

## ВІДГУК

### на дисертаційну роботу

Фаустової Марії Олексіївни

«Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за спеціальністю 03.00.07-мікробіологія

Однією з найбільш високо технологічних галузей медицини, яка стрімко розвивається в Україні на основі впровадження найновіших досягнень в багатьох галузях, є сучасна стоматологія, зокрема, протезування із застосуванням імплантів. Хоча, як вказано у вступі дисертаційної роботи, запальні ускладнення після проведення хірургічного етапу дентальної імплантації не перевищують 5%, проте це стосується лише осіб, які не мають протипоказів через стан ясен чи імунологічні проблеми. Суспільний запит на вказаний тип протезування зростає, і важливим питанням є звуження протипоказів до використання імплантів. Необхідним аспектом вдалої імплантації є подолання небажаної активності симбіонтної мікробіоти ротової порожнини. Дисертаційна робота Фаустової присвячена актуальному питанню попередження інфекційно-запальних ускладнень при імплантації зубів, оскільки розвиток патологічних змін з боку тканин, що оточують імплантат, значно знижують ефективність протезування, нерідко є причиною повторних імплантологічних маніпуляцій. Причому важливим питанням є вибір вдалих протимікробних препаратів, активних відносно потенційних збудників перидонтитів та періімплантитів, які нерідко є резистентними до основних груп протимікробних хіміотерапевтичних препаратів.

У роботі проведено порівняльне вивчення протимікробної активності декількох препаратів групи декаметоксину (ДКС) декасану та горо стену.

Важливість піднятої у роботі проблеми, запропонований і реалізований шлях її вирішення лежить в основі **актуальності** дисертаційної роботи Фаустової М.О., є цікавою в науковому сенсі і особливо важливою для стоматологічної практики.

Для досягнення мети дисертаційної роботи - підвищення ефективності профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації шляхом мікробіологічного обґрунтування застосування антисептичних препаратів - автор визначила вирішення відповідних завдань. Було поставлено завдання вивчити етіологічну структуру видового та кількісного складу мікробіоти, яка колонізує ділянку дентальної імплантації у пацієнтів з

відповідними ускладненнями, вивчити біологічні властивості її основних представників, дослідити вплив досліджуваних препаратів на адгезивні властивості мікробних чинників, на їх планктонну та біоплівкову форми, а також визначити ефективність ДКС та горостену для профілактики та лікування ускладнень одонтоімплантації.

Дисертація Фаустової М.О. викладена на 206 сторінках комп'ютерного набору і складається із анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних посилань, що налічує 266 джерел літератури, з яких 168 - вітчизняних та 98 - зарубіжних авторів. Робота проілюстрована 40 рисунками та 21 таблицею.

У вступі, відповідно до вимог ДАК, відображені актуальність теми, мета та завдання дослідження, об'єкт, предмет та методи вивчення, наукова новизна і практична цінність роботи, її апробація, особистий внесок автора і результати впровадження.

В огляді літератури, який структуровано у 2 розділи, детально проаналізовано за останніми даними медичної науки сучасні уявлення про етіологію інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації та проблеми, пов'язані з їх попередженням та профілактикою. Охарактеризовано типи ускладнень одонтоімплантації – до функціонування імплантату та вторинні. Вказано на причини ускладнень та роль мікроорганізмів як вирішального фактора у розвитку інфекційно-запальних процесів ділянки імплантації. За даними літератури близько 53% штамів *Prevotella spp.* резистентні до метронідазолу та 22% - до кліндаміцину. Причому бактерії у складі біоплівки є більш стійкими до антибіотиків, ніж планктонні форми. За даними закордонних фахівців у галузі одонтоімплантології слід застосувати при лікуванні періімплантатного мукозиту (ПіМ) хлоргексидин, місцево – тетрациклін або при системному лікуванні амоксицилін та метронідазол. Дисертантом приведено основні групи антимікробних засобів, які застосовують у стоматології з аналізом їх механізму дії та ефективності. Детально автор зупинилася на характеристиці четвертинних амонієвих сполук, які як антисептичні засоби виявляють протимікробну активність широкого спектру. Поступаючись якоюсь мірою рівнем активності на біоплівкові форми умовно-патогенних мікроорганізмів у порівнянні з традиційними антисептиками на кшталт хлоргексидину чи перекису водню, ДКМ виявляє стимулюючу дію на фагоцитарні клітини, нейтралізує антилізоцимну та протиглобулінову активність мікроорганізмів, сприяє елімінації з них плазмід, що є дуже важливими перевагами вказаного антисептика, вказує на його перспективність для застосування у стоматологічній практиці.

