

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, професора кафедри мікробіології, вірусології та імунології вищого навчального закладу Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України Сергія Климнюка на дисертаційну роботу Марії Фаустової «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук з галузі знань 22 – охорона здоров'я за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.03 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

Актуальність теми дисертації. За оцінками ВООЗ захворювання порожнини рота є чи не найпоширенішим видом патології та уражають значну частину населення земної кулі.

Глобальні витрати на здоров'я порожнини рота, включаючи пряме лікування та профілактичні засоби, становлять близько 387 мільярдів доларів США щорічно. У поєднанні з втратами продуктивності (323 мільярди доларів США) загальний економічний вплив захворювань порожнини рота сягає приблизно 710 мільярдів доларів США на рік у всьому світі, що становить майже 5 % усіх прямих світових витрат на охорону здоров'я, що засвідчує важливість цієї всеохоплюючої проблеми громадського здоров'я з важкими соціальними та економічними наслідками

На інфекційно-запальні захворювання м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки припадає близько 20 % випадків у структурі загальної хірургічної патології. Вони є критичними для людини через складну анатомію, швидке поширення в глибокі ділянки обличчя та ризик виникнення серйозних ускладнень, наприклад, сепсис або обструкції дихальних шляхів.

Ці захворювання спричиняються вторгненням та швидким розмноженням різних збудників, що зумовлено одонтогенними та неодонтогенними причинами, а їх перебіг вони погіршується впливом різноманітних факторів і слабкою імунною відповіддю. Як правило, їм притаманний швидкий та агресивний перебіг, при якому, як правило, різко погіршується загальний стан хворого та

вникає загроза подальшого поширення запального процесу на іншу анатомічну ділянку. Такі інфекційно-запальні захворювання м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки як, наприклад, абсцеси, флегмони, целюліт потребують невідкладної допомоги. Якщо не вжити невідкладних заходів вони можуть поширюватися швидко поширюватися через взаємопов'язані фасціальні простори в ший, мозок та грудну клітку, що призводить до виникнення критичних для життя станів, які вимагають серйозної та адекватної антибіотикотерапії. Але ця проблема ускладнюється широким поширенням антибіотикорезистентності серед збудників насамперед внаслідок, нераціонального застосування антибіотиків.. Згідно із звітом ВООЗ, сьогодні, кожна шоста лабораторно підтверджена бактеріальна інфекція, що спричиняла поширені інфекції у людей у всьому світі у 2023 році, була стійкою до лікування антибіотиками. Між 2018 і 2023 роками стійкість до антибіотиків зросла у понад 40 % відстежуваних комбінацій збудник - антибіотик, із середньорічним ростом 5 – 15%. І це стосується, звичайно і стоматології. Враховуючи надзвичайну актуальність проблеми, в Україні був створений і затверджений у 2019 р. Національний план дій щодо боротьби із стійкістю до протимікробних препаратів, а в 2024 р. – Державна стратегія боротьби зі стійкістю до антибактеріальних препаратів). Саме викладені міркування аргументують актуальність даної дисертаційної роботи, як в науковому так і практичному аспектах.

Зв'язок з науковими програмами планами, темами. Дисертаційна робота Марії Фаустової виконана в рамках комплексних науково-дослідних тем кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету 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

«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 наукових тем.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, отриманих результатів, висновків та рекомендацій. Обґрунтованість та достовірність наукових положень, сформульованих у дисертаційній роботі, забезпечуються комплексним методологічним підходом до виконання дослідження, достатнім обсягом клінічного та мікробіологічного матеріалу, використанням сучасних валідованих методів дослідження, а також адекватною статистичною обробкою отриманих результатів.

Дисертаційне дослідження виконано у два послідовні етапи із залученням 425 пацієнтів з інфекційно-запальними захворюваннями м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки, що забезпечує репрезентативність вибірки та підвищує надійність отриманих результатів. Формування клінічних груп здійснювали відповідно до чітко визначених критеріїв включення/ виключення згідно з класифікацією МКХ-10.,.

Забір клінічного матеріалу проводили у стандартизованих асептичних умовах із дотриманням сучасних вимог до транспортування та зберігання біоматеріалу. Мікробіологічні дослідження виконували із застосуванням комплексу класичних та сучасних методів, зокрема виділення чистих культур клінічних ізолятів, кількісного визначення мікробної контамінації матеріалу (КУО/мл), видову ідентифікацію бактерій проводили за допомогою сучасних автоматизованих і стандартизованих тест-систем.

