

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, національного консультанта з проведення навчання з адміністрування антимікробних препаратів в Україні Бюро ВООЗ в Україні

Вячеслава Кондратюка

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

Обґрунтування вибору теми дослідження. Інфекційно-запальні захворювання м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки залишаються однією з найбільш актуальних проблем сучасної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Висока поширеність одонтогенних флегмон, абсцесів, періоститів та інших гнійно-запальних процесів зумовлює значне медичне і соціальне значення цієї патології. Особливу небезпеку становить швидке поширення інфекції в анатомічних просторах щелепно-лицевої ділянки, що може призводити до тяжких ускладнень, включаючи сепсис, медіастиніт, тромбоз венозних синусів та інші загрозливі для життя стани.

У сучасних умовах однією з ключових проблем лікування інфекційно-запальних процесів є стрімке зростання антибіотикорезистентності мікроорганізмів. Неконтрольоване та нераціональне застосування антибактеріальних препаратів сприяло формуванню резистентних штамів бактерій, що значно ускладнює вибір ефективної емпіричної терапії. Збудники інфекцій щелепно-лицевої ділянки характеризуються значною мікробіологічною варіабельністю та часто представлені асоціаціями аеробних і анаеробних мікроорганізмів, серед яких дедалі частіше виявляються мультирезистентні штами.

Актуальність дослідження також зумовлена необхідністю вдосконалення існуючих підходів до профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки на основі

сучасних мікробіологічних даних. Вивчення спектра збудників, їх антибіотикочутливості та механізмів резистентності дозволить обґрунтувати оптимальні стратегії антибактеріальної терапії, підвищити ефективність лікування та знизити ризик розвитку ускладнень.

Крім того, проблема антибіотикорезистентності має глобальний характер і визначена Всесвітньою організацією охорони здоров'я як одна з основних загроз громадському здоров'ю. У зв'язку з цим особливого значення набуває розробка науково обґрунтованих підходів до раціонального використання антибіотиків у клінічній практиці стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

Отже, дослідження мікробіологічного обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності є своєчасним, актуальним і має важливе теоретичне та практичне значення для підвищення ефективності медичної допомоги пацієнтам із даною патологією, а дисертаційна робота відповідає пріоритетним напрямам сучасної мікробіологічної науки та практичної охорони здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота М.О. Фаустової виконана в рамках 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.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, отриманих результатів, висновків та рекомендацій. Достовірність і наукова

обґрунтованість положень, наведених у дисертаційній роботі, забезпечуються системним підходом до організації дослідження, достатнім обсягом клінічного та мікробіологічного матеріалу, застосуванням сучасних валідованих методик та коректною статистичною обробкою отриманих даних.

Дослідження проводилося у два етапи та охоплювало 425 пацієнтів із інфекційно-запальними ураженнями м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки, що дозволило сформувати репрезентативну вибірку та підвищити надійність результатів. Клінічні групи формували відповідно до визначених критеріїв включення та виключення згідно з класифікацією МКХ-10, що забезпечувало однорідність груп і зменшувало ризик систематичних похибок.

Відбір клінічного матеріалу здійснювали у стандартизованих асептичних умовах із дотриманням вимог щодо транспортування та зберігання біологічних зразків. Мікробіологічні дослідження включали використання як традиційних, так і сучасних методів: виділення чистих культур клінічних ізолятів, визначення рівня мікробного обсіменіння (КУО/мл), а також видової ідентифікації мікроорганізмів із застосуванням автоматизованої системи Vitek 2 Compact та стандартизованих тест-систем.

Оцінку чутливості клінічних штамів до антибактеріальних препаратів проводили диско-дифузійним методом відповідно до рекомендацій EUCAST. Чутливість до антисептиків і місцевих анестетиків визначали методом серійних мікророзведень згідно зі стандартом ISO 20776-1 із встановленням мінімальних інгібуючих та бактерицидних концентрацій. Для забезпечення внутрішнього контролю якості використовували еталонні бактеріальні штами.