У розділі «Матеріали і методи» вказано обсяг проведених досліджень, обґрунтовано доцільність використання та опис основних методів та методик наукових досліджень необхідних для вирішення завдань, поставлених у

дисертації. Автором подано характеристику об'єктів дослідження – декаметоксину, декасану, горостену та препаратів порівняння, приведено перелік референтних та клінічних штамів досліджуваних культур мікроорганізмів. Виділення та ідентифікацію мікроорганізмів проводили згідно загально прийнятих методів і інструктивних матеріалів. За стандартною методикою проводили і визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Для дослідження адгезивних властивостей патогенів автор використала універсальну модель – еритроцити I (0) групи крові людини. З відомих методик визначення здатності мікроорганізмів до плівкоутворення дисертантом було обрано спектрофотометричний метод за G.D.Christensen. Детально подано опис методик визначення лізоцимної активності ротової рідини та бактерицидної активності нейтрофілів периферичної крові пацієнтів. Необхідним аспектом дисертаційних досліджень було встановлення стоматологічного статусу, яке включало ряд показників, описаних у розділі.

У розділі 3 приведено кількісну та якісну характеристику мікроорганізмів, виділених від хворих з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантацій. Автором виділено та про ідентифіковано 310 клінічних ізолятів. Найчастіше від пацієнтів з ПіМ та ПП виділяли *Streptococcus spp.* та *Staphylococcus spp.* Згідно до результатів ідентифікації видовий спектр стафілококів був представлений щонайменше 5 видами, а стрептококів – 3 і більше видами.

Домінуючими серед грамнегативної мікробіоти (яка виявлялася значно рідше) були *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* та *Escherichia spp.* Причому мікроорганізми висівали лише в асоціаціях. Встановлено, що у хворих з ПіМ превалювала мікрофлора, яка колонізує слизову оболонку порожнини рота (СОПР) з активацією грампозитивної ланки, а за умов ПП кількісні рівні *Streptococcus spp.* та *Staphylococcus spp.* дещо знизилися. Показано участь *Kocuria spp.* У розвитку інфекційних ускладнень доведено, що за умов динамічного спостереження показники загальної колонізації грамнегативними мікроорганізмами при ПП є зччно вищі, ніж в групі порівняння та відносно осіб з ПіМ. Бактерійні ізоляти при досліджених патологічних станах виявляли виражену резистентність до антимікробних засобів групи макролідів та лінкозамідів (більш, як 50%), незначну чутливість до тетрацикліну (лише 12,24% штамів). Ще більш резистентними були коагулазонегативні стафілококи. Штами *Kocuriaspp.* проявляли найвищу чутливість до фторхінолонів II та III покоління (ципрофлоксацин, левофлоксацин). Частка чутливих до ципрофлоксацину збудників складала 92,31%, до левофлоксацину – 96,15 %. Варто відмітити, що резистентності до даних препаратів серед кокурій не виявлено.

Макроліди проявили більшу активність щодо *Kocuria spp.*, порівняно зі *Staphylococcus spp.*, оскільки чутливими до еритроміцину були 38,46 % кокурій.

У клінічних штамів *Candida spp.* визначали резистентність до антимікотиків більше ніж у 30 % випадків. Значна частина клінічних штамів *Candidaspp.* були стійкими до ністатину (39,19 %), амфотерицину В (37,84 %).

Отже, грампозитивні збудники зберігають найвищу чутливість до фторхінолонів II та III покоління, грамнегативні – до карбапенемів. Найвищу активність щодо грибів роду *Candida* виявив ністатин.