Адекватні сучасні методики відповідно до міжнародних рекомендацій EUCAST були використані для дослідження антибіотикочутливості, чутливості до антисептичних засобів і місцевих анестетиків з використанням еталонних штамів культур, що забезпечувало належний контроль якості досліджень.

Наукову достовірність результатів додатково підтверджує застосування поєднаних фенотипових та генотипових підходів до оцінки антибіотикорезистентності. Зокрема, використання даних повногеномного секвенування дозволило охарактеризувати резистоми клінічних штамів та виявити основні гени антибіотикорезистентності. Статистичну обробку

результатів здійснювали із застосуванням сучасних методів оцінки, включаючи t-критерій Стюдента, дисперсійний аналіз ANOVA, Z-критерій, кореляційний аналіз Пірсона та Спірмена, а також розрахунок 95 % довірчих інтервалів з використанням ліцензійного програмного забезпечення SPSS, GraphPad Prism.і забезпечило коректність математичних розрахунків та об'єктивність інтерпретації даних.

Сформульовані у роботі висновки повністю відповідають поставленим меті та завданням дослідження, ґрунтуються на результатах власних досліджень і логічно впливають із проведеного аналізу.

Практичні рекомендації мають наукове підґрунтя, базуються на отриманих експериментальних та клінічних результатах і можуть бути використані у практичній діяльності лікарів-стоматологів, щелепно-лицевих хірургів та клінічних мікробіологів з метою оптимізації профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки за умов поширення антибіотикорезистентності збудників

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість. Авторкою вперше на матеріалі центрального регіону України, отриманому при п'ятирічному періоді спостережень, проведене комплексне мікробіологічне дослідження етіологічної структури та колонізаційного рівня мікробіоценозів вогнищ інфекції при різних інфекційно-запальних захворюваннях м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки, застосувавши фенотипові та генотипові підходи до вивчення антибіотикорезистентності збудників відповідного біотопу. Вперше встановлено достовірно частіше виділення *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Kocuria* spp. та *Sphingomonas* spp. з вогнищ інфекції при одонтогенних процесах, а неферментувальних грамнегативних бактерій – лише у випадках неодонтогенних. Вперше показано, що штами *Staphylococcus* та *Enterococcus* частіше є збудниками флегмон, ніж абсцесів, а загальна контамінація вогнищ вища при одонтогенній природі інфекції, порівняно з неодонтогеною.

Аналізуючи закономірності формування стійкості збудників до антибіотиків вперше визначені п'ять основних фенотипових резистотипів в ізолятів *S. aureus*, чотири – в *Enterococcus* spp. та *Acinetobacter* spp., три – в

коагулазонегативних стафілококів, по два – серед стрептококів, кокурій, клебсієл, псевдомонад і один в сфінгомонад.

Базуючись на отриманих протягом п'ятирічного терміну спостережень вперше проведено математичне прогнозування розвитку антимікробної резистентності серед домінуючих збудників, виділених при досліджуваній патології, яке спрогнозувало імовірне збільшення протягом наступних п'яти років рівня антибіотикостійких *S. aureus* приблизно на 25 %, *Enterococcus* spp. – на 15 %.

Авторка вперше представила нові актуальні дані щодо резистомів провідних у розвитку інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лищевої ділянки, бактерій родів *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* та *Klebsiella*. М. Фаустова вперше звернула увагу і провела порівняльний аналіз чутливості домінуючих збудників флегмон та абсцесів при відповідних захворюваннях одонтогенного і неодонтогенного генезу, що проявляли фенотипові та генотипові ознаки мультирезистентності, до сучасних антисептичних препаратів. У результаті вперше доведено, що фенотипово та генотипово мультирезистентні грампозитивні збудники захворювань, що вивчаються, зберігали чутливість до антисептиків з кращим протимікробним ефектом декаметоксину порівняно з хлоргекидином біглюконатом та мірамістином. Вперше встановлено нижчу чутливість до декаметоксину та хлоргексидину фенотипово мультирезистентних грамотригативних неферментувальних бактерій порівняно з генотипово мультирезистентними штамми, тим самим підтверджуючи доцільність та ефективність використання антисептиків при профілактиці та лікуванні інфекцій, спричинених такими бактеріями. Позитивно слід відміти, вперше статистично доведено відсутність кореляційної залежності між чутливістю до антисептиків генотипово мультирезистентних штамів *S. aureus*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. і кількістю наявних генів резистентності до антибіотиків. Серед генотипово мультирезистентних штамів лише чутливість *Enterococcus* spp. до декаметоксину і хлоргексидину мала обернену залежність до складу їх резистомів. Проте вперше встановлений прямий кореляційний зв'язок між чутливістю до антисептиків та фенотиповими ознаками резистентності усіх досліджуваних збудників при означеній патології