Високий рівень достовірності результатів підтверджувався також поєднанням фенотипових і генотипових методів оцінки антибіотикорезистентності. Застосування технології повногеномного секвенування (NGS) дало змогу проаналізувати резистоми клінічних ізолятів та ідентифікувати ключові гени антибіотикорезистентності. Усі етапи дослідження виконувалися у стандартизованих умовах із використанням достатньої кількості зразків, що забезпечило відтворюваність та валідність отриманих результатів.

Статистичний аналіз проводили із використанням сучасних методів описової та аналітичної статистики. Для оцінки результатів застосовували t-критерій Стюдента, дисперсійний аналіз ANOVA, Z-критерій, кореляційний аналіз Пірсона та Спірмена, а також обчислювали 95 % довірчі інтервали. Використання ліцензійних програмних пакетів SPSS і GraphPad Prism забезпечило точність математичних розрахунків та об'єктивність інтерпретації даних.

Отримані результати характеризуються логічною послідовністю, статистичною значущістю та узгоджуються із сучасними науковими

уявленнями щодо мікробіоти інфекційно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки та проблем антибіотикорезистентності. Висновки дисертаційної роботи відповідають поставленій меті й завданням дослідження, базуються на власних результатах автора та логічно впливають із проведеного аналізу.

Практичні рекомендації, запропоновані у роботі, мають належне наукове обґрунтування, ґрунтуються на клінічних та експериментальних даних і можуть бути використані у професійній діяльності лікарів-стоматологів, щелепно-лицевих хірургів та клінічних мікробіологів для підвищення ефективності профілактики й лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах зростання антибіотикорезистентності мікроорганізмів.

Наукова новизна отриманих результатів. Наукова новизна отриманих результатів

У дисертаційній роботі вперше реалізовано комплексний мікробіологічний підхід до дослідження інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки, який поєднує фенотипову та генотипову оцінку антибіотикорезистентності клінічних ізолятів.

Уперше на основі п'ятирічного моніторингу встановлено сучасну структуру мікробіоти інфекційно-запальних процесів м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки та визначено особливості її якісного і кількісного складу залежно від походження патологічного процесу. Доведено, що при одонтогенних інфекціях достовірно частіше виявляються *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Kocuria* spp. та *Sphingomonas* spp., тоді як неферментуючі грамнегативні бактерії є характерними виключно для неодонтогенних процесів. Вперше встановлено статистично значущі відмінності між мікробіотою флегмон і абсцесів щелепно-лицевої ділянки, а також доведено вищий рівень мікробного навантаження при одонтогенному генезі інфекції.

Отримано нові дані щодо динаміки антибіотикочутливості збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки за останні п'ять років, що дало змогу вперше провести ретроспективний аналіз змін фенотипових профілів антибіотикорезистентності в умовах щелепно-лицевої патології. Уперше ідентифіковано та систематизовано основні фенотипові резистотипи клінічних ізолятів *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *Acinetobacter* spp., CONS, *Streptococcus* spp., *Kocuria* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. та *Sphingomonas* spp., що персистують у вогнищах інфекції.

На підставі математичного моделювання вперше здійснено прогнозування тенденцій розвитку антибіотикорезистентності серед провідних збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лищевої ділянки. Встановлено ймовірне зростання рівня резистентності *S. aureus*, *Enterococcus* spp. та *Streptococcus* spp. упродовж наступних п'яти років, що має важливе прогностичне значення для оптимізації емпіричної антибіотикотерапії.

У роботі вперше охарактеризовано резистоми домінуючих збудників інфекційно-запальних процесів щелепно-лищевої ділянки із застосуванням методів повногеномного секвенування. Визначено ключові гени антибіотикорезистентності у представників родів *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* та *Klebsiella*, що дозволило поглибити уявлення про молекулярні механізми формування множинної резистентності.

