

УДК 616: 579. 61

РОЛЬ МИКРОБНЫХ АССОЦИАЦИЙ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

¹Козлов Л.Б., ¹Сахаров С.П., ²Диц Е.В.

¹ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень, e-mail: kozlov@tyumsma.ru;

²Тюменский филиал ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по железнодорожному транспорту», Тюмень

Проведен анализ микробного пейзажа у 869 больных дисбактериозом кишечника. Микробные ассоциации обнаружены в $19,4 \pm 1,5\%$. Выявлено, что больные дисбактериозом в 67,9% случаев выделяют во внешнюю среду патогенные и условно-патогенные бактерии и могут служить источником распространения внутрибольничных инфекций. Установлено, что возбудители инфекционных заболеваний состоят из смешанных ассоциаций, состоящих из культивируемых и некультивируемых бактерий. Инфекционная активность некультивируемых бактерий проверена в опытах на кроликах породы шиншилла. Под наблюдением находилось 32 кролика. Опытной группе кроликов вводили подкожно некультивируемые ассоциации *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* на фоне ожоговой травмы, контрольной группе животных вводили эти же бактерии в культивируемом состоянии в условиях проведения опыта. Некультивируемые бактерии *P.aeruginosa* в организме кроликов вызвали патологический процесс с летальным исходом в 87,5% случаев на $3,43 \pm 0,94$ сутки при наличии признаков поражения головного мозга, а культивируемые бактерии *P.aeruginosa* вызвали генерализованный инфекционный процесс с колонизацией внутренних органов из подкожных локусов *P.aeruginosa* и из кишечника *E.coli* летальным исходом в 75,0% случаев на $13,58 \pm 0,63$ сутки в результате развития продуктивного инфекционного процесса с развитием сепсиса. В плане совершенствования лабораторной диагностики инфекционных заболеваний перспективным направлением является разработка инновационных технологий по выявлению некультивируемых бактерий и биопленкообразующих бактерий в различных стадиях биопленкообразования.

Ключевые слова: микробные ассоциации, культивируемые и некультивируемые бактерии, экспериментальные животные

ROLE OF MICROBIC ASSOCIATIONS IN INFECTIOUS PATHOLOGY OF THE PERSON (LABORATORY PILOT STUDY)

¹Kozlov L.B., ¹Sakharov S.P., ²Dits E.V.

¹Tyumen state medical academy, Tyumen, e-mail: kozlov@tyumsma.ru;

²Tyumen branch «Center of Hygiene and Epidemiology on Railway Transport», Tyumen

The analysis of a microbic landscape at 869 patients with intestines dysbacteriosis is carried out. Microbic associations are revealed in $19,4 \pm 1,5\%$. It is revealed that patients with dysbacteriosis in 67,9% of cases allocate pathogenic and opportunistic bacteria in environment and can be a source of distribution of intrahospital infections. It is established that causative agents of infectious diseases consist of the mixed associations consisting of cultivated and not cultivated bacteria. Infectious activity of not cultivated bacteria is checked in experiences on rabbits of breed «chinchilla». Under supervision there were 32 rabbits. To skilled group of rabbits entered hypodermically not cultivated *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* associations against a burn trauma, to control group of animals entered the same bacteria in a cultivated condition in the conditions of carrying out experience. Not cultivated bacteria of *P.aeruginosa* in an organism of rabbits caused pathological process with a lethal outcome in 87,5% of cases for $3,43 \pm 0,94$ days in the presence of signs of defeat of a brain, and cultivated bacteria of *P.aeruginosa* caused generalized infectious process with colonization of an internal from hypodermic loci of *P.aeruginosa* and from *E.coli* intestines letalnym an outcome in 75,0% of cases for $13,58 \pm 0,63$ days as a result of development of productive infectious process with sepsis development in respect of improvement of laboratory diagnostics of infectious diseases by the perspective direction is development of innovative technologies on identification of not cultivated bacteria and biofilm-forming bacteria in various stages of a bioplekooobrazovaniye.

