically differ from the MIC of lidocaine. The MICs of lidocaine (4.11 ± 2.02 mg/mL) and articaine with 0.01 mg and 0.006 mg adrenaline (3.32 ± 1.79 mg/mL and 3.64 ± 1.80 mg/mL, respectively) for MDR *Streptococcus* spp. strains were nearly equivalent, exceeding the antimicrobial effect of mepivacaine by 1.5 and 1.7 times, respectively ($p < 0.0001$). The highest MIC of mepivacaine (6.66 ± 1.60 mg/mL) was observed for MDR *Kocuria* spp. strains,

indicating its significantly lower antibacterial effect compared to the MICs of lidocaine and articaine by 1.7 and 1.9 times, respectively ($p < 0.0001$).

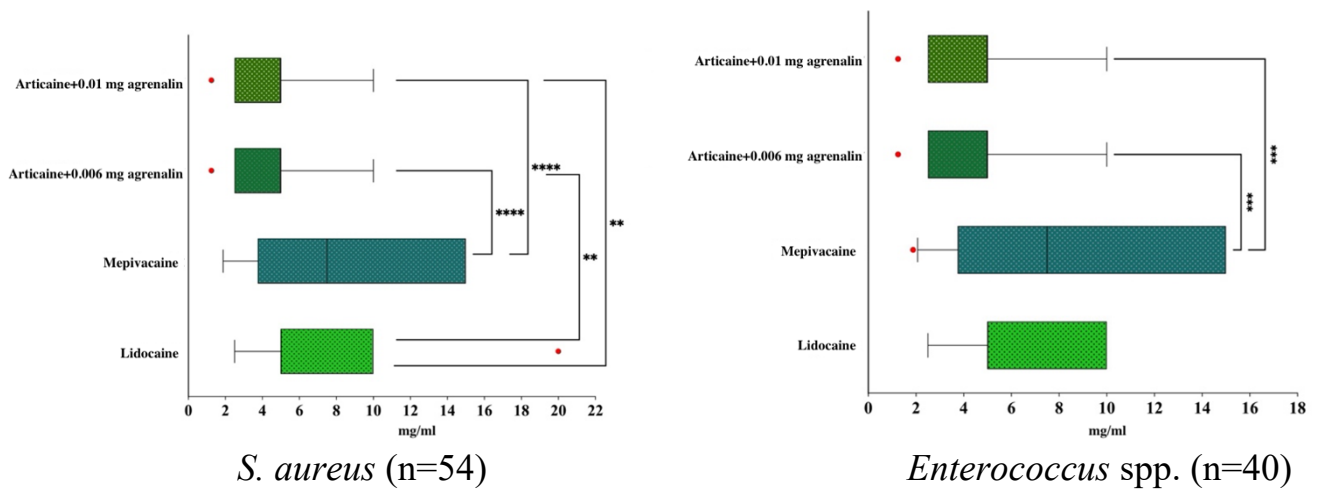


Figure 7 – Characteristics of susceptibility of multidrug-resistant (MDR) clinical isolates to local anesthetics; **** - $p < 0.0001$; *** - $p < 0.001$; ** - $p < 0.005$.

The MICs of lidocaine (11.5 ± 6.25 mg/mL) and articaine (15.00 ± 5.27 mg/mL and 14.00 ± 5.16 mg/mL) for MDR *Pseudomonas* spp. were significantly lower than the MIC of mepivacaine by 2.3 times and 1.8-1.9 times, respectively ($p < 0.0001$; Fig. 8). Additionally, the MIC of lidocaine for MDR *Acinetobacter* spp. (7.93 ± 3.41 mg/mL) was significantly lower than the MIC of mepivacaine by 2.9 times ($p < 0.0001$) and the MIC of articaine by 1.6 times ($p < 0.005$), confirming the highest efficacy of lidocaine against MDR *Acinetobacter* spp. In contrast, the MIC of lidocaine (7.71 ± 4.70 mg/mL) for clinical MDR *Klebsiella* strains was significantly lower by 2.4 times than the MIC of mepivacaine ($p < 0.001$) and twofold lower than the MIC of articaine ($p < 0.05$).