Вперше проведено порівняльну оцінку чутливості фенотипово та генотипово мультирезистентних штамів до сучасних антисептичних засобів. Доведено, що декаметоксин проявляє найвищу антимікробну активність порівняно з хлоргексидином біглюконатом та мірамістином щодо більшості досліджуваних мультирезистентних штамів. Уперше встановлено відсутність достовірного зв'язку між кількістю генів антибіотикорезистентності та рівнем чутливості до антисептиків у генотипово мультирезистентних штамів *S. aureus*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. та *Klebsiella* spp., що свідчить про незалежність механізмів антибіотикорезистентності та антисептикорезистентності. Водночас вперше доведено наявність кореляційного зв'язку між фенотиповими проявами мультирезистентності та чутливістю до антисептичних препаратів.

Суттєво доповнено наукові дані щодо антимікробних властивостей місцевих анестетиків. Уперше досліджено чутливість мультирезистентних клінічних ізолятів до артикаїну, лідокаїну та мепівакаїну. Встановлено, що артикаїн має найвищу активність щодо грампозитивних збудників, тоді як лідокаїн є найбільш ефективним стосовно грамнегативних бактерій. Вперше досліджено комбіновану дію місцевих анестетиків та антисептиків і доведено наявність адитивного протимікробного ефекту більшості таких комбінацій, особливо за участю декаметоксину та артикаїну.

На основі отриманих результатів уперше розроблено мікробіологічно обґрунтовану стратегію профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах поширення антибіотикорезистентності. Запропоновано раціональний алгоритм застосування антисептичних засобів для місцевої терапії за рівнем їх антимікробної ефективності (декаметоксин → мірамістин → хлоргексидин), а також визначено оптимальну послідовність використання місцевих анестетиків залежно від типу збудника.

Уперше сформовано сучасні кумулятивні антибіотикограми та запропоновано стратифікований підхід до емпіричної антибіотикотерапії інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки відповідно до класифікації AWaRe. Отримані результати створюють наукове підґрунтя для вдосконалення клінічних протоколів профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах зростання антибіотикорезистентності збудників.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених мікробіологічних досліджень стали підґрунтям для наукового обґрунтування сучасної стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах поширення антибіотикорезистентності збудників. Запропонований підхід може бути використаний при розробці та впровадженні нових лікувально-профілактичних технологій у практику щелепно-лицевої хірургії.

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 Полтавським державним медичним університетом та Комунальним підприємством «Полтавський обласний центр стоматології стоматологічна клінічна поліклініка» Полтавської обласної ради (договір №13 від 02.01.2023; договір №14 від 02.01.2023; договір №29 від 02.01.2023).

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

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

Повнота викладу матеріалів дисертаційної роботи у публікаціях. Основні матеріали та 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. Опубліковані праці повністю відповідають темі дисертації, відображають зміст проведених досліджень і підтверджують особистий внесок авторки у вирішення поставлених наукових завдань. Обсяг та зміст наукових публікацій є достатніми для апробації результатів дисертаційної роботи та свідчать про належний рівень висвітлення її основних положень у науковому просторі.

Оцінка змісту роботи та оформлення. Дисертаційна робота викладена на 368 сторінках друкованого тексту, при цьому основний зміст займає 315 сторінок. Структурно робота складається з анотації, вступу, огляду наукової літератури, розділу, присвяченого матеріалам та методам дослідження, семи розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій. Перелік використаних джерел містить 472 найменування, з яких 422 джерела наведено латиницею та 50 — кирилицею. Робота ілюстрована 73 рисунками, містить 31 таблицю та доповнена додатками. Дисертацію написано за класичною схемою, літературною українською мовою. Всі розділи дисертації викладено чітко із дотриманням структури роботи відповідно до дизайну дослідження.

У «Вступі» використана загальноприйнята схема оформлення: стисло викладена актуальність теми дисертаційної роботи, об'єкт та предмет дослідження, сформульовані мета і задачі дослідження, представлено загальну характеристику роботи.

