

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ІСАЄВА ГАННА ОЛЕГІВНА

УДК: 579:616.23/.24-053.2:615.281.015.8(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА
АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ ЗБУДНИКІВ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ
ДИХАННЯ У ДІТЕЙ**

Спеціальність 222 «Медицина»

Спеціалізація «Мікробіологія» (медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD).
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Г. О. Ісаєва

Науковий керівник: Мішина Марина Митрофанівна

(доктор медичних наук, професор)

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Ісаєва Г.О. Особливості мікробіологічних властивостей та антибіотикочутливості збудників захворювань органів дихання у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 03.00.07 «Мікробіологія» – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей мікробіологічних властивостей та антибіотикочутливості збудників захворювань органів дихання у дітей.

Захворювання органів дихання є найбільш частою причиною смертності у дітей у всьому світі та складають 15 % від загальної кількості летальних випадків серед дітей молодше 5 років.

Головною причиною летальності в даній групі захворювань вважається антибіотикорезистентність, що є глобальною проблемою, як в Україні, так і у всьому світі. Відповідно до звіту Центру Контролю та Профілактики Захворювань (CDC) у США щорічно виявляється більш ніж 2.8 мільйонів антибіотикрезистентних бактерій, що викликають летальні випадки у 35000 людей.

До найбільш частих антибіотикрезистентних мікроорганізмів відноситься 6 основних бактерій, включених у групу ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterobacter spp.*

Серед багатьох механізмів ухилення мікроорганізмів від пагубної дії антибактеріальних препаратів одним з основних є здатність до біоплівкоутворення.

Мікроорганізми усередині біоплівок у 1000 разів стійкіші до дії антибактеріальних препаратів у порівнянні з планктонними клітинами.

Кожного року проводяться десятки досліджень *in vitro* щодо здатності мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання, до біоплівкоутворення у дорослих та дітей.

Поряд з тим потребує удосконалення визначення впливу антибактеріальних препаратів на стадій розвитку біоплівок та прогнозування антибіотикорезистентності збудників захворювань органів дихання у дітей.

Метою дослідження було визначення особливостей фенотипових властивостей збудників захворювань органів дихання у дітей для удосконалення мікробіологічної діагностики та виявлення антибіотикорезистентності.

Матеріал для дослідження (мазки з зіву, носу, мокротиння) було відібрано від 100 дітей віком від 1 до 18 років з захворюваннями органів дихання (гострі бронхіти, позалікарняні пневмонії). Залежно від нозології пацієнти були розподілені на чотири групи. До 1-ої групи (n=17) увійшли діти з гострим бронхітом віком до 5 років включно; до 2-ої групи (n=32) – діти з гострим бронхітом старше 5 років; до 3-ої групи (n=19) – діти з позалікарняною пневмонією до 5 років включно; до 4-ої групи (n=32) – діти з позалікарняною пневмонією старше 5 років включно.

Дослідження складалося із 5 етапів. Першим етапом було визначення етіології захворювань органів дихання у дітей. Мікробіологічне дослідження проводили загальноприйнятими методами та за допомогою ідентифікаційних наборів МІКРО-ЛА-ТЕСТ[®], призначених для проведення стандартної ідентифікації з використанням мікрометодів.

Другий етап мав за мету дослідження адгезивних властивостей мікроорганізмів. Вивчення адгезивної активності мікроорганізмів проводили за методикою В.І. Бриліс. Адгезивні властивості представників грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів було встановлено за допомогою КУЕ (коефіцієнту участі еритроцитів у адгезивному процесі), СПА (середнього показника адгезії) і розрахунку ІАМ (індексу адгезивності мікроорганізмів). Другий етап був проведений на штаммах мікроорганізмів, що переважали, а саме

97 штамів мікроорганізмів (виділено у дітей з гострими бронхітами – 1 та 2 групи, виділено від дітей з позаликарняною пневмонією – 3 та 4 групи).

Вивчення здатності мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання у дітей, до біоплівкоутворення входило до третього етапу дослідження. Дослідження утворення біоплівок було відповідно методиці. Тестування штамів мікроорганізмів щодо здатності формування біоплівок було проведено у плоскодонних пластикових планшетах у досліді *in vitro*.

Виявлення дії антибактеріальних препаратів (цефтріаксону, амікацину, кларитроміцину, левофлоксацину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин)) на планктонні та біоплівковій форми мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання у дітей, було проведено за допомогою мікрометоду серійних розведень на четвертому етапі дослідження.

Заключним п'ятим етапом дослідження було визначення плазмідного профілю, особливо R-плазмід, що проводилось у Національному науковому центрі «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини». Для цього дослідження було обрано найбільш резистентні штами *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Визначення проводили фенол-хлороформним методом за Маніатісом та за допомогою комерційного набору GeneJET Plasmid Miniprep Kit (виробництва Thermo Fisher Scientific, США).