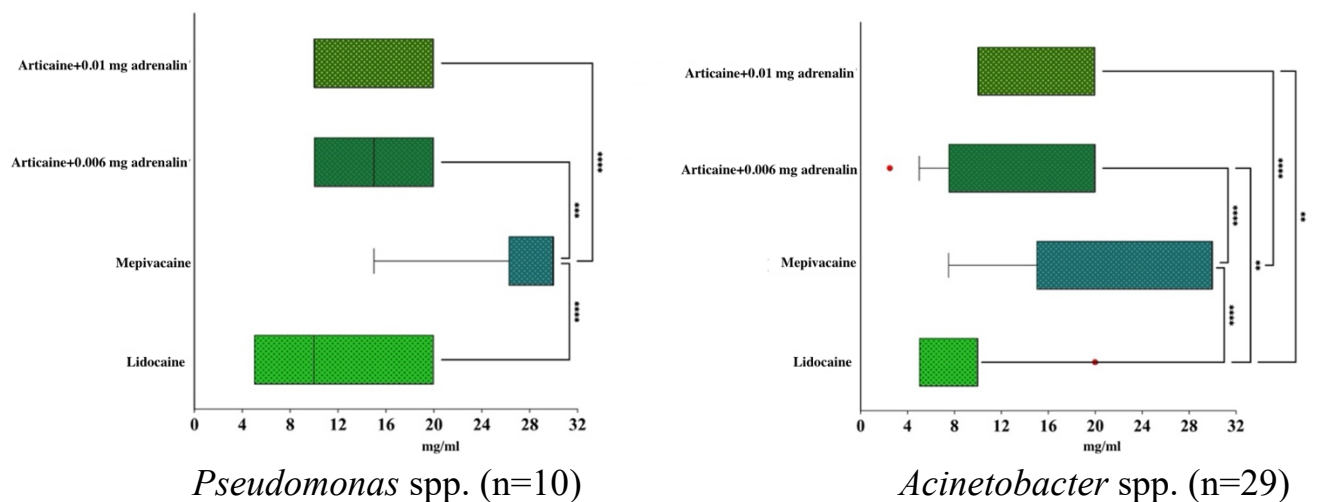


Figure 8 – Characteristics of susceptibility of multidrug-resistant (MDR) clinical isolates to local anesthetics; **** - $p < 0.0001$; *** - $p < 0.001$; ** - $p < 0.05$.

The combined action of CHG and articaine with varying concentrations of adrenaline resulted in a significant reduction of the antiseptic's minimum inhibitory concentration (MIC) by 1.6 to 2.0 times against all studied MDR gram-positive cocci, except *Kocuria* spp. The fractional inhibitory concentration index (FICI) for CHG and articaine for the majority of gram-positive cocci did not exceed one, confirming their additive antimicrobial effect. The combination of CHG with lidocaine significantly enhanced the antimicrobial activity of the antiseptic only against *Enterococcus* spp. by 1.6 times, with the FICI indicating an additive effect.

The presence of sub-bacteriostatic concentrations of articaine significantly reduced the MIC of decamethoxin (DKM) against all studied MDR gram-positive cocci by 1.4 to 1.7 times. A significant reduction of DKM MIC by 1.4 to 1.5 times was observed in combination with lidocaine against *CONS* and *Streptococcus* spp., and with mepivacaine against *Enterococcus* spp. The FICI for these combinations confirmed an additive antimicrobial effect.

In turn, a significant reduction of miramistin (MRMS) MIC by 1.5 to 1.7 times was observed only in the presence of articaine against all MDR gram-positive cocci, except *S. aureus* and *Kocuria* spp. The FICI of this combination indicated an additive antimicrobial effect.