Перший розділ дисертації виконано в достатньому обсязі (28 сторінок друкованого тексту, що складає 8% від загального обсягу роботи). У розділі представлено аналіз сучасних вітчизняних і зарубіжних наукових джерел, присвячених проблемі інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки, їх етіології, особливостям мікробіоти, механізмам формування антибіотикорезистентності та сучасним підходам до профілактики й лікування.

У розділі узагальнено дані щодо основних збудників одонтогенних і неодонтогенних інфекцій, ролі умовно-патогенних та мультирезистентних мікроорганізмів у розвитку гнійно-запальних процесів, а також висвітлено сучасні уявлення про молекулярні механізми антибіотикорезистентності

бактерій. Значну увагу приділено проблемі поширення мультирезистентних штамів у стоматологічній практиці та її впливу на ефективність лікування. Також проаналізовано сучасні дані щодо застосування антисептичних засобів у стоматології, їх антимікробної активності та ефективності в умовах антибіотикорезистентності збудників.

Огляд наукової літератури побудований послідовно та структуровано, охоплює основні сучасні джерела за тематикою дослідження й достатньою мірою висвітлює сучасний стан проблеми. Представлений аналіз літературних даних переконливо обґрунтовує актуальність обраної теми, дає можливість визначити дискусійні та недостатньо вивчені питання, що підтверджує наукову та практичну доцільність виконання дисертаційної роботи. Розділ доповнений інформативними авторськими ілюстраціями, які сприяють кращому узагальненню та сприйняттю наведеного матеріалу. Принципових зауважень до першого розділу немає.

У розділі 2 *«Матеріали та методи дослідження»* детально представлено дизайн, організацію та методологію дисертаційного дослідження, присвяченого мікробіологічному обґрунтуванню стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників. Дослідження виконано відповідно до чинних біоетичних вимог та схвалено Комітетом з біоетики.

Авторкою чітко описано етапи проведення дослідження, критерії формування клінічних груп, характеристику обстежених пацієнтів та методи забору біологічного матеріалу. У роботі взяли участь 425 пацієнтів з одонтогенними та неодонтогенними інфекційно-запальними захворюваннями м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки, що забезпечує достатню репрезентативність вибірки та достовірність отриманих результатів.

У розділі детально описано сучасні та класичні підходи, використані для виділення, ідентифікації та вивчення біологічних характеристик клінічних ізолятів, зокрема мікробіологічні, бактеріологічні та молекулярно-генетичні методи дослідження. Видову ідентифікацію мікроорганізмів проводили із застосуванням автоматизованих систем та стандартизованих тест-наборів, а оцінку чутливості до антибактеріальних препаратів здійснювали відповідно до міжнародних стандартів EUCAST. Особливу наукову цінність становить використання технології повногеномного секвенування (NGS), що дало

можливість дослідити генетичні механізми формування антибіотикорезистентності.

Особливий акцент у роботі зроблено на дослідженні чутливості мультирезистентних мікроорганізмів до антисептичних препаратів і місцевих анестетиків, а також на вивченні їхньої комбінованої антимікробної ефективності. Використані методичні підходи є актуальними, стандартизованими та повною мірою відповідають поставленим меті й завданням дослідження.

Статистичний аналіз отриманих результатів виконано із застосуванням сучасного ліцензійного програмного забезпечення та адекватних методів математичної обробки даних, що забезпечує надійність, достовірність і об'єктивність представлених результатів. Загалом розділ характеризується логічною структурою, послідовністю викладення матеріалу та свідчить про високий науково-методичний рівень проведеного дослідження. Обраний комплекс методів є достатнім для реалізації поставлених завдань і досягнення мети дисертаційної роботи.

У *третьому розділі* дисертаційної роботи представлено результати власних досліджень щодо якісного та кількісного складу мікробіоти вогнищ інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки, а також визначено спектр домінуючих збудників при одонтогенних і неодонтогенних флегмонах та абсцесах.

Авторкою встановлено, що мікробіота досліджуваних інфекційних процесів є полімікробною та представлена переважно умовно-патогенними й патогенними грампозитивними коками родів *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* та *Kocuria*, а також неферментуючими грамнегативними бактеріями. Показано, що саме грампозитивні коки становлять домінуючу групу збудників у більшості випадків інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки. У розділі детально проаналізовано відмінності етіологічної структури залежно від походження інфекційного процесу.