Keywords: the microbic associations, cultivated and not cultivated bacteria, experimental animals

За период с 2009 по 2012 гг. в Тюменской области показатель заболеваемости на 1000 госпитализированных пациентов колебался в пределах от 0,84 до 1,4. Всего за эти годы зарегистрировано 1239 случаев ИСМП, вызванных культивируемыми бактериями. Наибольшее количество заболеваний зарегистрировано в хирургических стационарах (610 случаев) и среди новорожденных и родильниц (368 случаев) [4]. Анализ лабораторной диагностики инфекционных заболеваний в Тюменской области

показал, что до настоящего времени основным методом диагностики инфекционных заболеваний было выделение чистых культур микроорганизмов и их идентификация. Однако в последние годы сформировалось новое представление об экологии микроорганизмов, колонизирующих различные ткани организма человека. В кишечнике, на поверхности слизистых оболочек, коже, зубах находятся специфически организованные ассоциации микроорганизмов, покрытых биопленкой. Электронная

микроскопия ожоговых ран показала, что 60% биоптатов, взятых с поверхности ран у больных с хронической инфекцией, содержат биопленкообразующие бактерии [14]. В биопленках бактерии находятся в некультивируемом состоянии, выработанном в течение миллионов лет под влиянием естественного отбора в меняющихся экологических условиях [11]. В основе формирования биопленок лежат физико-химические взаимодействия микробных клеток, так, *Staphylococcus epidermidis* синтезирует полисахаридный межклеточный адгезин, который обеспечивает адгезию между микробными клетками и в последующем участвует в образовании биопленки [6]. Находясь в жизнеспособном, но в неактивном состоянии, они могут длительное время находиться во внешней среде, а также в организме человека или животного, не вызывая патологических изменений в тканях и органах, но при определенных условиях эти бактерии могут переходить в активное (культивируемое) состояние.

В настоящее время достоверно доказана роль биопленкообразующих бактерий в возникновении и развитии госпитальных инфекций [1]. По данным Центра контроля за заболеваемостью в США, до 80% инфекционной патологии человека связано с образованием микробных биопленок [12]. Среди клинически значимых бактерий способность образовывать биопленки показана для представителей семейства Enterobacteriaceae, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Pseudomonas* spp. и *Haemophilus* spp. [2]. Имеются данные, свидетельствующие, что микробную ассоциацию биопленок можно рассматривать как форму существования нормальной микрофлоры человека [10].

На наш взгляд, переход некультивируемых бактерий в культивируемое состояние необходимо рассматривать в общепатологическом плане, а не только с позиций микробиологических исследований с использованием стандартных питательных сред для роста и размножения бактерий. Некультивируемые и культивируемые бактерии могут находиться в различных ассоциациях в биологических жидкостях организма человека и животного, во внешней среде, а также в дезинфицирующих растворах, широко применяемых в ЛПУ.

Целью настоящих исследований явилось изучить влияние микробных ассоциаций на развитие инфекционного процесса.

Материалы и методы исследований

Проведен анализ микробных ассоциаций кишечника у детей до года и взрослых, обратившихся

в ЛПУ г. Тюмени по поводу дисбактериоза кишечника. За период с 2002 по 2010 гг. обследовано 869 лиц. Готовили взвесь испражнений в буферном 0,85% растворе хлорида натрия. Из различных разведений микробных взвесей проводили посев бактерий на чашки Петри с питательными средами: Плоскирева, Эндо, Левина, кровяной агар, Сабуро, MRS (для выделения лактобацилл), энтерококкагар, посев по Шукевичу и модифицированную жидкую среду Блаурокка. Для изучения морфологии бактерий готовили мазки с последующей окраской по Граму, изучали биохимические свойства и идентифицировали выделенные культуры по тестам, регламентированным нормативной документацией.