Від пацієнтів з захворюваннями органів дихання було виділено 334 штами мікроорганізмів. При дослідженні етіологічного спектру мікроорганізмів, виділених від дітей з захворюваннями органів дихання, на першому етапі дослідження, було визначено статистично значуще переважання грампозитивних мікроорганізмів, а саме: у дітей з гострими бронхітами до 5 років превалював *Staphylococcus aureus* – із зіву (40,0%, $p < 0,05$) та носу (54,5 %, $p < 0,05$); у дітей з гострими бронхітами старше 5 років β - гемолітичні стрептококи групи A достовірно частіше виділялись із зіву (42,9 %, $p < 0,05$), *Staphylococcus aureus* – з носу (85,7 %, $p < 0,05$) та мокротиння (45,5 %, $p < 0,05$);

у дітей з позалікарняною пневмонією до 5 років β - гемолітичні стрептококи групи А переважно виділялись з зіву (52,9 %, $p < 0,05$); у дітей з позалікарняною пневмонією старше 5 років *Streptococcus pneumoniae* достовірно частіше виділявся з зіву (41,9 %, $p < 0,05$) та мокротиння (49,9 %, $p < 0,05$).

Індекс адгезивності грампозитивних ($3,44 \pm 0,33$) та грамнегативних ($3,76 \pm 0,14$) мікроорганізмів, виділених від дітей з позалікарняною пневмонією, був статистично вищий у порівнянні з грампозитивними ($3,03 \pm 0,61$) та грамнегативними ($3,50 \pm 0,07$) мікроорганізмами, виділеними від дітей з гострими бронхітами (відповідно $p = 0,000458$; $p = 0,000219$). Найвищий показник індексу адгезивності був у штамів *Pseudomonas aeruginosa* ($H = 14,35$; $p = 0,0025$), виділених від дітей з позалікарняною пневмонією, що може бути обумовлено наявністю у даного мікроорганізму великої кількості адгезинів, що допомагає цьому мікроорганізму більш міцно прикріплюватись до поверхонь і тим самим більш успішно виконувати I стадію формування біоплівки, а саме адгезію.

При проведенні третього етапу дослідження – визначення здатності мікроорганізмів до біоплівкоутворення було встановлено, що мікроорганізми, виділені від дітей з захворюваннями органів дихання, були здатні формувати первинні та вторинні біоплівки. Статистично доведено, що щільність первинних біоплівок була вищою, у порівнянні з вторинними біоплівками при захворюваннях органів дихання ($Z = 8,55$; $p < 0,05$).

Щільність первинних біоплівок, що формували, як грампозитивні ($p < 0,05$), так і грамнегативні ($p = 0,002$) мікроорганізми, при позалікарняних пневмоніях була достовірно вищою щільності первинних біоплівок, що формували мікроорганізми при гострих бронхітах, що корелює з адгезивною активністю, визначеною на другому етапі дослідження.

Встановлено, що щільність первинних ($H = 13,29$; $p = 0,0041$) та вторинних ($H = 27,34$; $p < 0,05$) біоплівок, що формували штами *Pseudomonas aeruginosa*, виділені від дітей при позалікарняних пневмоніях, була найбільшою серед чотирьох мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*,

Klebsiella pneumoniae, *Pseudomonas aeruginosa*), найменша – у штамів *Staphylococcus aureus*.

Однак, щільність вторинних біоплівків, що формували грампозитивні мікроорганізми ($p=0,04$), виділені від дітей з гострими бронхітами була достовірно вищою, у порівнянні з щільністю вторинних біоплівків при позалікарняних пневмоніях.

Доведено, що щільність первинних біоплівків при гострих бронхітах серед трьох мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*) була найвищою у штамів *Staphylococcus aureus*, найнижчою – у штамів *Klebsiella pneumoniae* ($H=24,53$; $p<0,05$); щільність вторинних біоплівків була найбільшою у штамів *Klebsiella pneumoniae*, найменшою – у штамів *Staphylococcus aureus* ($H=22,69$; $p<0,05$). Отримані данні дозволяють припустити залежність ступеню проникнення антибактеріальних препаратів від щільності біоплівків.

Встановлено найбільша щільність планктонних клітин, що виділились при формуванні первинних біоплівків у штамів *Klebsiella pneumoniae*, найменша – у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, ($H=20,39$; $p=0,0001$) при позалікарняних пневмоніях, що обумовлювало більш високу здатність до формування наступної генерації біоплівків найбільшою у штамів *Klebsiella pneumoniae*, найменша у штамів *Pseudomonas aeruginosa*.

При дослідженні мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) антибактеріальних препаратів (АБП) при дії на формування первинної, вторинної та нових біоплівків *Staphylococcus aureus*, було виявлено, що МПК усіх обраних антибактеріальних препаратів збільшувалась. Вивчаючи МПК АБП при дії на формування первинної, вторинної, нових біоплівків *Streptococcus pneumoniae*, було виявлено, що МПК левофлораксацину та кларитроміцину збільшувалась, а саме: левофлораксацину – з 0,00078125 до 0,015625 мг/мл; кларитроміцину з 1,875 до 3,75 мг/мл. Аналізуючи отримані результати МПК АБП при дії на формування первинної, вторинної, нових біоплівків *Klebsiella pneumoniae* було виявлено, що МПК амікацину

збільшувалась з 0,0039 мг/мл до 0,0625 мг/мл. МПК АБП при дії на формування первинної, вторинної, нових біоплівки *Pseudomonas aeruginosa*, було виявлено, що МПК усіх обраних АБП збільшувалось.