It was established that the combination of local anesthetics with CHG did not affect the antimicrobial activity of CHG against all studied MDR gram-negative bacterial strains. Therefore, the FICI of the CHG and LA combinations indicated an indifferent antimicrobial effect. In contrast, the presence of sub-bacteriostatic concentrations of mepivacaine and articaine with varying adrenaline content significantly reduced the MIC of DKM against MDR *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., and *Klebsiella* spp. by 1.6 to 1.8 times. The antimicrobial activity of MRMS significantly increased by 1.5 times in combination with articaine against *Klebsiella* spp., and by 1.6 to 1.8 times in combination with articaine and mepivacaine against *Acinetobacter* spp. For these antiseptic and local anesthetic combinations, an additive combined antimicrobial effect was established.

Chapter 7 is dedicated to the microbiological rationale for the strategy to combat antibiotic-resistant pathogens causing soft tissue infections of the maxillofacial region.

Based on the study results and considering global recommendations for antimicrobial resistance containment, it is advisable to develop a comprehensive strategy to combat resistant pathogens in soft tissue infections of the maxillofacial region. This strategy should combine principles of local infection control, rational antibiotic use, and optimal selection of adjunctive therapy according to WHO approaches and the AWaRe classification of antibacterial agents.

1. Priority of local infection control

The first stage of the strategy should be the effective reduction of bacterial load at the infection site using local antiseptic agents. The obtained results showed that, in terms of antimicrobial activity against pathogens of soft tissue infections in the maxillofacial region, antiseptics rank in the following order: decamethoxin (DKM) → miramistin (MRMS) → chlorhexidine gluconate (CHG).

Using more active antiseptics during the initial surgical wound treatment allows for faster reduction of microbial load, which decreases the need for systemic antibiotic use and aligns with the principles of antimicrobial stewardship.

2. Rational selection of local anesthetics considering their antimicrobial properties

It was established that local anesthetics (LAs) possess intrinsic antimicrobial activity and can potentiate the action of antiseptics. Specifically, for gram-positive pathogens, the efficacy of local anesthetics decreases in the following order: articaine → lidocaine → mepivacaine. For gram-negative bacteria, the order is somewhat different: lidocaine → articaine → mepivacaine.

Most of the studied antiseptics demonstrate an additive antimicrobial effect when combined with articaine, accompanied by a reduction in the minimum inhibitory concentrations (MIC) of the antiseptic agents. This has important practical significance, as it allows for increased effectiveness of local antimicrobial therapy without increasing drug dosages. An exception is the combination of chlorhexidine gluconate (CHG) with articaine against *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp., where no additive effect was observed. Therefore, when selecting an anesthetic and antiseptic, the probable etiology of the infection should be taken into account.

3. Rational antibiotic therapy according to the aware classification

Systemic antibiotic therapy should be applied based on the principles of rational antibiotic use, prioritizing drugs from the Access group, which have a lower risk of resistance development. For empirical treatment of soft tissue infections of the maxillofacial region caused by gram-positive bacteria, the following antibiotic usage order is advisable: Access group: gentamicin / clindamycin / benzylpenicillin; Watch group: vancomycin / norfloxacin / azithromycin / moxifloxacin / clarithromycin / erythromycin / cefoxitin.

For gram-negative pathogens, the recommended sequence is: Access group: amikacin / gentamicin; Watch group: meropenem / imipenem; Reserve group: meropenem-vaborbactam / imipenem-relebactam.

This approach aligns with global antimicrobial resistance containment programs, as it reserves the use of last-resort antibiotics only for cases of standard therapy failure or confirmed multidrug-resistant pathogens.

4. Integrated approach to containing antimicrobial resistance

Effective control of resistant pathogens causing soft tissue infections of the maxillofacial region should be based on the combination of several key components:

- Effective surgical sanitation of the infection focus;
- Priority use of highly active antiseptics for local infection control;
- Rational selection of local anesthetics considering their antimicrobial properties;
- Use of additive combinations of antiseptics and local anesthetics;
- Stepwise antibiotic therapy according to the AWaRe classification;
- Microbiological monitoring and treatment adjustment based on susceptibility testing results.

Thus, the proposed strategy simultaneously enhances the effectiveness of treating infectious-inflammatory processes and reduces the selective pressure of antibiotics, which is a key element of the global policy to contain antimicrobial resistance.