Важливим результатом дослідження є встановлення особливостей мікробного навантаження у вогнищі інфекції, яке було достовірно вищим при одонтогенних ураженнях у порівнянні з неодонтогенними, що свідчить про більш інтенсивний мікробний процес у цій групі пацієнтів.

Загалом розділ характеризується логічною структурованістю, чіткою систематизацією отриманих даних та науковою обґрунтованістю результатів, що дозволяє поглибити уявлення про етіологічні особливості інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки.

Матеріали розділу висвітлені у 7 наукових публікаціях.

У четвертому розділі дисертаційної роботи представлено результати дослідження антибіотикочутливості домінуючих збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки, а також здійснено оцінку сучасного стану та прогнозу розвитку антибіотикорезистентності.

Авторкою детально проаналізовано спектр резистентності основних клінічно значущих мікроорганізмів. Встановлено високий рівень антибіотикорезистентності у *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативних стафілококів, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Kocuria spp.*, а також грамнегативних бактерій (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Sphingomonas spp.*). Виявлено множинний характер резистентності збудників із залученням різних груп антибактеріальних препаратів, зокрема β-лактамів, фторхінолонів, аміноглікозидів, макролідів та інших.

На основі аналізу профілів антибіотикочутливості визначено основні фенотипові резистотипи для кожного виду мікроорганізмів, що дозволило систематизувати варіанти їх стійкості та охарактеризувати особливості циркуляції мультирезистентних штамів у вогнищах інфекції. Найбільш виражена резистентність характерна для грамнегативних неферментуючих бактерій та окремих представників *Enterococcus spp.* і *Staphylococcus spp.*

Важливим науковим результатом розділу є проведення математичного моделювання та прогнозування тенденцій розвитку антибіотикорезистентності. Встановлено імовірне подальше зростання частки резистентних штамів *S. aureus*, *Enterococcus spp.* та *Streptococcus spp.* упродовж найближчих років, що підкреслює актуальність проблеми та необхідність удосконалення підходів до емпіричної антибіотикотерапії.

Загалом розділ характеризується високим рівнем наукової обґрунтованості, системністю викладу матеріалу та має важливе практичне значення для розуміння сучасних тенденцій антибіотикорезистентності у щелепно-лицевій хірургії.

Матеріали розділу висвітлені у 10 власних наукових публікаціях авторки.

Розділ 5 присвячений поглибленому дослідженню чутливості домінуючих збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки, що характеризуються фенотиповими та генотиповими ознаками мультирезистентності, до широковживаних антисептичних засобів, які застосовуються в хірургічній стоматології. У розділі проведено комплексне порівняння антимікробної активності декаметоксину, хлоргексидину біглюконату та мірамістину щодо основних клінічно значущих груп грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Встановлено, що декаметоксин має найвищу антимікробну активність щодо більшості досліджених грампозитивних коків (*S. aureus*, коагулазонегативних стафілококів, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. та *Kocuria* spp.), що підтверджується достовірно нижчими значеннями мінімальних інгібуючих і бактерицидних концентрацій у порівнянні з іншими антисептиками. Для грамнегативних мікроорганізмів показано, що декаметоксин і мірамістин демонструють подібний рівень бактериостатичної та бактерицидної дії, який суттєво перевищує відповідні показники хлоргексидину біглюконату, особливо щодо *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. та *Klebsiella* spp. При цьому відмінності між препаратами зберігаються і для штамів, що характеризуються фенотиповими ознаками множинної антибіотикорезистентності.