Изучена однородность 120 штаммов бактерий, выделенных от пациентов г. Тюмени с использованием «Хладотермостата» [7]. На базе ООО «Научно-производственного инновационного предприятия «Тюменский институт микробиологических технологий» (НИИП ТИМТ разработана экспериментальная модель «Хладотермостата», позволяющая переводить бактерии из некультивируемого в культивируемое состояние. Экспериментальная модель создана на основе выпускаемого промышленностью термостата воздушного лабораторного ТВЛ-К, г. Санкт-Петербург. Проводили фракционирование госпитальных штаммов *Staphylococcus aureus* и следующих спорадических штаммов: *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *E. coli*. Выделено 120 фракций культивируемых и 120 фракций некультивируемых бактерий. Концентрацию бактерий определяли по результатам учета изолированных колоний, выросших на плотной питательной среде.

Влияние культивируемых и некультивируемых бактерий на инфекционный процесс изучали в опытах на кроликах породы шиншилла. Под наблюдением находилось 32 кролика. В опытной группе кроликов в количестве 16 голов проведено исследование влияния микстинфекции на инфекционный процесс, вызванный некультивируемыми *P. aeruginosa* и *S. aureus* на фоне ожоговой травмы. Контрольную группу кроликов (16 кроликов) инфицировали культивируемыми *S. aureus* и *P. aeruginosa* на фоне ожоговой травмы в условиях проведения основного опыта. Масса кроликов составила $2262,5 \pm 28,36$ грамм. Смесь бактерий животным вводили подкожно в левое бедро в концентрации 10^4 – 10^5 микробных клеток в 1 мл, выделенных от больных, находящихся на лечении в ожоговом отделении ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» г. Тюмени. Перед термической травмой животным давали наркоз по методике, предложенной А.В. Разиной [5]. За животными наблюдали в течение 21 дня. При вскрытии погибших и выживших животных определяли количество культивируемых бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus*. В опытной и контрольной группах определяли количество культивируемых бактерий в следующих органах: почки, легкие и печень.

Эксперименты на кроликах породы «шиншилла» проводили в виварии ФГБОУ ВПО «Государственный аграрный университет Северного Зауралья». Здоровых кроликов содержали в клетках в соответствии с требованиями санитарных правил (Утв. Главным государственным санитарным врачом № 1045–73).

Статистический анализ исследований проводили с помощью компьютерной программы Statistika v 6.0, с использованием средней арифметической и отклонением ошибки средней ($M \pm m$).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ микробного пейзажа 869 больных дисбактериозом кишечника показал, что в $19,4 \pm 1,5\%$ случаев в содержимом кишечника определялись микробные ассоциации, состоящие из 2-х и более видов бактерий. Установлено также, что при дисбактериозе происходит изменение микробного пейзажа кишечника. В $17,7 \pm 1,4\%$ случаев от больных выделяется патогенная микрофлора с фекально-оральным механизмом передачи инфекции. *S.aureus* определялся в $30,8 \pm 1,7\%$ случаев, а в $19,4 \pm 1,5\%$ случаев (136 пациентов) выделялась условно патогенная микрофлора. Проведенный анализ показал, что больные дисбактериозом в $67,9\%$ случаев выделяют во внешнюю среду патогенные и условно-патогенные бактерии. Следовательно, они могут быть источником распространения внутрибольничных инфекций.

Одновременно установлено, что у больных дисбактериозом в $80,8 \pm 1,5\%$ (702 пациента) случаев отмечались соматические и инфекционные заболевания (энтероколит, колиэнтерит и аллергический дерматит). Следовательно, для успешного лечения дисбактериоза необходимо обеспечить эффективное лечение сопутствующего заболевания.