CONCLUSIONS

The dissertation presents a theoretical summary and new experimental scientific justification for solving the urgent scientific problem of improving the effectiveness of prevention and treatment of infectious-inflammatory diseases of the soft tissues of the maxillofacial region under conditions of antibiotic resistance of pathogens through microbiological substantiation of a new strategy for the use of antimicrobial agents.

1. The microbiota associated with infectious-inflammatory diseases (IIDs) of the soft tissues of the maxillofacial region is characterized by specific features of species and quantitative composition and is represented by conditionally pathogenic and pathogenic cocci, predominantly members of the normal oral microbiota, as well as non-fermenting gram-negative bacteria (NFGNB). The leading role is played by gram-positive cocci of the genera *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, and *Kocuria*. In odontogenic IIDs, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., and *Kocuria* spp. are detected significantly more frequently – by 14.6%, 7.5%, and 10.9%, respectively – compared to infections of non-odontogenic origin, with their frequency being higher in odontogenic phlegmons than in abscesses. Conversely, *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. are characteristic only of non-odontogenic IIDs, where their frequency in phlegmons exceeds that in abscesses by 29.7% and 12.2%, respectively ($p=0.01$). The overall level of microbial load in the infection focus in odontogenic IIDs (8.43 ± 0.71 log CFU/ml) exceeds the corresponding indicator in infections of non-odontogenic origin (6.35 ± 0.43 log CFU/ml, $p<0.05$) by 1.3 times.

2. Isolates of pathogens from IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region exhibit a high level of antibiotic resistance to most studied drugs. Among *S. aureus*, 24.5% of strains are resistant to benzylpenicillin and cefoxitin and demonstrate significant resistance to aminoglycosides (47.2–55.7%), clindamycin (61.3%), and tetracycline (42.5%), with the lowest resistance to vancomycin (6.6%) and fluoroquinolones (10.4%). Coagulase-negative staphylococci (CONS), *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., and *Kocuria* spp. also show high resistance to β -lactams, aminoglycosides, and fluoroquinolones; for *Streptococcus* spp., resistance was 61.7% to β -lactams and 71.7% to fluoroquinolones, and for *Enterococcus* spp., 53.7% to gentamicin and 50.0% to linezolid. Among gram-negative bacteria, the highest resistance rates are observed in *Acinetobacter* spp. (55.6–61.1% to carbapenems; 64.8–72.2% to fluoroquinolones) and *Pseudomonas* spp. (54.5–59.1% to fluoroquinolones; 36.4–54.6% to β -lactams). *Klebsiella* spp. are characterized by high resistance to penicillins (50.0–70.8%), cephalosporins (33.3–50.0%), and carbapenems (37.5–54.2%), while *Sphingomonas* spp. are most often resistant to fluoroquinolones (46.7%). Exponential smoothing forecasts indicate a possible increase in resistance of *S. aureus* over the next 5 years to penicillins (+18.0%), fluoroquinolones (+20.0%), macrolides (+35.0%), gentamicin (+33.3%), and vancomycin (+16.7%). Mathematical forecasting also shows a likely increase in resistance of *Enterococcus* spp. to ampicillin (+35.7%), fluoroquinolones (+17.7%), carbapenems, and aminoglycosides

(+3.3–3.8%). For *Streptococcus* spp., an increase in β -lactam resistance by 10.2%, fluoroquinolone resistance by 26.3%, and clindamycin resistance by 20.2% is expected over the next 5 years.