Важливу частину дослідження становив аналіз генотипово мультирезистентних штамів, для яких за допомогою молекулярно-генетичних методів було проведено характеристику структури резистомів. У результаті порівняльного аналізу встановлено, що рівень чутливості генотипово мультирезистентних грампозитивних коків до досліджуваних антисептичних засобів суттєво не відрізнявся від показників фенотипово мультирезистентних ізолятів. Водночас серед окремих грамнегативних мікроорганізмів виявлено певні особливості щодо значень мінімальних інгібуючих та мінімальних бактерицидних концентрацій залежно від механізмів резистентності. Особливої уваги заслуговує декаметоксин, який продемонстрував стабільно виражену антимікробну активність у всіх досліджуваних групах патогенів, що свідчить про його широкий та універсальний спектр дії.

Важливим результатом розділу є встановлення кореляційних зв'язків між показниками чутливості до антисептиків та фенотиповими/генотиповими характеристиками резистентності. Показано, що для грампозитивних коків існує достовірний тісний зв'язок між рівнем резистентності та значеннями МІК і МБцК, тоді як для більшості грамнегативних бактерій залежність є варіабельною. Водночас не виявлено стабільного зв'язку між кількістю генів резистентності у резистомі та чутливістю до антисептиків.

Отримані результати розширюють уявлення про антисептичну активність препаратів щодо мультирезистентних мікроорганізмів та мають важливе практичне значення для обґрунтування вибору засобів місцевої антимікробної терапії в умовах зростаючої антибіотикорезистентності.

Загалом розділ 5 гарно ілюстрований таблицями та рисунками і, не дивлячись на його значний обсяг, написаний логічно та послідовно, що не утруднює сприйняття інформації.

Результати власних досліджень, що висвітлені у даному розділі, увійшли до 20 наукових публікацій.

Розділ 6 присвячений вивченню чутливості домінуючих мультирезистентних збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки до місцевих анестетиків, а також оцінці їх комбінованої взаємодії з антисептичними засобами. У розділі наведено порівняльний аналіз антимікробної активності лідокаїну, артикаїну та мепівакаїну щодо основних груп грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів із фенотиповими ознаками мультирезистентності.

Встановлено, що артикаїн загалом демонструє найвищу антимікробну активність щодо більшості грампозитивних коків, зокрема *S. aureus*, коагулазонегативних стафілококів, стрептококів, тоді як для *Enterococcus* spp. і *Kocuria* spp. рівень чутливості є нижчим і варіабельним залежно від препарату. Для грамнегативних бактерій виявлено інший характер чутливості: лідокаїн проявляє відносно вищу активність щодо *Acinetobacter* spp. та *Klebsiella* spp.

Значну увагу в роботі приділено дослідженню ефективності комбінованого використання місцевих анестетиків разом із антисептичними препаратами, зокрема хлоргексидину біглюконатом, декаметоксином та мірамістином. Встановлено, що застосування таких комбінацій у більшості випадків супроводжується зменшенням мінімальних інгібуючих концентрацій

антисептиків та проявом переважно адитивного антимікробного ефекту, особливо щодо грампозитивних коків. Для окремих грамнегативних бактерій характер взаємодії варіював — від адитивного до індиферентного, що залежало від виду мікроорганізму та особливостей використаного препарату. Отримані дані свідчать, що більшість комбінацій місцевих анестетиків із декаметоксином демонструють адитивний ефект, що обґрунтовує перспективність їх спільного застосування при лікуванні інфекційних процесів, асоційованих із мультирезистентними мікроорганізмами.

Отримані результати розширюють уявлення про протимікробні властивості місцевих анестетиків та їх можливу роль у підсиленні антимікробної терапії, що має важливе практичне значення для оптимізації лікувальних підходів у щелепно-лицевій хірургії.

Результати власних досліджень, що висвітлені у даному розділі, увійшли до 3 наукових публікацій.

Розділ 7 має узагальнювальний і концептуальний характер та логічно завершує дисертаційну роботу, інтегруючи отримані експериментальні результати у цілісну мікробіологічно обґрунтовану стратегію ведення інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лищевої ділянки в умовах антимікробної резистентності.