При дослідженні активності антисептиків з групи четвертинних амонієвих сполук на основі декаметоксину (декасан, горостен) доведено їх високу протимікробну дію на умовно-патогенні аеробні та факультативно-анаеробні бактерії гриби, які були виділені від хворих з ПіМ та ПП. Встановлено бактеріостатичну дію декасану на клінічні штами *S. aureus* (n=49) у присутності  $0,91 \pm 0,49$  мкг/мл, а його МБЦК щодо означених збудників складала  $1,64 \pm 0,73$  мкг/мл. За бактеріостатичними та бактерицидними властивостями щодо клінічних штамів золотистого стафілококу горостен майже не відрізнявся від декасану (МІК –  $0,95 \pm 0,51$  мкг/мл; МБЦК –  $1,34 \pm 0,68$  мкг/мл;  $p > 0,05$ ) у порівнянні з ХГ, який проявив значно нижчу активність. Горостен чинив найкращу бактерицидну дію щодо коагулазонегативних штамів *Staphylococcus* spp. в порівнянні з іншими антисептиками, які були використані у дослідженні. Його МБЦК для коагулазонегативних стафілококів складала ( $1,51 \pm 0,93$ ) мкг/мл.

Найвищу активність щодо клінічних штамів *Streptococcus* spp. проявив горостен, про що свідчили його МІК ( $1,18 \pm 0,72$  мкг/мл) та МБЦК ( $1,64 \pm 0,92$  мкг/мл) були найнижчими у порівнянні з декасаном та ХГ.

Клінічні ізоляти *Streptococcus* spp. були найменш чутливими до ХГ. Оскільки його МІК ( $1,65 \pm 0,88$  мкг/мл) в 1,65 разів перевищувала цей показник у горостену та в 1,14 разів – МІК декасану. ХГ проявляв бактерицидну дію на досліджувані штами *Streptococcus* spp. в присутності ( $2,55 \pm 1,34$ ) мкг/мл.

Найбільшу чутливість до антисептичних засобів встановлено в умовно-патогенних мікроорганізмів роду *Kocuria*. Найменшу чутливість представники роду *Pseudomonas* виявляли до ХГ, який чинив бактеріостатичну дію на дані клінічні штами у концентрації ( $115,38 \pm 50,30$  мкг/мл) у 1,5 рази та 1,9 рази вищій за МБЦК ДКС та горостену відповідно.

Досліджувані ізоляти *C. Albicans* виявили найвищу чутливість до ХГ, МІК якого ( $1,54 \pm 0,71$  мкг/мл) щодо даних збудників була достовірно нижчою, порівняно з МІК декасану та горостену

При дослідженні гнійно-запальних процесів, які розвиваються на слизових оболонках, важливим показником є адгезивні та плівкоутворюючі властивості мікроорганізмів. Тому застосування препаратів, які попереджують адгезію мікроорганізмів у періімплантній ділянці чи перешкоджають утворенню ними біоплівки є важливим етапом у проведенні протезування, підвищує ефективність лікування. В дослідженні доведено, що сучасні антисептики ДКС, горостен та ХГ у суббактеріостатичних концентраціях знижували адгезивність клінічних штамів *S. aureus*. Клінічні ізоляти *S. warneri* володіли найкращими адгезивними властивостями серед досліджуваних коагулазонегативних стафілококів. Найнижчі показники ІАМ всіх досліджуваних мікроорганізмів спостерігали при застосуванні горостену ( $0,98$

мкг/мл та 0,49 мкг/мл), що безпосередньо свідчило про зменшення адгезивних властивостей збудників. Вплив ХГ на здатність до адгезії коагулазонегативних стафілококів мав подібну тенденцію до дії ДКС.

Серед збудників *Streptococcus* spp. найбільш численними були представники *mitis*-групи – *S. sanguinis* та *S. mitis*, ІАМ ( $4,14 \pm 1,18$ ;  $3,38 \pm 0,56$ ) яких вказували на високі та середні адгезивні властивості відповідно. Встановлено, що усі антисептики, використані у дослідженні, пригнічували середньоадгезивні властивості клінічних штамів *S. mitis* однаковою мірою.

Представники роду *Kocuria* проявили високу та середню здатність до адгезії на еритроцитах. ІАМ клінічних штамів *K. kristinae* складав  $4,11 \pm 0,53$ . В ХГ встановлено найнижчу дію на адгезивність штамів *K. kristinae*.

В результаті досліджень встановлено, що антисептики на основі ДКМ достовірно пригнічували адгезивність клінічних штамів *P. Aeruginosa* в концентраціях, нижчих за МІК для даного збудника в порівнянні з ХГ.

Отже, серед збудників ПіМ та ПІ ізоляти *S. aureus*, *S. sanguinis*, *S. sorbinus*, *K. kristinae*, *P. aeruginosa* володіли високими адгезивними властивостями. Антисептичні засоби ДКС та горостен у суббактеріостатичних концентраціях (за основною діючою речовиною) ефективно знижували адгезивність даних ізолятів.