3. Among the pathogens of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region, key phenotypic resistotypes have been identified. *S. aureus* is represented by five resistotypes, the most common of which demonstrate resistance to cephalosporins and aminoglycosides (12.3%) or to macrolides, tetracyclines, and lincosamides (12.3%). CONS have three resistotypes, with the leading one indicating resistance to β -lactams and fluoroquinolones (13.0%). Among four resistotypes of *Enterococcus* spp., the most common is resistance to vancomycin and linezolid (20.7%). *Streptococcus* spp. has two resistotypes, including a multidrug-resistant type to β -lactams, fluoroquinolones, aminoglycosides, and lincosamides (28.3%). *Kocuria* spp. are represented by two resistotypes, the most frequent being resistant to penicillins, cephalosporins, and fluoroquinolones (21.9%). The most common of four resistotypes of *Acinetobacter* spp. shows resistance to carbapenems and fluoroquinolones (27.8%). Clinical strains of *Pseudomonas* spp. are represented by two resistotypes, the most common being resistant to carbapenems and aminoglycosides (22.7%). *Klebsiella* spp. representatives have two resistotypes, the most frequent being resistant to carbapenems, monobactams, and aminoglycosides (20.8%). Conditionally pathogenic *Sphingomonas* spp. are represented by one resistotype characterized by resistance to penicillins, cefepime, and fluoroquinolones (26.7%).

4. The antiseptic agent decamethoxine (DKM) exhibited the highest antimicrobial efficacy against phenotypically multidrug-resistant (MDR) strains of *S. aureus*, CONS, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., and *Kocuria* spp., as its minimum inhibitory concentrations (MIC) and minimum bactericidal concentrations (MBC) were 2–4 times significantly lower compared to chlorhexidine bigluconate (CHG) and miramistin (MRMS) ($p < 0.0005$). The antimicrobial action of DKM and MRMS on clinical strains of *Pseudomonas* spp., which exhibited phenotypic signs of multidrug resistance to antibiotics, was characterized by almost equal bacteriostatic and bactericidal properties and was nearly four times more bacteriostatic and almost three times more bactericidal against pseudomonads than CHG ($p < 0.0001$). The bacteriostatic and bactericidal effects of DKM on phenotypically resistant *Acinetobacter* spp. and *Klebsiella* spp. exceeded those of CHG and MRMS by 1.5–3.7 times.

5. Genotypically MDR strains of *S. aureus* carry five different types of resistance genes, predominantly those conferring resistance to β -lactams [*blaI_of_Z*, *blaPC1*, *blaZ*], tetracycline [*tet(38)*], and fosfomycin [*fosB*]. The resistome of *Enterococcus* representatives is mostly composed of genes responsible for resistance to aminoglycosides [*ant(6)-Ia*, *aph(3')-IIIa*], macrolides [*aacA-ENT1*, *erm(B)*, *erm(T)*, *msr(C)*], tetracyclines [*tet(L)*, *tet(M)*], and lincosamides [*lsa(A)*]. In the resistomes of gram-negative bacteria, 59 different genes determining antibiotic resistance were identified. The most numerous among them are genes conferring resistance to aminoglycosides [*aac(6')-Ib'*, *aadA1*, *ant(3'')-IIa*, *aph(3'')-Ib*, *aph(3')-VIa*, *aph(6)-Id*, *armA*], β -lactams [*blaIMP-1*, *blaOXA-10*, *blaOXA-395*, *blaOXA-488*, *blaPDC-12*], chloramphenicol [*catA1*], macrolides [*mph(E)*, *msr(E)*], and sulfonamides [*sul1*, *sul2*].

6. The sensitivity of genotypically MDR gram-positive cocci (*S. aureus*, *Enterococcus* spp.) to antiseptics did not differ from that of phenotypically MDR strains. The MBC of CHG for *S. aureus* strains significantly exceeded that of DKM and MRMS by 4.2 and 1.5 times, respectively ($p \leq 0.05$). The highest antimicrobial effect of DKM against genotypically MDR *Enterococcus* spp. was evidenced by its more than twofold significantly lower MIC and MBC compared to CHG and MRMS ($p \leq 0.001$). The bacteriostatic properties of CHG and DKM against genotypically MDR *Pseudomonas* spp. were twice significantly lower compared to phenotypically MDR representatives of this genus ($p = 0.02$; $p < 0.005$). The weakest bacteriostatic effect of CHG on genotypically MDR *Pseudomonas* strains was established, with MIC values exceeding those of DKM and MRMS by 3.5 and 2.8 times, respectively ($p \leq 0.01$). MIC and MBC values of all studied antiseptics against genotypically resistant *Acinetobacter* strains were significantly lower by 1.5–2.4 times compared to phenotypically MDR isolates ($p < 0.005$). The highest sensitivity of genotypically MDR clinical *Acinetobacter* strains was found for DKM compared to CHG and MRMS. Only the bactericidal effect of CHG on genotypically MDR *Klebsiella* spp. was significantly higher than that of the antiseptic against phenotypically antibiotic-resistant strains of this species ($p = 0.006$). MIC and MBC of DKM against genotypically MDR *Klebsiella* strains significantly demonstrated its antimicrobial advantages over CHG and MRMS by 2–3.7 times ($p < 0.01$).