Цікавим факт, що вперше вивчена чутливість отриманих мультирезистентних штамів бактерій до місцевих анестетиків, зокрема артикаїну, лідокаїну, мепівакаїну. Вперше зазначено найвищу протимікробну активності артикаїну проти грампозитивних збудників, а лідокаїн – виявився ефективнішим проти грамнегативних бактерій. Вперше оцінено вплив місцевих антисептиків на мультирезистентні бактерії, що розширює уявлення про альтернативні шляхи контролю розвитку мікробної стійкості у стоматологічній практиці. Вперше оцінено синергічний ефект комбінації хлоргексидину артикаїном щодо більшості грампозитивних коків. Проте комбінація хлоргексидину з лідокаїном було ефективною лише проти ентерококів. Додавання суббактеріостатичних концентрацій і до ДКМ і МРМС у більшості випадків знижувало їх МІК та забезпечувало адитивний ефект. Комбінування анестетиків з хлоргексидином впливало на його ефективність щодо грамнегативних штамів, але поєднання їх декаметоксином або мірамістином підсилювало антимікробну дію проти *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., і *Klebsiella* spp.

Отримані результати стали підґрунтям для розробки науково-обґрунтованої стратегії профілактики та лікування відповідних захворювань, на оптимізацію антибіотикотерапії, для зменшення випадків нераціонального призначення антимікробних препаратів, включаючи в схеми лікування антисептики та місцеві анестетики.

На основі експериментально підтверджених результатів вперше встановлено порядок застосування антисептиків для місцевої антимікробної терапії ран при лікуванні інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин за критерієм зниженням їх протимікробної активності: декаметоксин – мірамістин – хлоргексидин. Також вперше розроблено порядок застосування мірамістину щодо грампозитивних бактерій, а також артикаїну, лідокаїну та мепівакаїну, проти грамнегативних бактерій при знечуженні під час хірургічного лікування.

Праведні дослідження стали основою для створення кумулятивних антибіотикограм і розробці алгоритму застосування антибіотиків для лікування і профілактики зазначеної патології. Їх можна буде використати для формування нових клінічних протоколів. Враховуючи розподіл антибіотиків згідно класифікації AWaRe, вперше був означено порядок препаратів для

емпіричного лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лищевої ділянки, викликаних грампозитивними бактеріями, саме гентаміцин/кліндаміцин/бензилпеніцилін (група А), ванкоміцин/норфлуксацин/азитроміцин/моксифлоксацин/кларитроміцин/еритроміцин/цефоксицин (група W) та грамнегативними бактеріями: (група А) амікацин/гентаміцин (група W) меропенем/іміпенем (група R) меропенем вербактам/іміпенем релабактам (група резерву).

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Отримані результати мікробіологічних досліджень стали науковим обґрунтуванням стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лищевої ділянки, за умов наявності антибіотикорезистентних збудників, що може бути використано для розробки і впровадження нових терапевтичних підходів лікування у щелепно-лицевій хірургії. Результати дослідження свідчать про високу ефективність застосування антисептиків при стоматологічних інфекціях, викликаних мультирезистентними бактеріями, а раціональний вибір місцевих анестетиків та антибіотиків для емпіричної терапії дозволить оптимізувати традиційні підходи та підвищити ефективність профілактики та лікування означених захворювань.

Авторкою розроблено декілька патентів, зокрема, «Спосіб оцінки антибактеріальних властивостей *Kocuria* spp. до дії антисептиків» а також способи визначення чутливості *S. aureus* та *S. epidermidis* до дії антисептиків

У ході дослідження було вдосконалено технології визначення протимікробної дії антисептиків декасану та хлоргексидину щодо стандартних та клінічних штамів бактерій. Передача права на використання та впровадження технологій у лікувально-діагностичний процес були здійснені згідно двосторонніх договорів про трансфер технологій між ПДМУ та Комунальним підприємством «Полтавський обласний центр стоматології стоматологічна клінічна поліклініка».