У розділі систематизовано основні напрями оптимізації лікувально-профілактичних заходів із урахуванням сучасних підходів ВООЗ та принципів класифікації AWaRe. Особливу увагу приділено локальному контролю інфекції як базовому етапу терапії, що включає використання найбільш ефективних антисептичних засобів і дозволяє знизити мікробне навантаження та мінімізувати потребу в системній антибіотикотерапії.

Важливим елементом розділу є обґрунтування ролі місцевих анестетиків не лише як засобів знеболення, а й як факторів із потенційною антимікробною та потенціуючою дією щодо антисептиків, що розширює уявлення про їх клінічне значення в хірургічній стоматології.

Окремо узагальнено принципи раціональної антибіотикотерапії з акцентом на ступеневий підхід до вибору препаратів різних груп ризику (Access, Watch, Reserve), що відповідає сучасним міжнародним стратегіям стримування антибіотикорезистентності.

Загалом розділ формує комплексну інтегровану модель ведення пацієнтів з ІЗЗ м'яких тканин ЩЛД, яка поєднує хірургічні, мікробіологічні та

фармакологічні підходи та має виражене практичне значення для оптимізації клінічних протоколів.

Результати власних досліджень, що висвітлені у даному розділі, увійшли до 3 наукових публікацій

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» є підсумковою частиною дисертаційної роботи, у якій результати власних досліджень систематизовано та зіставлено із сучасними даними наукової літератури. У розділі представлено ґрунтовний аналіз сучасних наукових підходів до вивчення етіологічних чинників, патогенетичних механізмів та проблеми антимікробної резистентності при інфекційно-запальних захворюваннях м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки.

Значна увага приділена порівняльній оцінці отриманих результатів із даними інших дослідників, що дозволило підтвердити їх відповідність сучасним світовим тенденціям та водночас виявити нові особливості у структурі мікробіоти й характері антибіотикорезистентності збудників. Інтерпретація результатів проведена з урахуванням сучасних уявлень про молекулярно-генетичні механізми формування резистентності, зокрема значення генів резистентності, мобільних генетичних елементів та їхнього впливу на прояв фенотипових властивостей мікроорганізмів.

На підставі комплексного аналізу отриманих експериментальних результатів та їх співставлення із сучасними науковими концепціями розроблено цілісну мікробіологічно орієнтовану систему профілактики й лікування інфекційно-запальних уражень м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки. Запропонований підхід поєднує принципи ефективного локального контролю інфекційного процесу, раціонального застосування антибактеріальних препаратів та оптимізації супровідної терапії, що сприяє підвищенню результативності лікування та зменшенню селекційного тиску на мікроорганізми, обмежуючи поширення антибіотикорезистентності.

Показано, що запропоновані лікувально-профілактичні підходи відповідають сучасним міжнародним стратегіям боротьби з антимікробною резистентністю, зокрема рекомендаціям ВООЗ та принципам класифікації AWaRe. Це свідчить про відповідність розробленої стратегії актуальним вимогам доказової медицини та глобальним підходам до раціонального використання антимікробних засобів, а також підтверджує її практичну цінність і перспективність впровадження у клінічну практику.

Оцінка висновків та практичних рекомендацій дисертаційної роботи.

Висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи загалом виконані на високому науковому рівні та логічно відображають усі ключові результати проведеного дослідження. У висновках послідовно узагальнено дані щодо особливостей мікробіоти інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки, рівнів антибіотикорезистентності, структури фенотипових резистотипів, а також молекулярних механізмів стійкості збудників. Важливо, що отримані результати не лише описані, а й інтерпретовані з позицій їх клінічного значення, зокрема щодо ефективності антисептиків і місцевих анестетиків та їх взаємодії. Висновки базуються на значному масиві експериментальних даних і статистично підтверджених закономірностях, що забезпечує їх наукову достовірність і обґрунтованість.

