

УДК [616-001.17+617-022]:576.8.073.3

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ КУЛЬТИВИРУЕМЫМИ И НЕКУЛЬТИВИРУЕМЫМИ БАКТЕРИЯМИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA НА ФОНЕ ОЖГОВОЙ ТРАВМЫ

Сахаров С.П., Козлов Л.Б.

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

Изучено влияние транслокации культивируемых и некультивируемых бактерий на развитие инфекционного процесса на фоне ожоговой болезни у кроликов породы шиншилла. Проведены клинические наблюдения и микробиологические исследования по выявлению циркуляции микробных популяций в организме экспериментальных животных после подкожного введения кроликам культивируемых и некультивируемых бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* на фоне ожоговой травмы. Для заражения животных использовали смесь бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* в концентрации 10<sup>5</sup> степени микробных клеток. Выявлены различия в клиническом течении ожоговой болезни в результате циркуляции в организме животных культивируемых и некультивируемых бактерий *P. aeruginosa*, а также транслокации *E. coli* из кишечника животных во внутренние органы, проявляющиеся, прежде всего, в сроках развития инфекционного процесса с летальным исходом. Наблюдались транслокации бактерий из подкожных локусов и кишечника животных. Культивируемые бактерии вызывали гибель лабораторных животных на 12–14 сутки, а некультивируемые бактерии – в течение первых четырех суток с признаками поражения головного мозга. Выявленные сроки транслокации бактерий определяют тактику проведения лечебно-профилактических мероприятий у больных с тяжелой термической травмой.

**Ключевые слова:** транслокация бактерий, культивируемые и некультивируемые бактерии, ожог, инфекционный процесс

## EXPERIMENTAL INFECTION CAUSED BY THE CULTIVATED AND UNCULTIVATED BACTERIA OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA ON BACKGROUND OF AMBUSTIAL TRAUMA

Sakharov S.P., Kozlov L.B.

ГБОУ ВПО «Tyumen state medical academy» Russian Ministris of Health, Tyumen, e-mail: kozlov@tyumsma.ru

Influence of a translocation of the cultivated and not cultivated bacteria on development of infectious process against a burn disease at rabbits of breed «chinchilla» is studied. Clinical observations and microbiological researches on identification of circulation of microbial populations in an organism of experimental animals after hypodermic introduction to rabbits of the cultivated and not cultivated bacteria of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* against a burn trauma are conducted. For infection of animals of an ispolzovada an admixture of bacteria of *P. aeruginosa* and *S.aureus* in concentration of 10<sup>5</sup> degrees of microbial cells. In differences in a clinical current of a burn disease as a result of circulation in an organism of animals of the cultivated and not cultivated *P.aeruginosa* bacteria, and also *E. coli* translocation from an intestine of animals in the internals which are shown, first of all, in terms of development of infectious process with a lethal outcome are taped. The translocation of bacteria from hypodermic locuses and an intestine of animals was observed. The cultivated bacteria caused death of laboratory animals for 12–14 days, but not cultivated bacteria within the first four days with brain lesion signs. The taped terms of a translocation of bacteria define tactics of carrying out treatment-and-prophylactic actions at patients with a severe thermal injury.

**Keywords:** translocation of bacteria, cultivated and uncultivated bacteria, burn, infectious process

В общей структуре травматизма по данным ВОЗ ожоги занимают третье место в мире. Ежегодно в развитых странах регистрируется 290–300 ожогов на 100 тыс. населения. В Российской Федерации ежегодно около 500 тыс. населения получают ожоги, в том числе 29–46% из них нуждаются в госпитализации [1, 2, 3], в 5–7% случаев причиной гибели пациентов является патология головного мозга [4, 5]. Удельный вес детей, пострадавших от термической травмы, составляет 13,8–75,3% с высоким процентом летальности [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Одной из ос-

новных причин высокой летальности при ожоговой болезни является возникновение генерализованной инфекции с последующим развитием полиорганной недостаточности [12, 13, 14, 15].

В связи с развитием полиорганного патологического процесса, отсутствием единой тактики лечения инфекционных осложнений, возникающих при ожоговой болезни, возникает необходимость более детального изучения влияния патогенной и условно патогенной микрофлоры на развитие патологического процесса при ожого-

вой болезни и совершенствования методов лечения пациентов с тяжелой термической травмой.

**Цель исследований.** На модели кроликов породы «шиншилла» изучить динамику развития инфекционного процесса, вызванную культивируемыми и некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы.

**Задачи**

1. В опытах на кроликах породы шиншилла выявить особенности течения инфекционного процесса, вызванного культивируемыми и некультивируемыми бактериями *P. aeruginosa* и *S. aureus*, на фоне ожоговой травмы, на основании клинических, микробиологических и гистологических исследований.

2. На модели экспериментальных животных, кроликов породы шиншилла, изучить влияние динамики транслокации культивируемых и некультивируемых бактерий на развитие инфекционного процесса.

3. Выявить особенности патологических изменений в организме лабораторных животных, вызванных культивируемыми и некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы.

**Материалы и методы исследований**

Динамику транслокации микробных популяций изучали в организме кроликов породы шиншилла. Под наблюдением находилось 2 группы животных по 16 кроликов в каждой группе. Одной группе животных на фоне ожоговой травмы вводили подкожно смесь культивируемых бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* в концентрации  $10^5$  степени микробных клеток, а другой – некультивируемые бактерии *P. aeruginosa* и *S. aureus* в такой же концентрации. После предварительного наркоза по методике, предложенной А.В. Разиной [16], животным наносили термическую травму. Поверхность спины и боковые поверхности туловища кроликов погружали в водяную баню на 10 с при температуре  $90^{\circ}\text{C}$ . Кролики получали ожоговую травму со степенью поражения ШАБ. На ожоговой поверхности кроликов фиксировали перевязочный материал [17]. Средняя масса тела кроликов в исследуемых группах животных составила  $2262,5 \pm 28,4$  и  $2386,7 \pm 48,5$  грамм, а ожоговая поверхность –  $15,98 \pm 0,53$  и  $17,29 \pm 0,4\%$  площади поверхности тела соответственно.

Для заражения кроликов использовали культуры бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus*, выделенные от больных, находящихся на лечении в ожоговом отделении ГБУЗ ТО «Областной клинической больницы № 1» г. Тюмени. Идентификацию бактерий проводили по общепринятым методикам, используя двухтомное руководство по определению бактерий [18]. Микробиологические исследования проводили в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследований, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Некульти-

руемые бактерии получали по методике, предложенной Л.Б. Козловым с соавт., используя хладостат [19, 20].

Опыты на кроликах 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).