Отримані результати досліджень впроваджено в навчальний процес кафедр мікробіології, вірусології та імунології, хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ПДМУ МОЗ України; кафедр мікробіології, вірусології та імунології, щелепно-лицевої хірургії Національного медичного університету

імені О. О. Богомольця МОЗ України; кафедр мікробіології, хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М.І. Пирогова МОЗ України; кафедри ортопедичної стоматології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України; кафедр мікробіології та вірусології, хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

Результати мікробіологічних досліджень та розроблена стратегія профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки 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, Центру мікрохірургії вуха та сурдології Комунального підприємства «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» Рівненської обласної ради, відділення стоматології клінічної лікарні «Феофанія».

Теоретичне значення дисертації полягає у суттєвому доповненні знань щодо можливості застосування антибіотиків та антисептичних препаратів при лікуванні та профілактиці інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Основні положення, сформульовані дисертанткою, науково обґрунтовані і викладені на підставі поглибленого аналізу джерел літератури, результатів власних досліджень та їх обговорення. Застосовані дисертанткою методи сучасні, високоінформативні, адекватні поставленій меті та завданням дослідження.

Отримані результати наукових досліджень підтверджені сучасними статистичними методами, а достовірність результатів не викликає сумнівів. Висновки роботи аргументовані, викладені на основі матеріалу дисертації та відповідають поставленим завданням.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. За темою дисертації опубліковано 43 наукових праці (4 – одноосібно), серед них 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, у т.ч. в журналах наукометричної бази Scopus – 11; 8 тез доповідей у матеріалах конференцій; 3 патенти на корисну модель та 3 реєстраційні картки технології.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому. Дисертаційна робота оформлена на 368 сторінках машинописного тексту, з яких 315 сторінок становить основна частина. Дисертацію написано за класичною схемою, літературною українською мовою. Структурно до неї включено анотацію, вступ, огляд літератури, розділ із описом матеріалів і методів дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, а також главу, присвячену аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Список використаної літератури налічує 472 позиції, серед яких 422 джерела представлено латиницею, а 50 — кирилицею. Робота містить 31 таблицю та ілюстрована 73 рисунками. У кінці дисертації представлені додатки. Всі розділи дисертації викладено чітко, логічно з дотриманням їх структури відповідно до дизайну дослідження.

У вступі в лаконічній, але достатньо повній формі наведено дані щодо актуальності та обґрунтування теми дисертаційного дослідження, його мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, відомості щодо наукової новизни, практичної значущості отриманих результатів, основні публікації та особистий внесок автора у наукові праці, опубліковані із співавторами, результати впровадження даних дисертаційного дослідження, відомості про апробацію результатів дослідження.

У першому розділі дисертації «Мікробіологічні аспекти етіології, профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки (огляд літератури) автор проводить поглиблений аналіз сучасної літератури щодо мікробіологічних аспектів причини відповідних інфекційно-запальних захворювань, детально аналізує дані про молекулярні основи антимікробної стійкості та характеризує проблему антибіотикорезистентності збудників у стоматології, узагальнює досвід їх

застосування, доводить ефективність за умов наявності антибіотикостійких бактерій.

Проведений огляд літератури є логічним, послідовним і достатньо повним, дозволяє обґрунтувати актуальність теми дисертаційного дослідження, визначити невирішені аспекти проблеми та підтверджує доцільність виконання даної наукової роботи. Розділ добре ілюстрований авторськими рисунками, які якісно узагальнюють літературні дані. Принципових зауважень до першого розділу немає.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» детально описано дизайн дослідження, яке виконано відповідно до чинних біоетичних вимог та схвалено Комітетом з біоетики. У роботі представлено результати дослідження 425 хворих з одонтогенними та неодонтогенними інфекційно-запальними захворюваннями, що забезпечує достатню репрезентативність вибірки та достовірність отриманих результатів. Зауважимо, що авторкою використано сучасні мікробіологічні, бактеріологічні та молекулярно-генетичні методи дослідження. Ідентифікацію мікроорганізмів здійснювали із застосуванням автоматизованих систем та стандартизованих тест-систем, а визначення антибіотикочутливості — відповідно до міжнародних рекомендацій EUCAST. Важливим є використання методів повногеномного секвенування для аналізу генотипових механізмів резистентності.