По сравнению с нормальной микрофлорой кишечника микробный пейзаж у больных с дисбактериозом кишечника изменился. Отмечено уменьшение количества и частоты выделения типичной *E.coli*. У взрослых типичная *E.coli* определялась в $20,8 \pm 1,5\%$ случаев, а у детей до года – в $14,7 \pm 1,3\%$. У больных отмечалось снижение количества анаэробов (бифидобактерий) и факультативных анаэробов. В $76,9 \pm 1,6\%$ случаев наблюдалось значительное снижение количества или отсутствие лактобактерий и в $78,1 \pm 1,6\%$ – бифидобактерий. Эти данные дают основание предположить, что в кишечнике снижается концентрация биоупленкообразующей кишечной палочки. В.А. Гриценко с соавт. [3] установили вариабельность *E.coli* по способности образовывать биоупленки. Меньшая часть ($35,6 \pm 7,2\%$) бактерий не образовывала биоупленки, а $64,4 \pm 7,2\%$ *E.coli* были способны к биоупленкообразованию. Как известно, в биоупленках находятся микробные ассоциации, а постоянно выделяемая планктонная фракция микробных популяций очевидно выполняет функцию нормальной микрофлоры кишечника. На основании вышеизложенного возникает необходимость изучения биологических свойств биоупленкообразующих *E.coli* в пла-

не создания более эффективных препаратов для лечения дисбактериоза.

Изучение однородности 120 штаммов бактерий, выделенных от пациентов г. Тюмени, по методике, предложенной Л.Б. Козловым с соавт. [7], показали, что штаммы *S.aureus*, *P.aeruginosa* и *E.coli* состоят из неоднородных популяций. Неоднородность заключалась в том, что в популяциях бактерий определялись культивируемые и некультивируемые микроорганизмы одного и того же вида бактерий, причем концентрация некультивируемых бактерий была на 2 и более логарифма выше по сравнению с культивируемой фракцией. Как известно, вышеперечисленные бактерии обладают биоупленкообразующей активностью, поэтому не исключено, что выделенные некультивируемые бактерии представляют собой планктонную фракцию выше перечисленных биоупленкообразующих бактерий. Получение культивируемых и некультивируемых бактерий послужило основанием для изучения их инфекционной активности.

В опытах на кроликах породы шиншилла изучено влияние микст-инфекции, вызванной культивируемыми и некультивируемыми бактериями *P.aeruginosa* и *S.aureus* на фоне ожоговой травмы. Ожоговая травма нами была использована в качестве переморбидного фона в связи с тем, что на поверхности ожоговых ран формируется влажная, коагулированная биологическая ткань с постоянно пополняющимся запасом диффундирующих из плазмы питательных веществ, а температура животного обеспечивает оптимальные условия для интенсивного размножения микроорганизмов. Кроме того, при ожоговой травме возникают иммунодефицитные состояния.

Опыт на кроликах породы «шиншилла» показал, что после подкожного введения животным на фоне ожоговой травмы смеси некультивируемых бактерий *S.aureus* и *P.aeruginosa* в дозах, определяемых на поверхности ожоговых ран, отмечалась гибель кроликов в среднем на $3,43 \pm 0,94$ сутки в $87,5 \pm 6,25\%$ случаев. Заболевание проявлялось следующими клиническими признаками: стон, крик, возбуждение, судороги. При вскрытии погибших животных отмечался отек мозговой ткани в $43,75\%$ случаев, а при микробиологическом исследовании мозговой ткани у трех кроликов выделены культивируемые бактерии *P.aeruginosa*. При вскрытии погибших животных на 9-е и 13-е сутки из печени, почек и легких при микробиологическом исследовании были выделены культивируемые бактерии *P.aeruginosa* и *E.coli* в концентрациях, вызывающих генерализованную инфекцию.

Проведенный экспериментальный опыт показал, что в организме кроликов в условиях проведения опыта создались благоприятные условия для перехода некультивируемых бактерий в культивируемое состояние, и в результате репродукции бактерий развился патологический процесс с летальным исходом.