Для выявления преморбидного фона за кроликами до проведения опыта наблюдали в течение 21 дня. После карантина кроликов помещали в экспериментальные клетки собственной конструкции [21] и в течение 3 дней наблюдали за животными (процесс адаптации животных к новым клеткам). В виварии поддерживали температуру воздуха  $24-26^{\circ}\text{C}$  в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 и требованиями Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, выводу их из эксперимента и последующей утилизации.

В период эксперимента за кроликами проводили наблюдение в течение 21 дня. У погибших животных проводили вскрытие и исследование следующих органов: почек, легких, печени и головного мозга. Определяли в органах концентрацию культивируемых бактерий. Из органов готовили гистологические срезы и определяли наличие патологических изменений в органах. Для гистологических исследований внутренние органы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Гистологические срезы готовили методом заморозки и заливки в парафин. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, суданом III (выявление капель жира), по Рего, Бесту (выявление гранул гликогена), скопление фибрина определяли по методу Д.Д. Зербино.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью компьютерной программы Statistika v 6.0, с использованием средней арифметической ошибки ( $M \pm m$ ). Все полученные данные статистически обрабатывали с определением критерия t Стьюдента и Вилкоксона – Манна – Уитни. Корреляционный анализ некоторых данных провели с помощью программного комплекса «Microsoft Excel-97» для IBM PC с вычислением коэффициента корреляции и его ошибки.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Анализ проведенных исследований показал, что наблюдались существенные отличия в сроках гибели животных после подкожного введения культивируемых и некультивируемых бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* на фоне ожоговой травмы (рис. 1). Гибель животных после введения некультивируемых бактерий наблюдалась в период с 18 часов по 13 сутки и достигала 87,5% от числа животных взятых в опыт. Четыре кролика погибло в течение 23-х часов. Через 56 часов погибало 62,5% животных. После введения культивируемых бактерий гибель животных регистрировалась с 12 по 15 день после термической травмы. Погибало 75,0% животных.

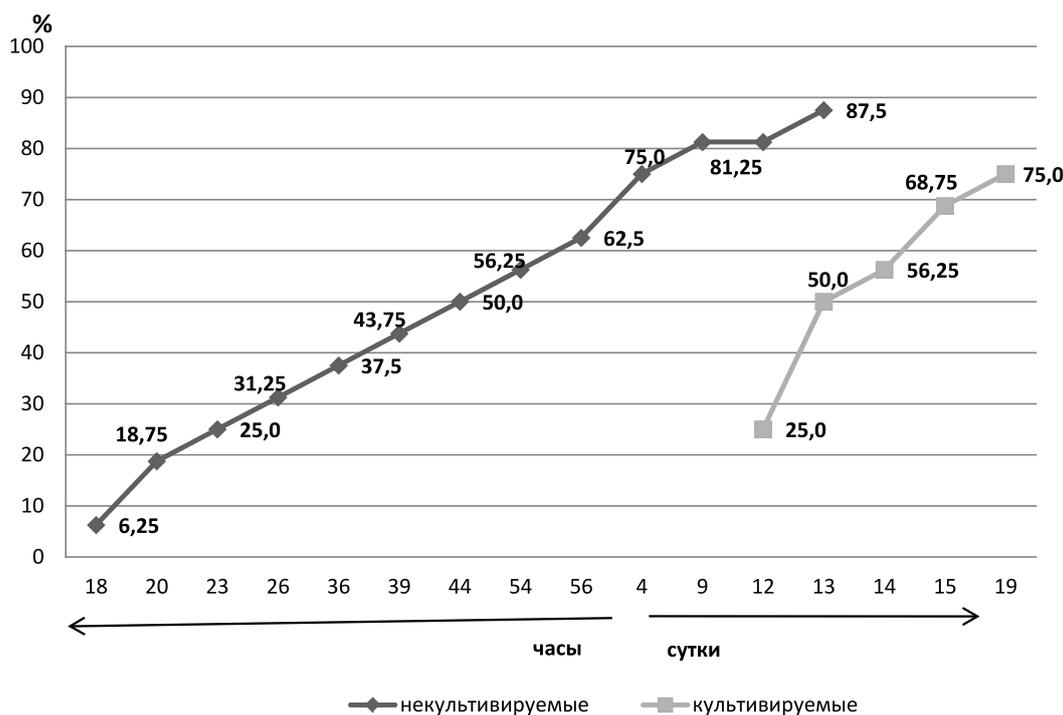


Рис. 1. Динамика гибели животных после подкожного введения культивируемых и некультивируемых бактерий *S.aureus* и *P.aeruginosa* на фоне ожоговой травмы

Микробиологические исследования внутренних органов животных показали, что у кроликов, погибших с 1 по 4 день после введения некультивируемых бактерий, инфекционный процесс был вызван культивируемыми бактериями *P. aeruginosa*. В печени кроликов, погибших в первый день инфекционного процесса, концентрация культивируемых *P. aeruginosa* составила  $2,04 \pm 0,3 \cdot 10^3$  микробных клеток в 1 мл, а к 4-му дню болезни достигла  $1,6 \pm 0,06 \cdot 10^8$  микробных клеток в 1 мл. Культивируемые бактерии *S. aureus* и *E. coli* в печени в течение первых суток выделить не удалось. Аналогичная тенденция увеличения концентрации *P. aeruginosa* отмечалась в легких и почках.

Микробиологические исследования внутренних органов животных после введения культивируемых бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* на фоне ожоговой травмы показали, что в органах животных происходило увеличение концентрации *P. aeruginosa* в острой стадии ожоговой болезни.

У кроликов, погибших после подкожного введения культивируемых бактерий на фоне ожоговой травмы, температура тела повышалась за 4 дня до летального исхода до  $39,8-40,7^\circ\text{C}$ , что характерно для развития инфекционного процесса.

Отмечались различия в типах температурных кривых у кроликов, инфицирован-

ных некультивируемыми бактериями на фоне термической травмы. У кроликов, погибших на 2–3 сутки, перед гибелью наблюдалось снижение температуры тела до  $37,2-37,4^\circ\text{C}$ . Гибель кроликов в первые сутки (4 кролика) и снижение температуры тела кроликов перед гибелью характерно для шокового состояния. У кроликов, погибших на 4-е сутки, наблюдалась атипичная лихорадка с большими перепадами температуры в течение суток, достигающими  $2-2,5^\circ\text{C}$ . Подобная динамика температурной кривой характерна для септических состояний. У животных, погибших на  $11,0 \pm 2,5$  сутки, перед гибелью наблюдалось повышение температуры тела до  $40,2-40,5^\circ\text{C}$ , что характерно для развития генерализованного инфекционного процесса.

Таким образом, температурная кривая у животных, инфицированных некультивируемыми бактериями, свидетельствует о различном патологическом процессе в организме животных в различные периоды ожоговой болезни.