Окремо описуються методи визначення чутливості мультирезистентних штамів до антисептичних засобів та місцевих анестетиків, а також система оцінки їх комбінованої протимікробної дії. Ці методики є валідованими та повністю відповідають меті й завданням дослідження.

Статистичну обробку результатів проведено завдяки сучасним ліцензійним програмам з використанням адекватних методів статистичного аналізу, що забезпечує достовірність і об'єктивність отриманих даних. Розділ викладений послідовно, логічно та свідчить про високий методологічний рівень виконаного дослідження, а обрані методи дозволяють вирішити поставлені завдання, тим самим реалізувавши мету наукової роботи. Заслужують на увагу математичні методи прогнозування, кореляційний аналіз

У 3 розділі дисертаційної роботи представлено результати власних досліджень щодо популяційного складу мікробіоценозів вогнищ інфекції та їх

колонізаційної щільності, зазначені особливості спектру домінуючих збудників при одонтогенних і неодонтогенних флегмонах та абсцесах.

Четвертий розділ повністю присвячено описанню оцінці результатів визначення антибіотикочутливості бактерій за допомогою стандартизованого методу Kirby- Bauer, враховуючи рекомендації комітету EUCAST, зроблено спробу прогнозування розвитку антибіотикорезистентності. Заслуговує на увагу відмічений високий рівень резистентності збудників до різних груп антибактеріальних препаратів, які широко застосовуються в клініці, наприклад, β -лактамів, фторхінолонів, аміноглікозидів, макролідів та ін, а також відмічено, що і не дивно, виражену антибіотикостійкість грамнегативних неферментувальних бактерій. Дуже важливим є визначення профілів основних фенотипових резистотипів для кожного описаного виду збудників, що дозволило систематизувати варіанти їх стійкості та охарактеризувати особливості циркуляції мультирезистентних штамів у вогнищах інфекції.

Такий ретельний аналіз дозволив, використовуючи математичне моделювання, зробити прогноз майбутніх тенденцій розвитку антибіотикостійкості резистентності, передбачивши ймовірне подальше зростання частки резистентних штамів *S. aureus*, *Enterococcus spp.* та ін. упродовж найближчих років, що підкреслює актуальність проблеми та необхідність удосконалення підходів до емпіричної антибіотикотерапії.

У 5 розділі проаналізовано результати вивчення чутливості домінуючих збудників інфекційно-запальних захворювань, які характеризуються фенотиповими та генотиповими ознаками мультирезистентності до сучасних антисептичних засобів, що часто застосовуються в хірургічній стоматології – декаметоксину, хлоргексидину біглюконату та мірамістину.

Відзначено препарат – декаметоксин як такий, що має найвищу антимікробну активність щодо більшості виділених штамів *S. aureus*, коагулазонегативних стафілококів, а також *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* і *Kocuria spp.*, Щодо грамнегативних мікроорганізмів відмічено, що декаметоксин і мірамістин мають високий рівень бактеріостатичної та бактерицидної активності, який суттєво перевищує активність хлоргексидину біглюконату, особливо щодо *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* і *Klebsiella*

spp. Ці відмінності між препаратами зберігаються і для штамів, з фенотиповими ознаками множинної антибіотикорезистентності.

На чільну увагу заслуговують дослідження, присвяті аналізу генотипово мультирезистентних штамів. Авторкою охарактеризовано структуру резистомів. Порівняльний аналіз показав, що чутливість генотипово мультирезистентних грампозитивних коків до антисептиків принципово не відрізняється від фенотипово мультирезистентних штамів, Дисертантка звернула увагу на наявність різних типів кореляційних зв'язків між показниками чутливості до антисептиків та фенотиповими/генотиповими характеристиками резистентності. І водночас не доведено наявності стабільного зв'язку між кількістю генів резистентності у резистомі та чутливістю до антисептиків. Це матиме принципово важливе практичне значення для майбутнього обґрунтування вибору засобів місцевої антимікробної терапії за умов зростаючої антибіотикорезистентності.

У 6 розділі описуються дані щодо комплексного вивчення чутливості домінуючих мультирезистентних збудників інфекційно-запальних захворювань до місцевих анестетиків, а також наведена оцінка їх комбінованої взаємодії з антисептичними засобами. Проведено порівняльний аналіз антибактеріальної активності лідокаїну, артикаїну та мепівакаїну щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів із фенотиповими ознаками мультирезистентності.