Практичні рекомендації характеризуються чіткою клінічною спрямованістю та безпосереднім впливанням із результатів дослідження. Вони формують комплексний підхід до ведення пацієнтів із інфекційно-запальними процесами, включаючи мікробіологічний супровід, раціональне використання антисептиків, місцевих анестетиків і антибіотиків відповідно до сучасної класифікації AWaRe та принципів антимікробної стюардшип-політики. Позитивною рисою є інтеграція лабораторних даних у клінічні алгоритми, що підвищує практичну значущість роботи та її потенціал для впровадження у клінічну практику.

Загалом, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження є науково-обґрунтованими, достовірними та клінічно значущими.

Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності.

Дисертаційна робота Марії Фаустової є самостійним оригінальним дослідженням і не містить ознак академічного плагіату, фабрикацій, фальсифікацій та інших порушень академічної доброчесності. У результаті перевірки тексту рукопису дисертації за допомогою Інтернет-сервісу «StrikePlagiarism» на основі відкритих інтернет-ресурсів академічного плагіату не виявлено, підсумкова оригінальність тексту становить 94,9% (Довідка про результати перевірки на академічний плагіат рукопису дисертації та оригінальний звіт від 15.04.2026 р., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України). У переліку публікацій, опублікованих за темою дослідження здобувачкою наукового ступеня у

співавторстві, наведено детальну інформацію щодо внеску кожного співавтора у роботу. Усі посилання на роботи інших авторів у тексті дисертації оформленні правильним чином і наведені у переліку використаних літературних джерел.

Зауваження і рекомендації. Водночас із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи були виявлені ряд орфографічних, пунктуаційних та стилістичних неточностей та виникло ряд зауважень щодо змісту та оформлення. Зокрема, висновок до розділу 5 подано надто розгорнуто, з надмірною деталізацією, що частково знижує його узагальнювальну функцію; у розділі 4 деякі рисунки, які ілюструють прогнозування розвитку антибіотикорезистентності, містять дрібний шрифт, що певною мірою ускладнює їх сприйняття. Водночас слід зазначити, що це знімки екранів результатів програмної обробки даних, тому можливості їх додаткового графічного вдосконалення є обмеженими. Загалом зауваження не мають принципового характеру, що могло би вплинути на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи та зменшити її науково-практичну цінність.

Під час ознайомлення з роботою до дисертантки виникли такі запитання, на які бажано отримати відповідь у процесі наукової дискусії:

1. Чи виявили ви в результаті дослідження яке саме комбіноване використання антисептиків та місцевих анестетиків демонструє найвищий протимікробний ефект щодо домінуючих збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки? Якщо так, то яким чином це можна пояснити.

2. Чи співвідносили ви генотипові та фенотипові ознаки резистентності збудників з множинною стійкістю до антибіотиків? На скільки вони співпадали?

3. За результатами ваших досліджень рівень резистентності ізолятів *S. aureus* до кліндаміцину не перевищував 40%, що значно нижче, порівняно із загальними світовими тенденціями. З чим, на вашу думку, це пов'язано?

4. За рекомендаціями ВООЗ (класифікація AWaRe) амоксицилін є антибіотиком першої лінії для антибактеріального лікування інфекцій ротової порожнини; яке місце має амоксицилін у лікуванні цих інфекцій в Україні за даними локальних досліджень, з урахуванням клінічної ефективності та рівнів антибіотикорезистентності?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам, що пред'являють до наукового ступеня доктора наук.

Дисертаційна робота Марії Олексіївни Фаустової «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лищевої 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 тканин щелепно-лищевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників шляхом мікробіологічного обґрунтування нової стратегії застосування протимікробних засобів. За актуальністю, обсягом та змістом проведених досліджень, достовірністю та науковою новизною отриманих результатів, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, висвітленню результатів роботи у періодичних наукових виданнях, структурою та оформленням дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук Фаустової Марії Олексіївни «Мікробіологічне обґрунтування стратегії профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лищевої ділянки в умовах антибіотикорезистентності збудників» 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 присудження ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія.

Офіційний опонент
національний консультант з проведення навчання
з адміністрування антимікробних препаратів в Україні
Бюро ВООЗ в Україні
доктор медичних наук

Вячеслав КОНДРАТЮК