Культивируемые бактерии на фоне ожоговой травмы вызвали клиническую симптоматику поражения желудочно-кишечного тракта на 12–15 день заболевания, а при введении некультивируемых бактерий в первые дни болезни у животных наблюдались симптомы поражения центральной нервной системы, в период с 4 дня болезни

появилась клиническая симптоматика поражения желудочно-кишечного тракта.

При патологоанатомическом вскрытии животных, инфицированных некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы, отмечался отек головного мозга у 4 кроликов (28,6%).

Клиническая симптоматика поражения головного мозга, развитие шокового состо-

яния, гибель животных в течение первых двух суток и отек мозговой ткани при патологоанатомическом вскрытии согласуются с данными гистологических исследований. В гистологических срезах головного мозга погибших животных обнаружены признаки отека мягких мозговых оболочек, их утолщение, разрыхление волокнистых структур (рис. 2).

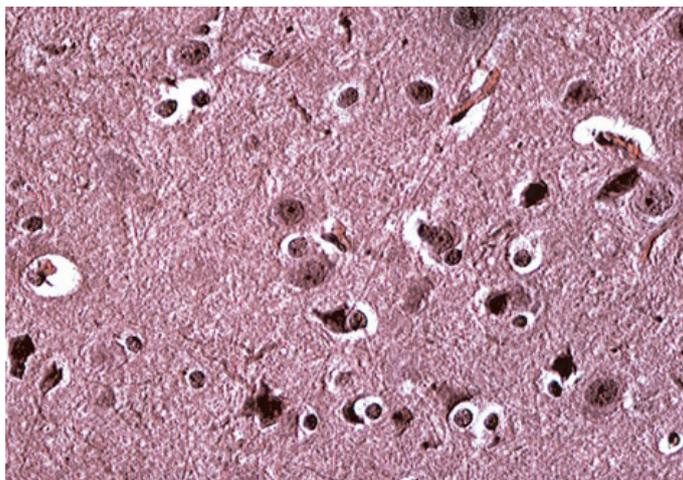


Рис. 2. Периваскулярный и перicyтoлярный отек головного мозга у кролика, погибшего после подкожного введения некультивируемых бактерий на фоне ожоговой травмы. Окp. ГЭ, x 40

В крупных оболочечных сосудах наблюдалось полнокровие, а в мелких – стаз. Наблюдался неравномерно выраженный перicyтoлярный отек мозговой ткани. В эндотелии сосудов наблюдались клетки с набухшими ядрами и со сморщиванием ядра вплоть до пикноза. Накапливались липиды в эндотелии сосудов и адвентициальных клетках. В отделах коры больших полушарий, мозжечка, в полосатом теле, ядрах зрительного бугра, субталамическом ядре Льюиса обнаружены различной формы некробиотические изменения нервных клеток. На рис. 2 видны дистрофически-дегенеративные изменения нервных клеток.

Анализ микробного пейзажа внутренних органов животных, инфицированных культивируемыми и некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы, согласуется с микробным пейзажем выделения культивируемых бактерий от больных с ожоговой болезнью. На ожоговой поверхности и в органах пациентов определялись условно-патогенные и патогенные бактерии, биооплeнкообразующие бактерии и их планктонная фракция, на поверхности ожоговой раны уже через 48 часов бактерии *P. aeruginosa* формировали биооплeнку [22, 23, 24, 25, 26].

В результате проведенных нами исследований установлено, что в различных ста-

диях инфекционного процесса в организме кроликов наблюдались изменения в соотношениях между количеством культивируемых и некультивируемых бактерий (рис. 3).

Непосредственно после введения некультивируемых бактерий при наличии благоприятных условий для размножения бактерий в организме кроликов происходил процесс перехода некультивируемых бактерий в культивируемое состояние. В остром периоде болезни в микробных популяциях преобладали культивируемые бактерии, а в период реконвалесценции происходило снижение в микробных популяциях концентрации культивируемых бактерий и увеличение количества некультивируемых бактерий.

В организме кроликов переход некультивируемых бактерий в культивируемое состояние происходил в течение 2–3 суток. В более поздний период наблюдался переход культивируемых бактерий в некультивируемое состояние под влиянием специфических и неспецифических защитных факторов макроорганизма. Бактерии теряли способность размножаться в различных биологических жидкостях животных. Формировалось определенное количество бактерий с признаками анабиоза.

На развитие патологических процессов в организме кроликов существенное влияние оказывала транслокация бактерий (рис. 4).

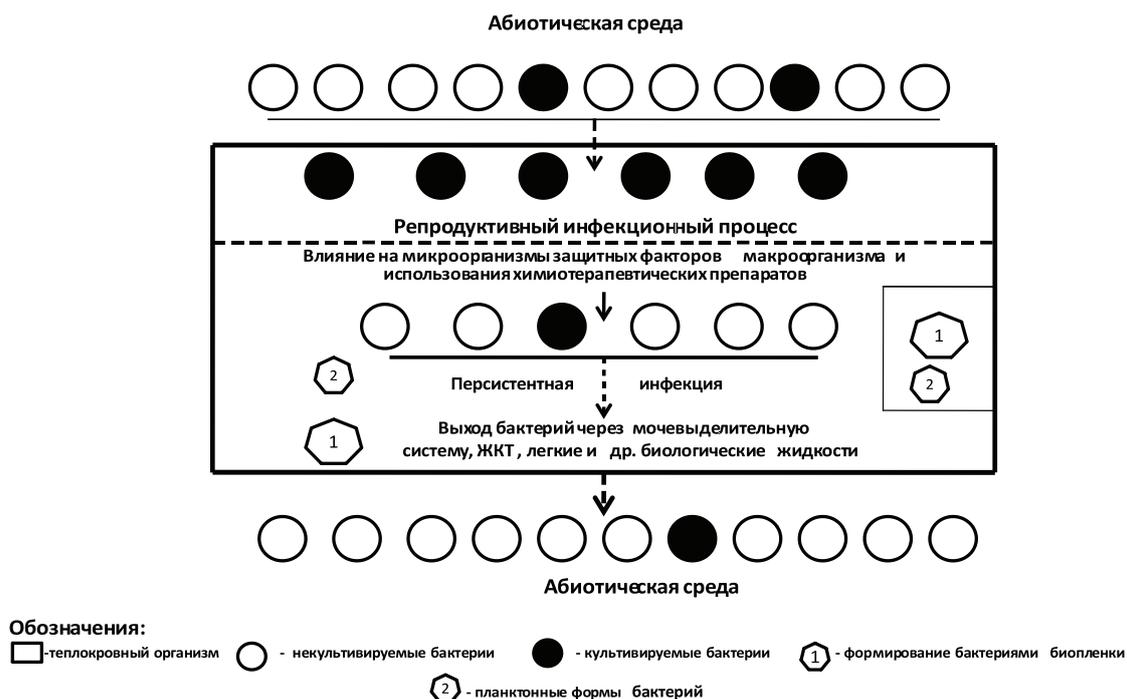


Рис. 3. Принципиальная схема изменчивости биопленкообразующих бактерий *P. aeruginosa* в организме кроликов породы шиншилла