В контрольной группе 16 кроликов, которым на фоне ожоговой травмы со средней площадью поражения $17,03 \pm 0,63\%$ поверхности тела, также как и в опыте, вводили подкожно по 1,0 мл смеси бактерии *S.aureus* и *P.aeruginosa* в концентрации 10^4 – 10^5 микробных клеток в 1 мл, наблюдали гибель животных в $75,0 \pm 6,25\%$ на $13,58 \pm 0,63$ сутки. Свыше 21 суток выжило 4 (25%) кролика.

Проведенные исследования с культивируемыми бактериями показали, что ожоговая травма кожи в сочетании с продуктивной бактериальной инфекцией приводит к изменениям со стороны желудочно-кишечного тракта. За 2–3-е суток до летального исхода у 9 (75%) из 12 погибших экспериментальных животных наблюдали клиническую картину пареза кишечника, которая проявлялась отказом от еды и вздутием живота. Полученные данные позволили сделать предположение о том, что в условиях проведенного эксперимента летальный исход был вызван микрофлорой пищеварительного тракта кролика, очевидно в результате пареза кишечника.

При бактериологическом исследовании внутренних органов погибших животных в почках, печени и легких определялась *E.coli*. При исследовании почек 12 (100%) погибших экспериментальных животных выявлена ассоциированная микстинфекция, вызванная *E.coli* и *P.aeruginosa*. Концентрация *E.coli* составила $2,5 \pm 0,6 \cdot 10^9$, а *P.aeruginosa* – $1,1 \pm 0,7 \cdot 10^5$ микробных клеток в 1 мл. При микробиологическом исследовании легочной ткани у 8 (66,7%) погибших кроликов на 12–13 день содержание *E.coli* и *P.aeruginosa* составило $4,7 \pm 0,1 \cdot 10^9$ и $2,55 \pm 0,31 \cdot 10^4$ микробных клеток в 1 мл соответственно. В печени у 8 (66,7%) погибших животных на 12–13 день определяли *E.coli* в титре $6,18 \pm 0,31 \cdot 10^9$ микробных клеток в 1 мл, а *P.aeruginosa* – $3,18 \pm 0,45$. У 3-х (25%) кроликов – *P.aeruginosa* в концентрации $5,2 \pm 0,82 \cdot 10^9$, а *E.coli* в титре $1,7 \pm 0,55 \cdot 10^3$ микробных клеток в 1 мл.

Итак, выявлены отличия в характере течения патологического процесса у кроликов породы шиншилла. Некультивируемые *P.aeruginosa* в организме кроликов переходили в культивируемое состояние в течение первых суток и вызывали патологический

процесс с летальным исходом на 2–3 сутки при наличии признаков поражения головного мозга, а культивируемые бактерии *P.aeruginosa* вызывали гибель лабораторных животных на 13–14 сутки в результате развития продуктивного инфекционного процесса с развитием генерализованной инфекции.

Полученные результаты опыта на кроликах породы шиншилла коррелируют с клиническими наблюдениями. С.В. Хрулев [8] по результатам компьютерной томографии головного мозга и повышению уровня нейрон-специфической енолазы в сыворотке крови больных выявил признаки поражения головного мозга у больных с ожоговой травмой при инфекционном процессе. Наибольший риск возникновения церебральных осложнений при ожоговой болезни наблюдался в периоды с 1 по 5 и с 16 по 18 сутки после ожоговой травмы.

Результаты проведенных исследований позволили установить роль некультивируемых бактерий в инфекционной патологии человека, а также выявлена возможность формирования в ЛПУ источников инфекционных заболеваний, вызванных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, среди больных с диагнозом «дисбактериоз». В плане совершенствования лабораторной диагностики инфекционных заболеваний перспективным направлением является разработка инновационных технологий по выявлению некультивируемых бактерий и биопленкообразующих бактерий в различных стадиях биопленкообразования.

Выводы

1. Анализ микробного пейзажа у больных с дисбактериозом кишечника показал, что больные дисбактериозом в 67,9% случаев выделяют во внешнюю среду патогенные и условно-патогенные бактерии и могут служить источником распространения внутрибольничных инфекций.