Показано що артикаїн проявляв найвищу протибактеріальну активність щодо більшості коків, зокрема коагулзопозитивних *S. aureus* і коагулазонегативних стафілококів, тоді як *Enterococcus* spp. і *Kocuria* spp. мали нижчий рівень чутливості. Але у той час відмічено, що лідокаїн мав дещо вищу активність проти грамнегативних *Acinetobacter* spp. і *Klebsiella* spp.

Авторка проаналізувала поєднане застосування місцевих анестетиків з антисептичними засобами, наприклад, хлоргексидином біглюконатом, декаметоксином і мірамістином. Було доведено що зазначені комбінації у більшості випадків призводять до зниження МІК антисептиків і характеризуються переважно адитивною антимікробною дією, особливо щодо грампозитивних коків. Водночас стосовно грамнегативних бактерій такий ефект

є варіабельним — від адитивного до індиферентного, залежно від виду бактерії та препарату.

Розділ також містить результати оцінки індексів фракційної інгібуючої концентрації, що дозволило об'єктивіше характеризувати характер взаємодії антисептиків і місцевих анестетиків. Показано, що переважна більшість ефективних комбінацій місцевих анестетиків з декаметоксином характеризується адитивною дією, що свідчить про вивчення доцільності їх комбінованого застосування при інфекціях, зумовлених мультирезистентною флорою.

Розділ 7 має узагальнювальний характер, логічно об'єднуючи попередньо отримані результати досліджень із спробою обґрунтування реальної стратегії боротьби з антибіотик резистентними збудниками інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки. У ньому зроблено вдалу спробу систематизувати основні методичні напрямки оптимізації сучасних лікувально-профілактичних заходів з урахуванням сьогоденних підходів ВООЗ та принципів класифікації AWaRe. Особливу увагу приділено місцевому контролю інфекції як базовому етапу терапії, що включає використання найефективніших антисептичних засобів, дозволяючи знизити мікробне навантаження та мінімізувати потребу в системній антибіотикотерапії.

Важливим елементом розділу є доведення ролі місцевих анестетиків не лише як засобів знеболення, але й як факторів з можливою антимікробною та потенціуючою дією щодо антисептиків, що суттєво розширює уявлення про їх клінічну значущість у хірургічній стоматології.

Окремо узагальнено принципи раціональної антибіотикотерапії та застосування антисептиків, пропонуючи використовувати їх за спаданням їхньої протимікробної активності з акцентом на різні групи ризику, що цілком відповідає сучасним міжнародним стратегіям стримування антибіотикорезистентності.

У цьому розділі дисертантка пропонує комплексну інтегровану модель ведення хворих із відповідними захворюваннями, яка поєднує хірургічні, мікробіологічні та фармакологічні підходи та має виражене практичне значення для оптимізації клінічних протоколів.

Останній розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» носить концептуально-інтегративний характер і завершує дисертаційну роботу, порівнюючи отримані експериментальні результати з даними сучасної наукової літератури, що дозволило підтвердити їх узгодженість із загальносвітовими тенденціями та водночас виявити низку нових, раніше не описаних закономірностей у структурі мікробіоценозів і профілях резистентності.

Отримані результати інтерпретуються з позицій сучасних уявлень про молекулярні механізми антибіотикорезистентності, зокрема рол генів резистентності, мобільних генетичних елементів та їхнього впливу на фенотипові властивості збудників.

На основі узагальнення експериментальних даних та їх зіставлення з сучасними науковими підходами сформовано цілісну мікробіологічно обґрунтовану стратегію профілактики та лікування інфекційно-запальних процесів м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки. Запропонована стратегія інтегрує принципи локального контролю інфекції, раціональної антибіотикотерапії та оптимізації супровідної терапії, що дозволяє підвищити ефективність лікування та знизити селекційний тиск, сприяючи стримуванню поширення антимікробної стійкості. Авторка вважає, що розроблені підходи узгоджуються із сучасними міжнародними рекомендаціями щодо протидії антимікробній резистентності, зокрема принципами ВООЗ та підходами класифікації AWaRe. Це забезпечує відповідність запропонованої стратегії актуальним вимогам доказової медицини та глобальних програм раціонального використання антимікробних препаратів, а також підкреслює її практичну значущість для впровадження у клінічну практику.