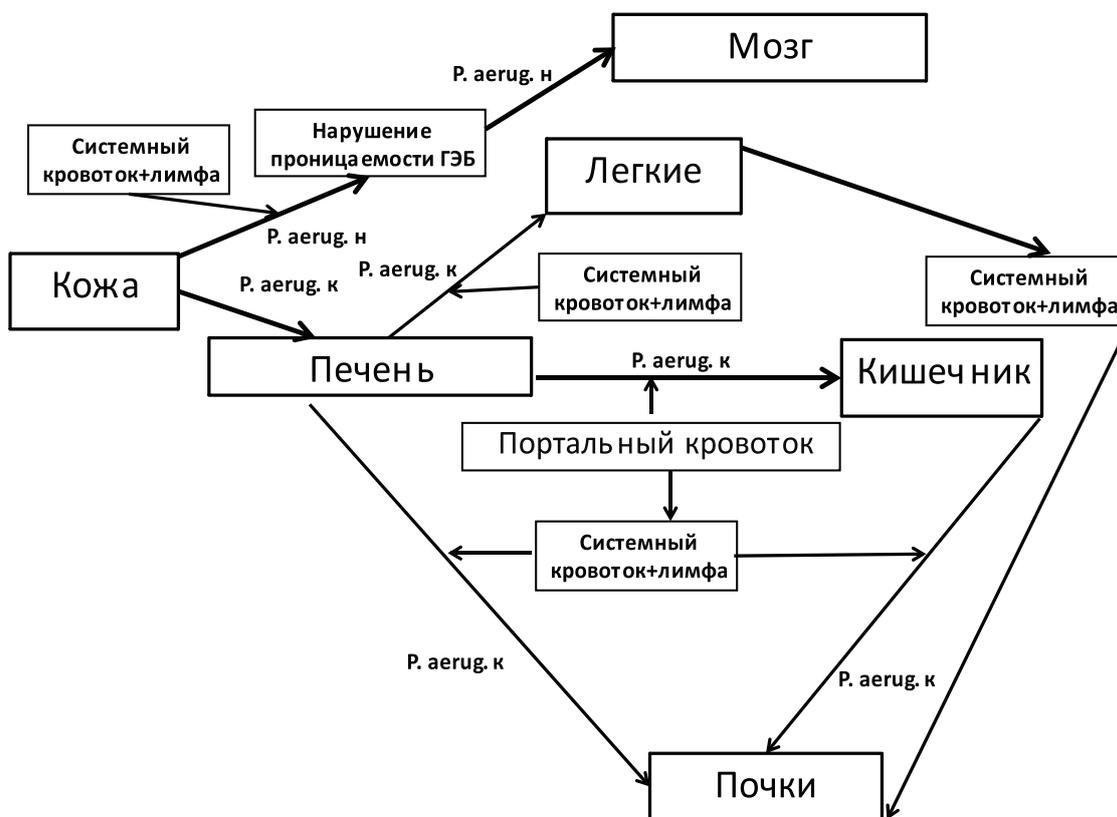


Рис. 4. Динамика транслокации *P. aeruginosa* в организме кроликов породы шиншилла после подкожного введения животным некультивируемых бактерий на фоне ожоговой травмы.  
 Обозначения: *P. aerug. н* – некультивируемые бактерии *P. aeruginosa*;  
*P. aerug. к* – культивируемые бактерии *P. aeruginosa*

В течение первых двух суток некультивируемые бактерии *P. aeruginosa* из подкожных локусов при нарушении проницаемости гематоэнцефалитического барьера (ГЭБ) проникали в головной мозг животных.

Через 24–54 часа после подкожного введения некультивируемых бактерий *P. aeruginosa* лабораторным животным наблюдался переход их в культивируемое состояние и проис-

ходила транслокация культивируемых бактерий *P. aeruginosa* в печень из подкожных локусов. Из печени культивируемые бактерии *P. aeruginosa* проникали через портальный кровоток в легкие, почки и в кишечник.

Наличие культивируемых бактерий *P. aeruginosa* в выше перечисленных органах подтверждено результатами микробиологических исследований (табл. 1).

**Таблица 1**

Динамика изменения концентрации культивируемых *P. aeruginosa* во внутренних органах животных, инфицированных некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы

Сроки микробиологических исследований	Количество бактерий в органах		
	печень	легкие	почки
20–23 часа	$2,04 \pm 0,3 \cdot 10^3$	$3,96 \pm 0,1 \cdot 10^3$	$1,8 \pm 0,05 \cdot 10^3$
4 день	$1,55 \pm 0,06 \cdot 10^8$	$1,7 \pm 0,05 \cdot 10^9$	$7,55 \pm 0,04 \cdot 10^8$
9–13 день	$7,8 \pm 0,1 \cdot 10^9$	$3,6 \pm 0,3 \cdot 10^8$	$3,75 \pm 0,2 \cdot 10^5$
21 день	$5,2 \pm 0,02 \cdot 10^1$	$2,85 \pm 0,14 \cdot 10^1$	$6,3 \pm 0,03 \cdot 10^2$

На 4–13 день болезни кроликов культивируемые бактерии синегнойной палочки начинали переходить в некультивируемое состояние и на 21 день, в стадии реконвалесценции, культивируемые бактерии *P. aeruginosa* в организме животных определялись в количестве 1–2 логарифма. Снижение концентрации культивируемой

*P. aeruginosa* во внутренних органах животных в стадии реконвалесценции инфекционного заболевания свидетельствовало о переходе бактерий в некультивируемое состояние.

При проникновении *P. aeruginosa* в кишечник наблюдались дегенеративные изменения в слизистой оболочке кишечника (рис. 5).