2. Выявлено, что штаммы микроорганизмов *S.aureus*, *P.aeruginosa* и *E.coli* состоят из смешанных популяций, включающих ассоциации культивируемых и некультивируемых бактерий.

3. В эксперименте на кроликах породы шиншилла установлено, что на фоне термической травмы при подкожном введении смеси культивируемых бактерий *P.aeruginosa* и *S.aureus* происходит генерализованная инфекция грамотрицательными культивируемыми бактериями с колонизацией во внутренних органах (почки, легкие, печень): из кишечника – *E.coli*, а из подкожных локусов – *P.aeruginosa* с последующим

развитием сепсиса и гибели 75,0% животных в среднем на $13,58 \pm 0,63$ сутки. Диссеминация культуры золотистого стафилококка не регистрировалась.

3. Подкожная инкорпорация ассоциации некультивируемых бактерий *P.aeruginosa* и *S.aureus* на фоне термической травмы вызывала гибель 87,5% лабораторных животных на $3,43 \pm 0,94$ сутки при явлениях поражения головного мозга и выявлением в печени, почках и легких культивируемых бактерий *P.aeruginosa*.

4. В плане совершенствования лабораторной диагностики инфекционных заболеваний перспективным направлением является разработка инновационных технологий по выявлению некультивируемых и биопленкообразующих бактерий в различных стадиях биопленкообразования.

Список литературы

1. Бухарин О.В. Фундаментальные и прикладные аспекты проблемы персистенции микроорганизмов / О.В. Бухарин, Б.Я. Усвятцов, Л.М. Хуснутдинова // Микробиология. – 2003. – № 4. – С. 3–8.
2. Микробные биопленки в хирургии: механизмы образования, лекарственная устойчивость, пути решения проблемы / Ю.С. Винник, О.В. Перьянова, Е.В. Онзуль, О.В. Теплякова // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18. – № 6. – С. 115–125.
3. Гриценко, В.А. Анализ взаимосвязи серорезистентности и физико-химических свойств кишечной палочки со способностью к биопленкообразованию / В.А. Гриценко, О.С. Журлов, В.В. Андрейчев // Вестник ОГУ. – 2012. – № 4 (140). – С. 201–205.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации: материалы доклада по Тюменской области в 2012 году. – Тюмень: Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тюменской области, 2013. – 185 с.
5. Разина А.В. Влияние различных вариантов общей анестезии и операционной травмы на организм: автореф. дис. ... канд. ветерен. наук. – Троицк, 2010. – 26 с.
6. Сидоренко С.В. Роль бактериальных биопленок в патологии человека // Инфекции в хирургии. – 2004. – Т. 2. – № 3. – С. 16–20.
7. Хладотермостат для выделения некультивируемых бактерий: пат. 125888 Рос. Федерации МПК B01L 7/00 / Козлов Л.Б. с соавт.; заявитель и патентообладатель ООО Научно-производственное инновационное предприятие «Тюменский институт микробиологических технологий (НИПИ «ТИМТ»); – № 2012104891/05; заявл. 13.02.2012; опубл. 20.03.2013, Бюл. № 8.
8. Хрулев С.В. Ожоговая травма с церебральными осложнениями у взрослых и детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2009. – 30 с.
9. Bester E. Metabolic differentiation in biofilms as indicated by carbon dioxide production rates / E. Bester (et al.) // Appl. Environ. Microbiol. – 2010. – Vol. 76, № 4. – P. 1189–1197.
10. Воробей Є.С. Бактеріальні біопліки. Quorum-sensing – «Відчуття кворуму» у бактерій в біоплівках / Є.С. Воробей, О.С. Воронкова, А.І. Вінніков // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія. – 2012. – Вип. 20, т. 1. – С. 13–22.
11. Conway, V.A. Biofilm formation and acylhomoserine lactone production in the *Burkholderia cepacia* complex / V.A. Conway, V. Venu, D. Speert // Bacteriol. – 2002. – Vol. 184, № 20. – P. 5678–5685.
12. Harriott, M.M. Candida albicans and Staphylococcus aureus From Polymicrobial Biofilms: Effects on Antimicrobial Resistance / M.M. Harriott, M.C. Noverr // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2009. – Vol. 53. – P. 3914–3922.
13. Hurlow J. Clinical experience with wound biofilm and management: a case series / J. Hurlow, P.G. Bowler // Ostomy Wound Manage. – 2009. – Vol. 55, № 4. – P. 38–49.
14. James G.A. Biofilms in chronic wounds / G.A. James (et al.) // Wound Repair Regen. – 2008. – Vol. 16, № 1. – P. 37–44.
15. Lidberg R.B., Moncrief J.A., Switzer W.E. et. Al. The successful control of burn wound sepsis // J. Trauma. – 1965. – Vol. 5. – P. 601–616.