За результатами досліджень клінічні штами *S. aureus*, що колонізували періімплантатну ділянку за умов інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації, володіли високими біоплівкоутворюючими властивостями

Встановлено зниження біоплівкоутворення клінічними ізолятами золотистого стафілококу на першу добу культивування в присутності суббактеріостатичних концентрацій досліджуваних антисептичних препаратів на основі четвертинних амонієвих сполук. Оптична щільність біоплівок при дії 0,78 мкг/мл ДКС ( $0,224 \pm 0,07$  Од.ОЩ) була меншою за контрольний показник у 1,3 рази. Найбільший вплив на біоплівкоутворення клінічними штамами *S. aureus* у перші 24 години проявив горостен у концентрації 0,98 мкг/мл.

Вплив антисептиків на формування біоплівок штамами золотистого стафілококу при внесенні препаратів на другу добу культивування був дещо іншим. Досліджувані антисептичні засоби пригнічували біоплівкоутворення, проте значення оптичної щільності біоплівок були вищими за даний показник на 24 годину і мали достовірну значимість лише при дії горостену. ДКС та ХГ проявили подібний вплив на 48 годину культивування ( $0,278 \pm 0,09$  Од.ОЩ та  $0,274 \pm 0,06$  Од.ОЩ відповідно).

Клінічні штами *S. sanguinis* – найбільш численні представники роду *Streptococcus*, яких було виділено від хворих на ПіМ та ПІ, виявили високу здатність до утворення біоплівок. Оптична щільність їх біоплівок протягом першої доби знаходилася у межах ( $0,242 \pm 0,09$ ) Од.ОЩ, протягом наступної доби збільшувалась до ( $0,276 \pm 0,08$ ) Од.ОЩ. Дані показники були обрані в якості контролю, щодо якого порівнювали вплив антисептиків на утворення біоплівок штамами *S. sanguinis*. У присутності ДКС (0,78 мкг/мл) та горостену (0,98 мкг/мл) спостерігали достовірне зниження оптичної щільності біоплівок протягом першої доби культивування у межах ( $0,159 \pm 0,04$ ) Од.ОЩ та ( $0,150 \pm 0,03$ ) Од.ОЩ відповідно.

Препарати на основі ДКМ виявили подібний вплив на формування біоплівки штамми *S.mitis*, пригнічуючи його як протягом 24 годин, так і на другу добу культивування у 1,1 рази.

При вивченні впливу ХГ на властивості клінічних штамів *S.mitis* встановлено високий рівень біоплівкоутворення в присутності даного антисептика, порівняно з контролем.

В свою чергу, препарати на основі ДКМ показали значно кращий вплив на біоплівкоутворення штамів *S. sorbinus*.

У клінічних штамів *K. kristinae* встановили високі властивості утворювати біоплівки. ДКС, горостен та ХГ в суббактеріостатичних концентраціях не мали суттєвого впливу на біоплівкоутворення *K. kristinae* протягом 24 годин відтворення біоплівки, Дія горостену знижувала ступінь поглинання світлових променів біоплівками, утвореними штамми *K. kristinae* до  $(0,213 \pm 0,08)$  Од.ОЩ. на другу добу дослідження. Дещо менший вплив мав ХГ  $(0,224 \pm 0,08)$  Од.ОЩ). На другу добу відтворення біоплівки клінічних ізолятів *P. Aeruginosa* встановлено достовірне пригнічення утворення біоплівки під впливом суббактеріостатичних концентрацій антисептиків (ДКС, горостен, ХГ). Горостен виявив найвищу активність щодо плівкоутворення.

Атором проведено наявність прямої кореляції між процесами адгезії та плівкоутворення клінічних ізолятів *S. aureus*, виділених від хворих з інфекційно-запальними захворюваннями дентальної імплантації (рис. 4.11). Коефіцієнт кореляції (r-Пірсона) для даних величин становив  $+0,75$  (міцний зв'язок). Найвищі адгезивні та біоплівкоутворюючі властивості серед домінуючих збудників ПіМ та Пі були притаманні клінічним штамам НФГНБ.