На основі узагальнення експериментальних даних та їх зіставлення з сучасними науковими підходами сформовано цілісну мікробіологічно обґрунтовану стратегію профілактики та лікування інфекційно-запальних процесів м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки. Запропонована стратегія інтегрує принципи локального контролю інфекції, раціональної антибіотикотерапії та оптимізації супровідної терапії, що дозволяє підвищити ефективність лікування та знизити селекційний тиск, сприяючи стримуванню поширення антимікробної резистентності.

Авторкою запропоновано інтегрований підхід до стримування антимікробної резистентності, який базується на поєднанні декількох основних напрямків: 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; поетапну антибіотикотерапію згідно до класифікації AWaRe; мікробіологічний моніторинг та корекцію лікування за результатами неодноразового визначення чутливості.

Оцінка висновків та практичних рекомендацій дисертаційної роботи.

Все вищезазначене дозволило дисертантці Марії Фустовій якісно сформулювати 10 висновків, які повністю відображають усі етапи проведеної роботи. Між завданнями дослідження і висновками принципових розходжень немає. Практичні рекомендації є доцільними та дозволяють використовувати основні здобутки дисертації у клінічній практиці хірургів-стоматологів при лікуванні інфекційно-запальних захворювань. Висновки та практичні й рекомендації сформульовані грамотно та відображають результати дисертаційного дослідження.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Дисертаційна робота Марії Фаустової є самостійним оригінальним дослідженням.

При вивченні тексту роботи, та аналізу наукових публікацій ознак академічного плагіату та порушення академічної доброчесності не було виявлено.

Усі посилання на роботи інших авторів у тексті дисертації оформленні правильним чином і наведені у переліку використаних літературних джерел.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці. Основні наукові розробки дисертації впроваджені у роботу різних лікувально-профілактичних закладів України. Матеріали повинні бути ширше оприлюднені на різноманітних науково-практичних форумах, включено до програм циклів з післядипломної освіти лікарів-стоматологів, що дозволило б практичним лікарям ознайомитися з результатами роботи та впровадити в свою діяльність,

в навчальні програми профільних кафедр вищих медичних навчальних закладів. Матеріали досліджень повинні бути поширені на інші регіони України.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. Дисертаційна робота написана українською літературною мовою. У роботі зустрічаються деякі стилістичні друкарські помилки, але це не знижує вагомості цінності даної роботи. Принципових зауважень до роботи немає, але можна відмітити:

в роботі такого рангу не слід було в таблиці.2.2 давати характеристику стандартних поживних середовищ;

представляти рис. 2.2 із схематичним зображенням техніки штрихового розведення;

детально описувати реалізацію методу Кірі – Бауера;

описуючи антибіотикорезистентність *Streptococcus* spp. слід вказати, яких видів збудників це стосується;

у таблицях 7.3 – 7.7 назви антибіотиків краще було представляти вертикально.

Зазначені зауваження не мають принципового характеру, не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи та не зменшують її науково-практичної цінності, але в порядку дискусії, бажано одержати відповіді дисертантки на такі запитання:

1. Чому штами *Staphylococcus* spp. та *Enterococcus* spp. частіше є збудниками інфекцій при формуванні флегмон, ніж абсцесів.

2. Який механізм синергічної дії антисептиків з місцевими анестетиками.

3. Чому серед генотипово мультрезистентних штамів лише чутливість *Enterococcus* spp. до декаметоксину і хлоргексидину проявляла обернену залежність до складу їх резистомів.

4. Як можна інтерпретувати відсутність кореляції між кількістю генів антибіотикорезистентності та чутливістю до антисептиків у більшості досліджених мультрезистентних збудників, і чи відповідають такі результати сучасним уявленням про незалежність механізмів антибіотикорезистентності та стійкості до антисептичних засобів?

Висновок. Дисертаційна робота Марії Фаустової тему «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних

захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників» є самостійною завершеною науковою працею, яка вирішує важливу науково-практичну проблему 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 є самостійною і завершеною науковою працею, За актуальністю, обсягом та змістом проведених досліджень, достовірністю та науковою новизною отриманих результатів, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичною та практичною значущістю повністю відповідає вимогам п. 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. № 1197 (зі змінами та доповненнями згідно з Постановами КМ № 502 від 19.05.2023, № 507 від 03.05.2024, № 928 від 30.07.2025), а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія.

Офіційний опонент

професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології
Тернопільського національного медичного університету
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України

доктор медичних наук, професор

Сергій Климчук

Особистий підпис

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