7. Resistance of genotypically MDR pathogens of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region (*S. aureus*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp.) to antiseptics is not associated with genotypic determinants of antibiotic resistance, as confirmed by the absence of a significant correlation between sensitivity to antiseptics and the number of resistance genes in their resistomes. An exception is genotypically MDR enterococci, for which moderate (r -Spearman -0.49) and strong (r -Spearman -0.71) inverse correlations were found between MBC of DKM, CHG, and the composition of their resistomes ($p = 0.01$), indicating increased bactericidal efficacy of antiseptics with an increasing number of antibiotic resistance genes.

Significant moderate and strong correlations between MICs of all studied antiseptics and phenotypic signs of multidrug resistance in gram-positive cocci, NFGNB, and *Klebsiella* spp. ($p < 0.05$) confirm the decrease in bacteriostatic activity of DKM, CHG, and MRMS with increasing phenotypic resistance. MBCs of DKM and MRMS show a significant moderate dependence on phenotypic resistance of *Acinetobacter* spp., and MBC of DKM shows a strong dependence on phenotypic resistance of *Pseudomonas* spp. This indicates that the bactericidal efficacy of DKM and MRMS is associated with phenotypic resistance traits of *Acinetobacter* spp., while for *Pseudomonas* spp., such a relationship is characteristic only for DKM. Accordingly, the use of antiseptics is justified, with noticeable advantages of DKM in combating MDR clinical strains of *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, and *Pseudomonas*, regardless of their genomic characteristics of antibiotic resistance.

8. Agents used for local anesthesia possess antimicrobial properties. In particular, the activity of articaine, regardless of adrenaline concentration, against MDR strains of *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., and *Kocuria* spp. significantly exceeds that of mepivacaine by 1.6-2.0 times and lidocaine by 1.5-1.7 times against all gram-

positive cocci, except enterococci and streptococci ($p < 0.0001$). For MDR representatives of the families *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, and *Klebsiella*, lidocaine exhibits the highest activity, with MICs significantly lower by 2.3-2.9 times compared to mepivacaine and by 1.3-2.0 times compared to articaine ($p < 0.05$), indicating the most pronounced antimicrobial properties among local anesthetics for articaine and lidocaine against gram-positive and gram-negative pathogens of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region, expanding understanding of their therapeutic properties in infections associated with antibiotic-resistant pathogens.

9. The combined action of CHG and articaine with varying adrenaline concentrations contributes to a significant reduction in the MIC of the antiseptic by 1.6-2.0 times against all studied MDR gram-positive cocci, except *Kocuria* spp. ($p < 0.05$). The fractional inhibitory concentration index (FICI) for CHG and articaine for the majority of gram-positive cocci did not exceed one, confirming their additive antimicrobial effect. The combination of CHG with lidocaine significantly increased the antimicrobial activity of the antiseptic only against enterococci by 1.6 times, with FICI indicating an additive effect. The presence of sub-bacteriostatic concentrations of articaine contributed to a significant reduction in the MIC of DKM against all studied MDR gram-positive cocci by 1.4-1.7 times. A significant reduction in the MIC of DKM in combination with lidocaine was observed against *CONS* and *Streptococcus* spp. strains, and with mepivacaine against *Enterococcus* spp. FICI for these combinations confirmed an additive antimicrobial effect. Conversely, a significant reduction in the MIC of MRMS by 1.5-1.7 times was observed only in the presence of articaine against all MDR gram-positive cocci, except *S. aureus* and *Kocuria* spp., with an additive antimicrobial effect of such combination (FICI 0.99–1.01).