У 5 розділі дисертаційної роботи приведено результати оцінки ефективності застосування різних антисептиків на сонові змін з боку об'єктивних показників стоматологічного статусу та рівня загальної резистентності локального імунітету, оскільки ключова роль в імунному захисті відводять саме неспецифічним факторам, які виступають в якості потужного бар'єру і першими реагують на появу чужорідного агенту в порожнині рота. В результаті досліджень встановлено достовірне збільшення вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації, порівняно з даним показником в групі порівняння  $(15,9 \pm 2,08)$  мкг/мл). Закономірним було достовірне підвищення показників у пацієнтів кисневозалежного механізму бактерицидності фагоцитів з ПіМ та Пі I (ЧАН  $(23,7 \pm 1,96\%)$ , ІАН  $(3,3 \pm 0,32)$ ), II (ЧАН  $(24,7 \pm 3,56\%)$ , ІАН  $(3,62 \pm 0,64)$ ) та III (ЧАН  $(24,9 \pm 2,90\%)$ , ІАН  $(3,69 \pm 0,59)$ ) груп спостереження щодо групи порівняння ( $p < 0,05$ ). ІАН також вказував на зменшення запальної реакції у групах спостереження. На 28-му добу встановлено повернення показників функціональної активності нейтрофілів до показників групи здорових осіб у I, II та III групах спостереження.

Отримані результати вказували на ефективність застосування ДКС та горостену у терапії інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації за даними імунологічних показників на 14-ту добу лікування.

При застосовуванні горостену було досягнуто найвищої ефективності лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації, за рахунок зменшення об'єктивних клінічних ознак запалення (зменшення у 2,5 рази проби

Шіллера-Писарева в 90 % випадків, порівняно з вихідним рівнем та показників НСТ-тесту.

В останньому розділі власних досліджень дисертантом проведено аналітичне узагальнення та обговорення одержаних результатів роботи. Автором підсумовано дані наукової літератури, які свідчать про актуальність та необхідність подальшої розробки піднятої проблеми. Вказано, що світовий досвід лікування та профілактики інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації включає використання антисептиків та антибіотиків. Оскільки науково доведено нераціональність та неефективність системного застосування антибіотиків при лікуванні ПіМ та ПІ, пріоритетними вважають методи місцевої деконтамінації періімплантатної ділянки за допомогою антисептичних лікарських засобів. Автором показано недоліки використання повідон-йоду, таких як ідіосинкразія та явища йодизму, а також обмеження у застосуванні гіпохлориду натрію через його шкідливий вплив на тканини ротової порожнини. Ефективність найбільш широко вживаного препарату хлоргексидину також не є абсолютною і при певних умовах можливий розвиток цитотоксичного ефекту.

У процесі пошуку нових антисептиків добре себе зарекомендували нові вітчизняні антисептики з групи четвертинних амонієвих сполук на основі ДКМ.

Показано їх ефективність відносно широкого спектру бактеріальної мікробіоти та грибів як у планктонній, так і в біоплівковій формах.

Оскільки жоден з препаратів АПБ, які застосовуються в одонтоімплантації не забезпечує повноцінної деконтамінації періімплантатної ділянки, було доцільним проведення мікробіологічного дослідження властивостей нових антисептичних препаратів з метою підвищення ефективності лікування та профілактики ПіМ та ПІ.

Розробка даної проблеми ґрунтувалася на результатах дослідження етіологічної структури домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації, їх біологічних властивостей під впливом антисептичних засобів (ДКС, горостен, ХГ). Було встановлено видовий спектр збудників періімплантатного мукозиту, періімплантиту, вплив антисептичних препаратів ДКС, горостену, ХГ на формування біоплівок мікроорганізмами, їх адгезивну властивість. Проведено великий обсяг роботи (обстежено 114 хворих). Встановлено, що серед виділених збудників ПіМ та ПІ значну частку становили клінічні ізоляти *Kocuria spp* (8,3%). Показано збільшення частоти виділення представників роду *Staphylococcus* у пацієнтів за умов ПіМ (90,1%) та ПІ (82,1%) та дріжджоподібних грибів роду *Candida* на тлі зниження частоти виділення *Streptococcus spp* (від 100 % групи порівняння до 87,9 % та 82,1 % у пацієнтів з ПіМ та ПІ відповідно). Суттєво зростала частота їх виділення *Pseudomonas spp.* та *Acinetobacter spp.* У дисертації доведено, що частота виділення представників *Staphylococcus spp.* та *Streptococcus spp.* у пацієнтів з ПІ зменшилась на 8 % та 5,8 % відповідно через зменшення значимості даних збудників у етіології ПІ та залучення більшою мірою у запальний процес кісткової тканини грамотригативних анаеробних представників, так званих, пародонтогенних бактерій. При дослідженні динамічного процесу заселення слизових оболонок періімплантатної ділянки порівняно зі здоровими особами показано, що колонізація грампозитивними збудниками СОПР за умов ПіМ та