References

1. Buharin O.V., Usvyakov B.J., Husnutdinova. L.M. *Zhurn. Mikrobiologija*, 2003, no. 4, pp. 3–8.
2. Vinnik Ju.S., Per'janova O.V., Onzul' E.V., Tepljakova O.V. *Novosti hirurgii*, 2010, no. 6, pp. 115–125.
3. Gricenko V.A., Zhurlov O.S., Andrejchev V.V. *Vestnik OGU.*, 2012, no.4 (140), pp. 201–205.
4. «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii» po Tjumenskoj oblasti v 2012 godu. Tjumen': Upravlenija Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka po Tjumenskoj oblasti, 2013, 185 p.
5. Razina, A.V. *Vlijanie razlichnyh variantov obshej anestezii i operacionnoj travmy na organizm: avtoref. dis...kand. veteren., nauk. Troick*, 2010, 26 p.
6. Sidorenko S.V. *Infekcii v hirurgii*, 2004, no. 3, pp. 16–20.
7. *Hladotermostat dlja vydelenija nekul'tiviruemyh bakterij*: pat. 125888 Ros. Federacii MPK B01L 7/00/ Kozlov L.B. s soavt.; zajavitel' i patentoobladatel' OOO Nauchno-proizvodstvennoe innovacionnoe predpriatie «Tjumenskij institut mikrobiologicheskij tehnologij (NPIP «TIMT»); – № 2012104891/05; zajavl. 13.02.2012; publ. 20.03.2013, Bjul. no. 8.
8. Hrulev S.V. *Ozhogovaja travma s cerebral'nymi oslozhenijami u vzroslyh i detej*. avtoref. dis. ... kand. med., nauk. Nizhnij Novgorod, 2009. 30p.
9. E. Bester et al. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2010, no.4, pp. 1189–1197.
10. Vorobej E.S., Voronkova O.S., Vinnikov A.I. *Vistnik Dnipropetrovs'kogo universitetu. Biologija. Ekologija*, 2012, Vol. 20, no. 1, pp. 13–22.
11. Conway B.A., Venu V., Speert D. *Bacteriol.*, 2002, Vol. 184, no.20, pp. 5678–5685.
12. Harriott M.M., Noverr M.C. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2009, Vol. 53, pp. 3914–3922.
13. Hurlow J., Bowler P.G. *Ostomy Wound Manage*, 2009, Vol. 55, no. 4, pp. 38–49.
14. James G.A. et al. *Wound Repair Regen.*, 2008, Vol. 16, no.1, pp. 37–44.
15. Lidberg R.B., Moncrief J.A., Switzer W.E. et. al. *J. Trauma*, 1965, Vol. 5, pp. 601–616.

Рецензент:

Мефодьев В.В., д.м.н., профессор кафедры медико-профилактического дела ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Тюмень;

Мальчевский В.А., д.м.н., главный научный сотрудник Отдела протекторных механизмов репродуктивных систем криосферы, ФГБУН «Тюменский научный центр» СО РАН, г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 15.08.2013.