The combination of local anesthetics with CHG does not affect the antimicrobial activity of the latter against all studied MDR gram-negative bacteria and indicates their indifferent antimicrobial action. The antimicrobial activity of MRMS significantly increases by 1.5 times ($p = 0.017$) in combination with articaine against *Klebsiella* spp. and by 1.6–1.8 times with articaine and mepivacaine against *Acinetobacter* spp. ($p = 0.001$ and $p < 0.002$, respectively). The presence of sub-bacteriostatic concentrations of mepivacaine and articaine with varying adrenaline content contributes to a significant reduction in the MIC of DKM against MDR *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., and *Klebsiella* spp. by 1.6-1.8 times ($p < 0.05$), confirming their additive combined antimicrobial effect, which supports the effectiveness of using DKM in combination with local anesthetics for the treatment of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region under conditions of antibiotic resistance of pathogens.

10. The obtained results scientifically justify a conceptual approach to the rational choice of antimicrobial agents for local therapy of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region, considering the antimicrobial activity of antiseptics (in decreasing order of activity): DKM → MRMS → CHG. At the same time, for anesthesia during surgical treatment of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region caused by gram-positive pathogens, the most appropriate use of local anesthetics is recommended in the following order according to their antimicrobial activity: articaine → lidocaine → mepivacaine; for gram-negative pathogens:

lidocaine → articaine → mepivacaine. All studied antiseptics exhibit an additive antimicrobial effect with articaine, except CHG against *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp., which should be considered when choosing anesthetics and antiseptics for wound anesthesia and antiseptic treatment. Considering the distribution of antibiotics according to the AWaRe classification and the established antibiotic sensitivity of dominant pathogens, a stratified empirical therapy model for IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region caused by gram-positive microorganisms prioritizes the choice of antibiotics: gentamicin/clindamycin/benzylpenicillin (Access group) → vancomycin/norfloxacin/azithromycin/moxifloxacin/clarithromycin/erythromycin/cefoxitin (Watch group). For gram-negative bacteria, a rational approach to empirical antibiotic therapy involves the following sequence: Access group: amikacin/gentamicin → Watch group: meropenem/imipenem → Reserve group: meropenem-vaborbactam/imipenem-relebactam.

The data confirm the necessity of rational, differentiated selection of antiseptics, local anesthetics, and antibiotics considering their antimicrobial activity, pathogen type, and AWaRe classification principles. This approach justifies the implementation of a multivector comprehensive strategy aimed at increasing the effectiveness of treatment of IIDs of the soft tissues of the maxillofacial region under conditions of increasing antibiotic resistance of pathogens.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. To improve the effectiveness of diagnosis and treatment of infectious-inflammatory diseases of the soft tissues of the maxillofacial region, it is advisable to implement mandatory microbiological monitoring throughout the treatment process. Microbiological examination should be performed before the start of antibiotic therapy to determine the species composition of the microbiota, the quantitative level of microbial load (CFU/mL), and susceptibility to antibacterial agents. Special attention should be paid to identifying dominant opportunistic pathogens (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., as well as gram-negative non-fermenting bacteria). It is advisable to establish local databases (antibiograms) with regular updates (at least once every 6-12 months) to monitor the dynamics of antibiotic resistance within the department or healthcare facility.

2. Empirical antibiotic therapy should be prescribed differentially, taking into account the etiological structure of the infection, its origin, and the predicted level of antibiotic resistance of the pathogens. In odontogenic infections, it is appropriate to focus on the predominance of gram-positive coccal microbiota, whereas in non-odontogenic infections, the possible involvement of gram-negative pathogens (*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp.) should be considered. It is recommended to use antibacterial agents according to the AWaRe classification:

- Access group (gentamicin, clindamycin, benzylpenicillin) as first-line agents;
- Watch group (fluoroquinolones, macrolides, cephalosporins, vancomycin) when indicated;
- Reserve group (carbapenems with β -lactamase inhibitors) exclusively for severe infections or when previous therapy is ineffective.