ПІ достовірно збільшувалася у 2,7 та 3,3 рази відповідно, порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Мікробне заселення періімплантатних ділянок пацієнтів грамнегативними мікроорганізмами при ПІМ збільшувалося лише у 0,2 рази. Однак, за умов ПІ достовірно перевищувала даний показник в групі порівняння (у 4,9 разів) та пацієнтів з ПІМ (у 3,7 разів) ( $p < 0,05$ ), що підтверджує превалювання грамнегативних збудників у розвитку ПІ. За результатами дослідження антибіоікорезистентності ізолятів від хворих з ПІМ та ПІ встановлено значний рівень оксацилін-резистентних стафілококів (більшою мірою серед коагулазонегативних культур). Резистентність до ампіциліну клінічних штамів *Streptococcus* spp. (75 %) дозволила вважати їх резистентними до всіх беталактамів. Чутливість представників нового роду *Kocuria* до АБП була подібною до результатів, які проявили у дослідженні коагулазонегативні стафілококи, що збігається з даними літератури про їх філогенетичну спорідненість. Серед АБП першого ряду найвищою активністю щодо представників *Pseudomonas* spp. та *Acinetobacter* spp. володіли карбапенеми – іміпенем (76,0 %) та меропенем (68,0 %).

У дисертації підтверджено факт зменшення чутливості дріжджоподібних грибів *Candida* spp. до відомих антимікотиків. Найбільше резистентних штамів виявлено до дії клотримазолу (44,6 %) та флуконазолу (41,89 %).

При розробці основного питання дисертаційної роботи – дослідження впливу на збудників періімплантатів похідних чертвєртинного амонію - автор встановила більш високу активність за показником МІК для представників бактеріальної мікробіоти відносно контрольного препарату – хлоргексидину. Переваги ДКС і горо стєну в порівнянні з ХГ встановлено також і за МБЦК.

МБЦК горостєну щодо золотистого стафілококу була достовірно меншою за даний показник ХГ у 2,7 рази. Представники роду *Streptococcus* також найбільшу чутливість виявили до горостєну (МІК –  $1,18 \pm 0,72$  мкг/мл; МБЦК –  $1,64 \pm 0,92$  мкг/мл), а найменшу до ХГ (МІК –  $1,65 \pm 0,88$  мкг/мл; МБЦК –  $2,55 \pm 1,34$  мкг/мл). Досліджені антисептики виявляли потужну активність відносно *Kocuria* spp.

Представники роду *Streptococcus* також найбільшу чутливість виявили до горостєну (МІК –  $1,18 \pm 0,72$  мкг/мл; МБЦК –  $1,64 \pm 0,92$  мкг/мл), а найменшу до ХГ (МІК –  $1,65 \pm 0,88$  мкг/мл; МБЦК –  $2,55 \pm 1,34$  мкг/мл). Бактерицидна дія ДКС на збудників синьогнійної палички була у 1,5 рази вищою, а горостєну у 1,9 рази вищою, ніж ХГ.

Не дивлячись на достовірно вищі МІК та МБЦК ДКС та горостєну щодо клінічних ізолятів *C. albicans* відносно контролю, доведено їх виражену протигрибкову активність.

Результати досліджень, виконаних в рамках даної роботи, демонструють високу протиадгєзивну дію сучасних антисептичних засобів. На культурах *S. aureus*, що виявляли найсильніші адгєзивнє властивості (ІАМ –  $4,79 \pm 1,10$ ) доведено, що ДКС (0,78 мкг/мл), горостєн (0,39 мкг/мл) та ХГ (1,95 мкг/мл) у концентраціях нижчих за МІК достовірно пригнічували адєзивність клінічних ізолятів *S. aureus* (ІАМ – ( $3,79 \pm 0,85$ ); ( $3,58 \pm 0,86$ ); ( $3,64 \pm 0,36$ ) відповідно), порівняно з контролем.