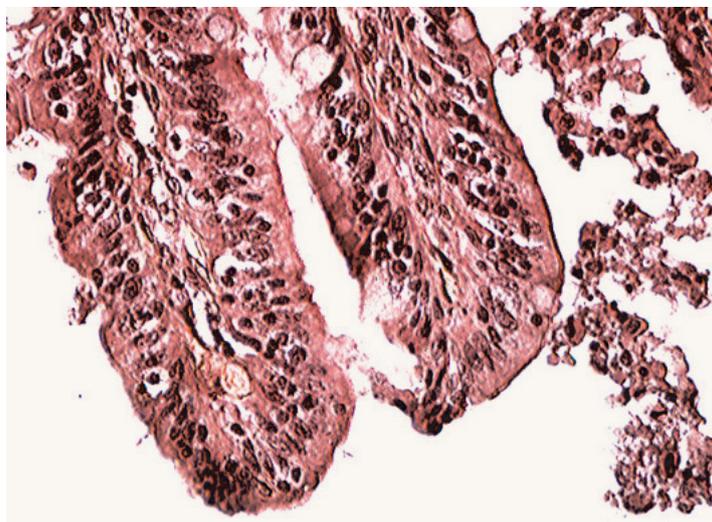


Рис. 5. Отсутствие слизистой оболочки в кишечнике у кролика, инфицированного некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы. Окр.ГЭ х 40

В кишечнике наблюдалось полнокровие сосудов подслизистого слоя и повреждение слизистой оболочки кишечника. В результате поражения кишечника микробами *P. aeruginosa* наблюдалась транслокация кишечной палочки из кишечника во внутрен-

ние органы животного. Подтверждением транслокации *E. coli* во внутренние органы животных служат результаты микробиологических исследований печени, легких и почек животных, погибших на 2–15 день после термической травмы (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения концентрации культивируемой *E. coli* во внутренних органах животных, инфицированных некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы

Сроки микробиологических исследований	Количество бактерий в органах		
	печень	легкие	почки
20–23 часа	0	0	0
4 день	$3,15 \pm 0,04 \cdot 10^6$	0	0
9–13 день	$4,4 \pm 0,4 \cdot 10^4$	$2,4 \pm 0,2 \cdot 10^4$	0
21 день	0	0	0

Обозначения: 0 – культивируемые бактерии в органах не определялись.

В течение первых суток кишечная палочка во внутренних органах не определялась. Через 36 часов после введения некультивируемых бактерий на фоне ожоговой травмы количество культивируемой *E. coli* в печени составило  $5,8 \cdot 10^3$  и достигло максимальных показателей к 4 дню болезни кроликов ( $3,15 \pm 0,04 \cdot 10^6$ ). К 9–13 дню количество культивируемой кишечной палочки в печени уменьшилось до  $4,4 \pm 0,4 \cdot 10^4$ , а к 21 дню болезни, в стадии реконвалес-

ценции, в печени культивируемых *E. coli* выделить не удалось. В почках кишечная палочка не определялась с 9 по 21 день исследования органов животных. Очевидно, в этот период в почках находилась некультивируемая кишечная палочка, то есть в стадии реконвалесценции наблюдался переход культивируемой *E. coli* в некультивируемое состояние.

Процесс транслокации кишечной палочки в организме кроликов представлен на рис. 6.

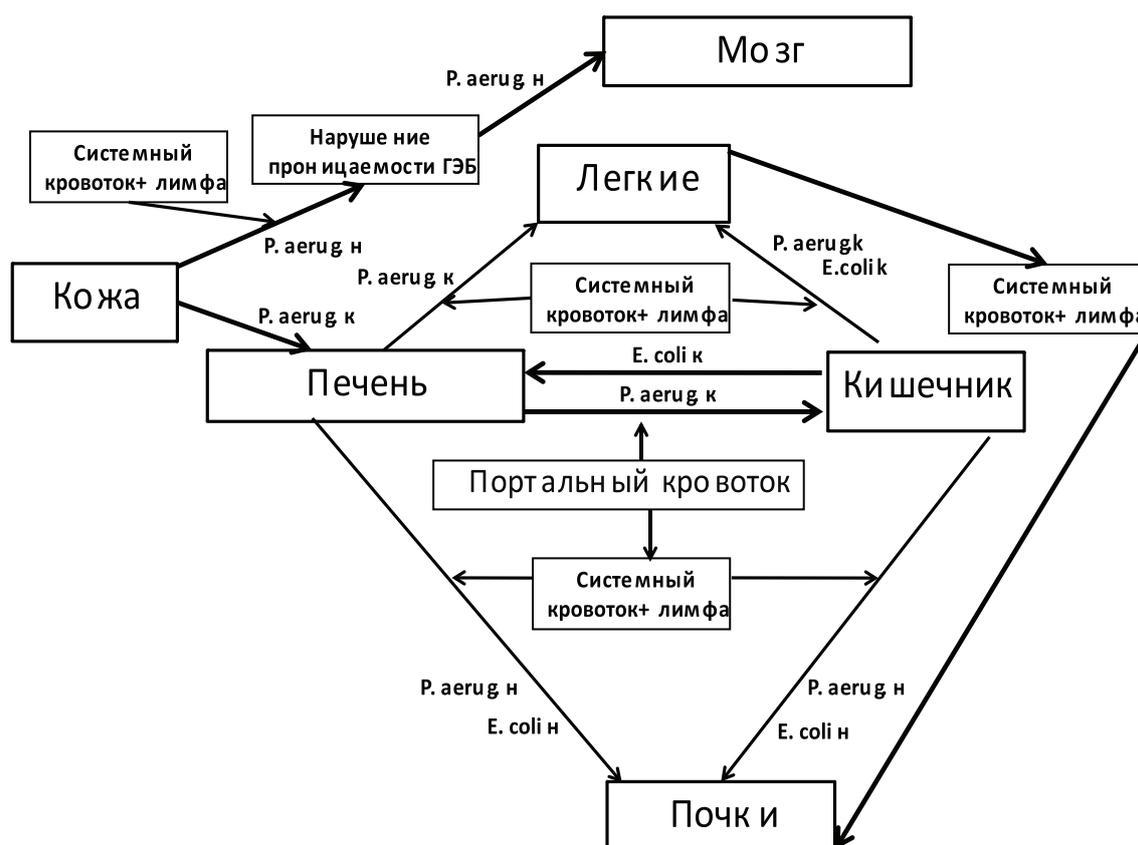


Рис. 6. Транслокация *E. coli* в организме кроликов породы шиншилла в результате повреждения эндотелия кишечника при инфекционном процессе, вызванном некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы.

Обозначения: *E. coli* к – культивируемая культура кишечной палочки; *E. coli* н – некультивируемая культура кишечной палочки. *P. aeruginosa* н – некультивируемые бактерии *P. aeruginosa*; *P. aeruginosa* к – культивируемые бактерии *P. aeruginosa*

Проведенные исследования на кроликах породы шиншилла показали, что имеются различия в динамике развития инфекционного процесса на фоне ожоговой травмы, вызванного культивируемыми и некультивируемыми бактериями.