Correction of antibiotic therapy after obtaining antibiogram results (de-escalation) is mandatory, as it reduces selective pressure and prevents further development of resistance.

3. In the comprehensive treatment of soft tissue infections of the maxillofacial region, priority should be given to local antiseptic therapy as an effective component targeting multidrug-resistant microbiota. It is recommended to use antiseptic agents in the following order of decreasing efficacy: decamethoxin (DKM) → miramistin (MRMS) → chlorhexidine gluconate (CHG). Antiseptics should be applied during primary and repeated wound treatments to reduce microbial load, inhibit microbial growth, and enhance the effectiveness of systemic therapy.

4. When selecting local anesthetics, their intrinsic antimicrobial activity should be considered as an additional factor to improve treatment efficacy. For infections caused by gram-positive microorganisms, the recommended order of local anesthetics is: articaine → lidocaine → mepivacaine. For infections associated with gram-negative bacteria, the advisable order is: lidocaine → articaine → mepivacaine. Considering these properties allows potentiation of the antimicrobial effect during surgical treatment.

5. To increase the effectiveness of local antimicrobial therapy, combined use of antiseptics and local anesthetics is advisable. The combination of antiseptics (DKM, MRMS, CHG) with local anesthetics, especially articaine, provides an additive antimicrobial effect and significantly reduces the minimum inhibitory concentrations (MIC) of antiseptics by 1.4 to 2 times. The most pronounced effect is observed against gram-positive cocci, whereas the efficacy of combinations against gram-negative bacteria depends on the type of antiseptic. These data support the rationale for using sub-bacteriostatic concentrations of anesthetics in combination with antiseptics in clinical practice.

6. When choosing a therapeutic approach, it is necessary to focus on the phenotypic profiles of antibiotic resistance of the pathogens and implement measures to prevent its further increase. Phenotypic resistance markers have a closer association with susceptibility to antiseptics compared to genotypic characteristics, which determines their greater clinical significance. To contain antibiotic resistance, it is essential to limit unjustified antibiotic use, avoid prolonged or irrational administration, prioritize local antiseptic therapy, and adhere to the principles of antimicrobial stewardship programs.

Thus, the proposed treatment strategy for soft tissue infections of the maxillofacial region involves a comprehensive approach combining microbiologically justified antibiotic therapy, priority use of antiseptics, rational selection of local anesthetics, and timely surgical intervention. This approach enhances treatment effectiveness amid the growing antibiotic resistance of pathogens.

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

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

**LIST OF CONVENTIONS,
ABBREVIATIONS AND TERMS**

CoNS – коагулазонегативні стафілококи
EUCAST – Європейський комітет
тестування антимікробної чутливості
AMР – антимікробна резистентність
ВНМУ – Вінницький національний
медичний університет
ВООЗ – Всесвітня організація охорони
здоров'я
ДДМ – диско-дифузійний метод
ДКМ – декаметоксин
ІАА – індекс активності антисептика
ІЗЗ - інфекційно-запальні захворювання
КУО – колонієутворюючі одиниці
МА – місцевий анестетик
МБцК – мінімальна бактерицидна
концентрація
МІК – мінімальна інгібуюча
концентрація
МРМС - мірамістин
МРТ - мультирезистентний
ФІК - фракційний індекс інгібуючих
концентрацій
ХГ – хлоргексидину біглюконат
ЩЛД – щелепно-лицева ділянка

CoNS - Coagulase-negative staphylococci
EUCAST – European Committee for
Antimicrobial Susceptibility Testing
AMR – antimicrobial resistance
VNMU – Vinnytsia National Medical
University
WHO – World Health Organization
DDM – disk diffusion method
DCM – decamethoxin
IAA – antiseptic activity index
IID – infectious and inflammatory diseases
CFU – colony-forming units
MA – local anesthetic
MBC – minimum bactericidal concentration
MIC – minimum inhibitory concentration
MRMS – miramistin
MRT – multidrug-resistant
FICI – fractional inhibitory concentration
index
CHG – chlorhexidine bigluconate
MDR – maxillofacial region