У роботі показано вплив низьких концентрацій антисептика горостену в концентрації 0,98 мкг/мл та 0,49 мкг/мл (*S. sunguinis* IAM  $-(2,72 \pm 0,55)$ ;  $(2,99 \pm 0,62)$ ; *S. sorbinus* IAM  $-(2,43 \pm 0,52)$ ;  $(2,67 \pm 0,50)$ ) на пригнічення адгезивних властивостей стрептококів в порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ), які за коефіцієнтом адгезії виявляли виражені адгезивні властивості. Середньоадгезивні та низькоадгезивні властивості клінічних штамів *S. mitis* та *S. salivarius* пригнічувалися всіма антисептиками.

Результати досліджень продемонстрували достовірне пригнічення адгезивності клінічних штамів *P. aeruginosa* при дії ДКС та горостену в концентраціях, нижчих за МІК. Вплив ХГ на адгезію клінічних ізолятів *P. aeruginosa* спостерігали лише при концентрації препарату 62,5 мкг/мл (IAM  $(4,71 \pm 0,63)$ ). Зменшення концентрації ХГ вдвічі навпаки сприяло посиленню адгезивних властивостей у *Pseudomonas spp.*

Однією з найбільш важливих характеристик патогенів слизових оболонок є плівкоутворюючі властивості, що значно підвищує здатність мікроорганізмів протистояти протимікробним препаратам. За показником оптичної щільності автором встановлено наявність виражених властивостей до плівкоутворення у клінічних штамів *Staphylococcus spp.*, зокрема, у золотистого стафілокока. Дія ДКС на біоплівку (0,78 мкг/мл) була більш вираженою за контрольний показник у 1,3 рази. Горостен (0,98 мкг/мл) проявив найбільшу активність щодо біоплівкоутворення *S. aureus* ( $0,212 \pm 0,07$ ) Од.ОЩ) в перші 24 години. Присутність суббактеріостатичних концентрацій антисептиків на основі ДКМ призводили до недостовірного зниження біоплівкоутворення *S. epidermidis* протягом 24 годин. Присутність ХГ (1,95 мкг/мл) у першу добу відтворення біоплівок достовірно стимулювало біоплівкоутворення клінічних штамів *S. epidermidis* ( $0,259 \pm 0,08$ ) Од.ОЩ).

У присутності ДКС та горостену зафіксовано достовірне зниження оптичної щільності біоплівок, утворених *S. sunguinis*, в 1,5 та 1,6 рази відповідно протягом першої доби культивування ( $p < 0,05$ ) при збереженні подібної тенденції на сформовану біоплівку через 48 годин відтворення. Препарати на основі ДКМ забезпечували також пригнічення формування біоплівок, сформованих штамми *S. mitis*, проте з меншою ефективністю, ніж на біоплівки, утворені стафілококами, відсутність ефекту зафіксовано відносно біоплівок, утворених *S. salivarius*. Втім біоплівкові структури *S. sorbinus* виявилися чутливими до препаратів ДКМ. Найвищу активність щодо утворення біоплівок *S. Sorbinus* на другу добу виявив горостен. Показники біоплівкоутворення *K. kristinae* в присутності антисептиків свідчили про виражений вплив антисептиків на сформовані біоплівки на другу добу.

Встановлено виражену дію суббактеріостатичної концентрації ДКС, горостену на біоплівкоутворення клінічних штамів *P. aeruginosa*, які мали виражені плівкоутворюючі властивості, протягом першої доби культивування, збереження ефекту на другу добу. Відносно *A. baumannii* ДКС, горостену та ХГ були активними лише на другу добу культивування.

За результатами атестування препаратів на пацієнтах встановлено позитивну динаміку лікування на 5-й день лікування у всіх групах спостереження). Клінічні спостереження через 2 тижні після операції, свідчили

про ефективність застосування антисептиків на основі катіонних поверхнево-активних сполук при лікуванні ПіМ та Пі.