При развитии инфекционного процесса, вызванного культивируемыми бактериями

на фоне ожоговой травмы, не наблюдалось поражение головного мозга на основании клинических и гистологических исследований (рис. 7), а транслокация синегнойной палочки и кишечной палочки с развитием инфекционного процесса в организме кроликов наблюдалась в более поздние сроки – на 12–15 день болезни.

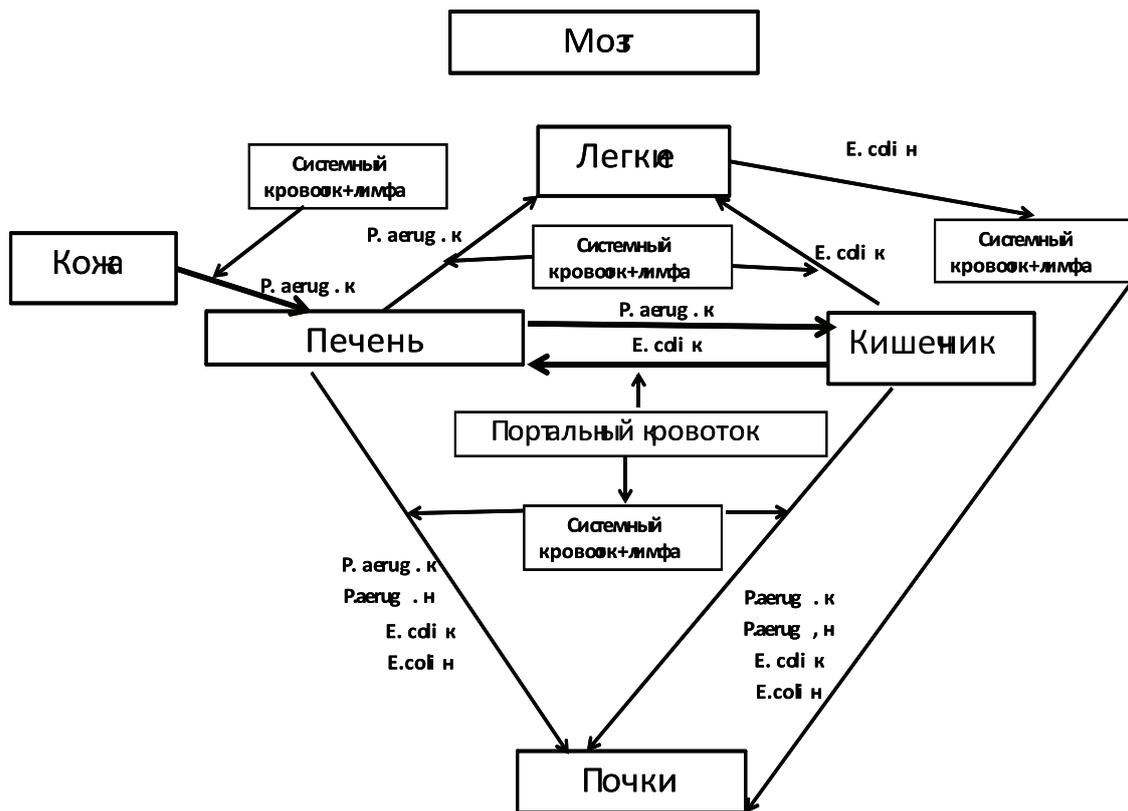


Рис. 7. Транслокация *P. aeruginosa* и *E. coli* в организме кроликов, инфицированных культивируемыми *P. aeruginosa* и *S. aureus* на фоне ожоговой травмы. Обозначения: *P. aerug. н* – некультивируемые бактерии *P. aeruginosa*; *P. aerug. к* – культивируемые бактерии *P. aeruginosa*; *E. coli к* – культивируемая культура кишечной палочки; *E. coli н* – некультивируемая культура кишечной палочки

Результаты проведенных исследований показали, что культивируемая и некультивируемая культуры *S. aureus* в инфекционном процессе не участвовали, очевидно, в результате однонаправленного антагонизма между синегнойной палочкой и стафилококком. Возможно, в присутствии синегнойной палочки культура *S. aureus* переходила в некультивируемое состояние.

Результаты наших исследований коррелируют с клиническими наблюдениями И.В. Шлык с соавт. [27]. При обследовании 262 больных, пострадавших от ожоговой травмы, осложненной сепсисом, установлено, что в динамике развития системного

воспалительного ответа у больных с тяжелой термической травмой в начальном периоде болезни ведущую роль играла не только тяжесть термического поражения, но и инфекционный процесс при нарушении иммунной реактивности организма.

Поражение головного мозга при ожоговой болезни наблюдал С.В. Хрулев [28]. На основании морфометрических показателей компьютерных томограмм головного мозга установлены периоды поражения головного мозга: с 1 по 5 и с 16 по 18 день. Именно в эти сроки нами наблюдалась гибель экспериментальных животных и поражение головного мозга, вызванные подкожным

введением некультивируемых бактерий *P. aeruginosa*.

### Выводы

1. На основании клинических, микробиологических и гистологических исследований на лабораторных животных ожоговую болезнь следует рассматривать как полиорганное поражение организма с генерализованным инфекционным процессом в результате транслокации культивируемых и некультивируемых бактерий, сопровождающееся развитием токсического шока, сепсиса, поражением головного мозга с высоким процентом летального исхода заболеваний.

2. Культивируемые и некультивируемые бактерии на фоне ожоговой болезни оказывали различное влияние на клиническое течение и патогенез ожоговой болезни у кроликов, проявляющееся, прежде всего, в сроках развития инфекционного и патологического процессов и в возможности поражения головного мозга.

3. На динамику развития инфекционного процесса существенное влияние оказывала транслокация бактерий из подкожных локусов, а также из кишечника животных в результате повреждения слизистой оболочки кишечника возбудителем инфекционного заболевания.