Оцінка напруженості місцевого імунітету за показником активності лізоциму засвідчила однакове зростання його активності в ротовій рідині пацієнтів, яких лікували ДКС, горостеном та ХГ в 1,4 – 1,5 рази, порівняно з даним показником в групі порівняння, на 5-ту добу високим залишався показник лише в пацієнтів, яких лікували горостеном, а через 14 днів рівень лізоциму значно впав. Закономірним було достовірне підвищення ЧАН у пацієнтів з ПіМ та Пі при застосуванні ДКС ( $23,7 \pm 1,96\%$ ), горостену ( $24,7 \pm 3,56\%$ ) та ХГ ( $24,9 \pm 2,90\%$ ), ніж без застосування антисептичних лікарських засобів ( $p < 0,05$ ). На 28-му добу встановлено повне повернення ЧАН до показників групи здорових осіб при застосуванні ДКС ( $10,7 \pm 1,3\%$ ), горостену ( $10,5 \pm 0,7\%$ ) та ХГ ( $10,8 \pm 1,76\%$ ).

Дисертаційна робота виконана з дотриманням вимог ДАК, що висуваються до відповідних праць. Має традиційну структуру, і в цілому написана чітко, літературною мовою, у належному академічному стилі. Зустрічаються окремі невдалі вирази із-за складності побудованих речень, механічні помилки, кількість яких незначна.

Дисертантом використані як класичні методи дослідження, так і новітні, зокрема, із застосуванням спектрофотометричного дослідження біоплівкових структур. Для обробки результатів були застосовані адекватні методи статистичного аналізу. Проте опис загально відомих методик у дисертаційній роботі можна було б не подавати. Використані методи дослідження імунітету є достатніми для оцінки впливу препаратів на імунний захист.

Проте, крім класичних методів виділення чистої культури мікроорганізмів на стандартних поживних середовищах, сьогодні широко застосовують хромогенні середовища для одержання мікробних ізолятів, зокрема, для виділення мікроорганізмів із ротової порожнини (так званих оральних стрептококів), що було б доцільним застосувати у даній роботі стоматологічного спрямування. Хромогенні середовища корисні і при визначенні типу резистентності культур мікроорганізмів до антибіотиків.

Дисертантом проведено великий обсяг досліджень, який має потенціал для більш детальної обробки і аналізу. Зокрема, недостатньо проаналізовано спектр резистентності мікроорганізмів до антибіотиків і не показано відмінності у ефективності препаратів похідних четвертинного амонію на стандартні культури мікроорганізмів та полірезистентні. У результаті проведеного дослідження виділено культури, які автор назвала провідними патогенами. Але ж йдеться про ті види, які культивуються (ще й в аеробних умовах). Тому у першому висновку слово «провідні» слід було б уникнути, адже метою роботи було дослідження ефективності препаратів радше на тест-культурах, виділених при періімплантатах, що, втім було досягнуто.

Висновки автора чітко сформульовані, відповідають поставленій меті та завданням, витікають із суті дисертаційної роботи та повністю відображають її зміст.

Таким чином, Фаустовою М.О. виконана науково-дослідна робота, яка має значний обсяг, містить наукову новизну та має практичне значення Для

статистичної обробки використовувалися відповідні програми. Зазначене вище забезпечило належний ступінь обґрунтованості наукових положень.

Запитання:

- 1) Чи завжди можна вважати для мікробних симбіонтів природних біотопів людського організму адгезивні та плівкоутворюючі властивості факторами патогенності, зокрема у даному випадку?
- 2) Чи не було доцільним застосувати для вивчення адгезивних властивостей мікроорганізмів як модель клітини букального епітелію?
- 3) Який механізм підсилення адгезивних та плівкоутворюючих властивостей ХГ при дії відповідної концентрації?

Вказані зауваження і запитання не зменшують її наукового значення і практичної цінності. Дисертаційна робота може бути визначена, як самостійне, завершене наукове дослідження, яке вирішує конкретне наукове завдання. За методичним рівнем виконання, новизною, достовірністю одержаних результатів, науково-практичним значенням висновків відповідає вимогам, які висуваються до кандидатських дисертацій, а зміст досліджень – спеціальності 03.00.07.-мікробіологія.

## ВИСНОВОК.

Дисертаційна робота та автореферат Фаустової Марії Олексіївни «Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоїмплантації» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07-мікробіологія відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27.07.2013 р. № 567 (зі змінами внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. та №1159 від 30.12.2015 р.).

Завідувач кафедри мікробіології  
Львівського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького  
доктор медичних наук, професор

О.П. Корнійчук

Підпис О.П.Корнійчук засвідчую:

Вчений секретар