### Список литературы

1. Алексеев А.А. Актуальные вопросы организации и состояние медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации / А.А. Алексеев, В.А. Лавров // II съезд комбустиологов России, 2-5 июня 2008 г.: сб. науч. тр. – М., 2008. – С. 3–5.
2. Алексеев А.А. Проблемы организации и состояние специализированной помощи обожженным в России / А.А. Алексеев, В.А. Жегалов, А.А. Филимонов, В.А. Лавров // Мат. I съезда комбустиологов России. – М., 2005. – С. 3–4.
3. Спиридонов Т.Г. Патогенетические аспекты лечения ожоговых ран // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, № 8–9. – С. 395–399.
4. Шаповал, С.Д. Выраженность печеночной недостаточности у больных сепсисом и ее коррекция в системе комплексного лечения // Вестник морской медицины. – 2001. – № 2(14). – С. 23–29.
5. Campbell, M.S. Real-time PCR analysis of *Vibrio vulnificus* from oysters / M.S. Campbell, A.C. Wright // Appl. Environ. Microbiol. – 2003. – Vol.69. – № 12. – P. 7137–7144.
6. Алексеев, А.А. Актуальные вопросы организации и состояние медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации / Алексеев А.А., Лавров В.А. // II съезд комбустиологов России 2–5 июня 2008 года: сб. науч. трудов. – М., 2008. – С. 3–5.
7. Ашкрафт, К.У. Детская хирургия: пер. с англ. Т.К. Немиловой / К.У. Ашкрафт, Т.М. Холдер. – СПб., Хардфорд, 1996. – 1 т. – 384 с.
8. Баиров, Г.А. Детская травматология. – СПб.: Изд-во Питер, 2000. – 384 с.
9. Воздвиженский С.И. Прогностическое значение изменений иммунной системы у детей с термическими поражениями / С.И. Воздвиженский, А.П. Продеус, Т.С. Астамиров // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: мат. научной конферен., проводимый в рамках международного форума «Человек и травма». Посвящен 55-летию Нижегородского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии. – Нижний Новгород, 2001. – С. 189.
10. Карпова, Л.С. Значение гетерогенности респираторно – синцитиальных вирусных популяций в развитии эпидемиологического процесса / Л.С. Карпова, Т.И. Орлова, Т.И. Карпунин // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1986. – № 4. – С. 67–74.
11. Лейдерман, И.Н. Синдром полиорганной недостаточности, метаболические основы // Вестн. интенсив. терапии. – 1999. – № 2. – С. 5–10.
12. Антонов А.Г. Байбарина Е.Н., Соколовская Ю.В. Объединенные диагностические критерии сепсиса у новорожденных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т.4. – № 5–6. – С. 113–115.
13. Баранов А.А. Неонатология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
14. Самсыгина Г.А. Антибактериальная терапия сепсиса у детей. Лекции по педиатрии. – М.: Медицина, 2005. – 524 с.
15. Самсыгина Г.А. Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии // Педиатрия. – 2003. – № 5. – С. 35–45.
16. Разина А.В. Влияние различных вариантов общей анестезии и операционной травмы на организм: автореф. дис. ... канд. ветерен., наук. – Троицк, 2010. – 26 с.
17. Устройство для фиксации перевязочного материала на ожоговой поверхности экспериментального животного: пат. 133721 Рос. Федерации МПК А61D 3/00. Козлов Л.Б. с соавт.; патентообладатель Сахаров С.П., Козлов Л.Б., заявка № 2013119319 от 26.04.2013; опубл. 27.10.2013. Бюл. № 30.
18. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т. пер. с англ. / под ред. Дж. Хоулта, Н.Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уилльямс. – М.: Мир, 1997. – Т. 1. – 432 с.; Т. 2 – 368 с.
19. Способ выделения некультивируемых бактерий стафилококка: пат. 2470074 Рос. Федерации МПК С12Q 1/04/ Козлов Л.Б. с соавт.; заявитель и патентообладатель Козлов Л.Б., Санников А.Г. – № 2011146052/10; заявл. 14.11.2011; опубл. 20.12.2012. Бюл. № 35.
20. Хладотермостат для выделения некультивируемых бактерий: пат. 125888 Рос. Федерации МПК В01L 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.
21. Устройство для проведения экспериментов на кроликах: пат. 132314 Рос. Федерации МПК А01К 1/03/ Козлов Л.Б. с соавт.; патентообладатель Сахаров С.П., Козлов Л.Б., заявка № 2013119320 от 26.04.2013; опубл. 20.09.2013. Бюл. № 26.
22. Алексеев, А.А. Ожоговая инфекция. Этиология, патогенез, диагностика и лечение: монография / А.А. Алексеев, М.Г. Крутиков, В.П. Яковлев – М.: Вузовская книга, 2010. – 416 с.
23. Гординская, Н.А. Значение микробиологического мониторинга в реабилитации тяжелообожженных / Н.А. Гординская, С.И. Пылаева, Е.В. Сабирова, Н.В. Абрамова // II съезд комбустиологов России 2–5 июня 2008 года: сб. науч. трудов. – М., 2008. – С. 82–83.
24. Роль факторов персистенции и вирулентности при микробиологических изменениях в организме человека / Б.Я. Усвятцов и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 4. – С. 58–62.
25. Бехало, В.А. Иммунобиологические особенности бактериальных клеток, входящих в состав «медицинских биопленок» / В.А. Бехало, В.М. Бондаренко, Е.В. Сысолятина, Е.В. Нагурская // Микробиология. – 2010. – № 4. – С. 97–107.

26. Козлов, Л.Б. Роль микробных ассоциаций в инфекционной патологии человека / Л.Б. Козлов, С.П. Сахаров, Е.В. Диц // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9. – С. 366–370.

27. Ожоговый сепсис: особенности развития и ранней диагностики / И.В. Шлык, Ю.С. Полушин, К.М. Крылов и др. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2009. – Т. 6. – № 5. – С. 14–24.

28. Хрулев С.В. Ожоговая травма с церебральными осложнениями у взрослых и детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2009. – 30 с.

### References

1. Alekseev A.A. Aktualnye voprosy organizatsii i sostoyanie meditsinskoj pomoshhi postradavshim ot ozhogov v Rossijskoj Federatsii / A.A. Alekseev, V.A. Lavrov // *II svezd kombustsiologov Rossii, 2–5 iyunya 2008 g.*: sb. nauch. tr. M., 2008. pp. 3–5.

2. Alekseev A.A. Problemy organizatsii i sostoyanie spetsializirovannoj pomoshhi obozhzhennym v Rossii / A.A. Alekseev, V.A. ZHeghalov, A.A. Filimonov, V.A. Lavrov // *Mat. I svezda kombustsiologov Rossii*. Moskva. 2005. pp. 3–4.

3. Spiridonov T.G. Patogeneticheskie aspekty lecheniya ozhogovykh ran / T.G. Spiridonov // *Rus. med. zhurn.* 2002. t. 10, no. 8–9. pp. 395–399.

4. Shapoval S.D. Vyrashennost pechenochnoj nedostatochnosti u bolnykh sepsisom i ee korrektsiya v sisteme kompleksnogo lecheniya / S.D. SHapoval // *Vestnik morskoy meditsiny*.-2001. no. 2(14). pp. 23–29.

5. Campbell M.S. Real-time PCR analysis of *Vibrio vulnificus* from oysters / M.S. Campbell, A.C. Wright // *Appl. Environ. Microbiol.* 2003. Vol. 69. no. 12. pp. 7137–7144.

6. Alekseev A.A. Aktualnye voprosy organizatsii i sostoyanie meditsinskoj pomoshhi postradavshim ot ozhogov v Rossijskoj Federatsii / Alekseev A.A., Lavrov V.A. // *II svezd kombustsiologov Rossii 2 5 iyunya 2008 goda*: sb. nauch. trudov. Moskva, 2008. pp. 3–5.

7. Ashkraft K.U. Detskaya khirurgiya / K.U. Ashkraft, T.M. KHolder. Per. s angl. Nemilovoj T.K. SPb., KHardford. 1996. It. 384 p.

8. Bairov G.A. Detskaya travmatologiya / G.A. Bairov. SPb: Izdatelstvo Piter. 2000. 384 p.

9. Vozdvizhenskij S.I. Prognosticheskoe znachenie izmenenij immunnnoj sistemy u detej s termicheskimi porazheniyami / S.I. Vozdvizhenski, A.P. Prodeus, T.S. Astamirov // *Mat. nauchnoj konferen. «Aktualnye problemy travmatologii i ortopedii»*, provodimyj v ramkakh mezhdunarodnogo foruma «Chelovek i travma». Posvyashhen 55-letiyu Nizhegorodskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta travmatologii i ortopedii. Nizhniy Novgorod. 2001. pp.189.

10. Karpova L.S. Znachenie geterogenosti respiratorno siintialnykh virusnykh populyatsij v razvitii ehpidemiologicheskogo protsessa / L.S. Karpova, T.I. Orlova, T.I. Karpukhin // *ZHurn. mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii*. 1986. no. 4. pp. 67–74.

11. Lejderman I.N. Sindrom poliorgannoj nedostatochnosti, metabolicheskie osnovy / I.N. Lejderman // *Vestn. intensiv. terapii*. 1999. no. 2. pp. 5–10.

12. Antonov A.G. Bajbarina E.N., Sokolovskaya YU.V. Ob»edinennye diagnosticheskie kriterii sepsisa u novorozhdennykh // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2005. T.4. no. 5–6. pp.113–115.

13. Baranov A.A. Neonatologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. M.: GENOTAR-Media. 2007. 848 p.

14. Samsygina G.A. Antibakterialnaya terapiya sepsisa u detej. Lektsii po pediatrii. M.: Meditsina. 2005. 524 p.

15. Samsygina G.A. Diskussionnye voprosy klassifikatsii, diagnostiki i lecheniya sepsisa v pediatrii // *Pediatriya*. 2003. no. 5. pp. 35–45.

16. Razina A.V. Vliyanie razlichnykh variantov obshhej anestezii i operatsionnoj travmy na organizm: avtoref. dis... kand. veteren., nauk. Troitsk. 2010. 26 p.

17. Ustrojstvo dlya fiksatsii perevyazochnogo materiala na ozhogovoj poverkhnosti ehksperimental'nogo zhivotnogo: pat. 133721 Ros. Federatsii MPK A61D 3/00. Kozlov L.B. s soavt.; patentoobladatel Sakharov S.P., Kozlov L.B, zayavka no. 2013119319 ot 26.04.2013; opubl. 27.10.2013. Byul.no. 30.

18. Opredelitel bakterij Berdzhii. V 2-kh t. Per. s angl. / Pod red. Dzh. KHoulta, N. Kriga, P. Snita, Dzh. Stejli, S. Uill'yams. M.: Mir, 1997. T. 1. 432 p.; T. 2 368 p.

19. Sposob vydeleniya nekultiviruemykh bakterij stafilokokka: pat.2470074 Ros. Federatsii MPK C12Q 1/04/ Kozlov L.B. s soavt.; zayavitel i patentoobladatel Kozlov L.B., Sannikov A.G. no.2011146052/10; zayavl. 14.11.2011;opubl.20.12.2012., Byul.no. 35.

20. KHLadotermostat dlya vydeleniya nekultiviruemykh bakterij: pat. 125888 Ros. Federatsii MPK B01L 7/00/ Kozlov L.B. s soavt.; zayavitel i patentoobladatel OOO Nauchno-proizvodstvennoe innovatsionnoe predpriyatie «Tyumenskij institut mikrobiologicheskikh tekhnologij (NPIP «TIMT»)). no. 2012104891/05; zayavl. 13.02.2012; opubl. 20.03.2013, Byul. no. 8.

21. Ustrojstvo dlya provedeniya ehksperimentov na krolikakh: pat. 132314 Ros. Federatsii MPK A01K 1/03/ Kozlov L.B. s soavt.; patentoobladatel Sakharov S.P., Kozlov L.B, zayavka no. 2013119320 ot 26.04.2013; opubl.20.09.2013. Byul. no. 26.

22. Alekseev, A.A. Ozhogovaya infektsiya. EHtiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie: monografiya / A.A. Alekseev, M.G. Krutikov, V.P. YAKovlev M.: Vuzovskayakniga, 2010. 416 p.

23. Gordinskaya, N.A. Znachenie mikrobiologicheskogo monitoringa v reabilitatsii tyazheloobozhzhennykh / N.A. Gordinskaya, S.I. Pylaeva, E.V. Sabirova, N.V. Abramova // *II svezd kombustsiologov Rossii 2 5 iyunya 2008 goda*: sb. nauch. trudov. Moskva, 2008. pp. 82–83.

24. Rol faktorov persistentssii i virulentnosti pri mikroehkologicheskikh izmeneniyakh v organizme cheloveka / B.YA. Usvyatsov i dr. // *ZHurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii*. 2006. no. 4. pp. 58–62.

25. Bekhalo, V.A. Immunobiologicheskie osobennosti bakterialnykh kletok, vkhodyashhikh v sostav «meditsinskikh bioplenok» / V.A. Bekhalo, V.M. Bondarenko, E.V. Sysolyatina, E.V. Nagurskaya // *Mikrobiologiya*. 2010. no. 4. pp. 97–107.

26. Kozlov, L.B. Rol mikrobynykh assotsiatsij v infektsionnoj patologii cheloveka / L.B. Kozlov, S.P. Sakharov, E.V. Dits // *Fundamentalnye issledovaniya*, 2013. no. 9. pp. 366–370.

27. Ozhogovyy sepsis: osobennosti razvitiya i rannej diagnostiki / I.V. SHlyk. YU.S. Polushin, K.M. Krylov i dr. // *Vestnik anestezii i reanimatologii*. 2009. T.6. no. 5. pp. 14–24.

28. KHrulev S.V. Ozhogovaya travma s tsebralnyimi oslozhneniyami u vzroslykh i detej: avtoref. dis...kand. med., nauk. Nizhniy Novgorod: 2009. 30 p.

### Рецензенты:

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

Разин М.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, Кировская государственная медицинская академия, г. Киров.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.