Виявлені вірогідні прямі кореляційні зв'язки між концентрацією АБП та товщиною біоплівки при дії цефтріаксону, левофлоксацину, амікацину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на бактеріальні культури (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) та суспензійну культуру (*Streptococcus pneumoniae*), що свідчить про те, що при зменшенні концентрації АБП збільшувалась товщина біоплівки ($p < 0,05$). При дії цефтріаксону на сформовану первинну біоплівку *Staphylococcus aureus*, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на сформовану первинну біоплівку *Streptococcus pneumoniae* виявлені прямі кореляційні зв'язки між концентрацією АБП та товщиною біоплівки ($p < 0,05$). При дії амікацину, кларитроміцину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на вторинну біоплівку *Streptococcus pneumoniae*, левофлоксацину на вторинну біоплівку *Klebsiella pneumoniae* виявлені прямі кореляційні зв'язки між концентрацією АБП та товщиною біоплівки ($p < 0,05$). При дії цефтріаксону, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати нову біоплівку після дії на вторинну біоплівку *Staphylococcus aureus*; при дії левофлоксацину, амікацину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати нову біоплівку після дії на вторинну біоплівку *Streptococcus pneumoniae*; при дії левофлоксацину, амікацину, на здатність формувати нову біоплівку після дії на вторинну біоплівку *Klebsiella pneumoniae*; при дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати нову біоплівку після дії на вторинну біоплівку *Pseudomonas aeruginosa* виявлені прямі кореляційні зв'язки між концентрацією АБП та товщиною біоплівки ($p < 0,05$).

Однак, при дії кларитроміцину на сформовану первинну біоплівку *Staphylococcus aureus*, цефтріаксону та амікацину на сформовану первинну біоплівку *Klebsiella pneumoniae*; кларитроміцину та левофлоксацину на

вторинну біоплівку *Pseudomonas aeruginosa* були виявлені зворотні кореляційні зв'язки, що свідчать про те, що при зменшенні концентрації АБП зменшувалась товщина біоплівок, що дозволяє зробити висновок про відсутність ефекту терапевтичних доз АБП на сформовані біоплівки та ефективність застосування МПК та суб-МПК концентрацій АБП.

При дослідженні плазмідного спектру виявлено ДНК мікроорганізмів, молекул R плазмід, виявлено не було.

Новизна роботи полягає в наступному:

Уперше на регіональному рівні виявлено та статистично підтверджено, що провідним збудником позалікарняних пневмоній у дітей старше 5 років був *Streptococcus pneumoniae* (зів – 41,9 %, $p=0,004$; мокротиння – 49,9 %, $p=0,005$), у дітей молодше 5 років – β - гемолітичні стрептококи групи А (зів – 52,9 %, $p=0,002$). Провідними збудниками при гострих бронхітах у дітей старше 5 років були β - гемолітичні стрептококи групи А (зів – 42,9 %, $p=0,015$) та *Staphylococcus aureus* (мокротиння – 45,5 %, $p=0,03$), у дітей молодше 5 років – *Staphylococcus aureus* (зів – 40,0 %, $p=0,014$).

Доповнено наукові дані щодо адгезивної активності мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання у дітей. Виявлено, що індекс адгезивності грамнегативних мікроорганізмів, виділених від дітей з позалікарняною пневмонією був достовірно вище порівняно з індексом адгезивності мікроорганізмів, виділених від дітей з гострими бронхітами, ($p<0,05$).

Статистично доведено, що адгезивна активність грамнегативних мікроорганізмів була вище порівняно з грампозитивними мікроорганізмами ($p<0,05$), це може бути обумовлено тим, що грамнегативні мікроорганізми мають більшу кількість адгезинів.

Уточнені наукові дані щодо адгезивної активності *Pseudomonas aeruginosa*. Доведено, що адгезивна активність штамів *Pseudomonas aeruginosa* при позалікарняних пневмоніях була найвищою, серед інших збудників позалікарняних пневмоній ($N=14,35$; $p<0,05$).

Доведено, що щільність первинних біоплівок, збудників захворювань органів дихання у дітей, була вищою порівняно з вторинними біоплівками ($Z=8,55$; $p<0,05$).

Встановлено, що щільність первинних біоплівок, що формували грамнегативні мікроорганізми ($p<0,05$) при позалікарняних пневмоніях була достовірно вищою щільності первинних біоплівок, що формували мікроорганізми при гострих бронхітах, що відповідає даним, отриманим на другому етапі дослідження.

Уперше було виявлено, що первинні та вторинні біоплівки, які формували грамнегативні мікроорганізми, збудники позалікарняних пневмоній у дітей різного віку, були щільнішими за біоплівки, що формували грампозитивні мікроорганізми.

Уперше виявлено, що щільність вторинних біоплівок грампозитивних мікроорганізмів при гострих бронхітах була достовірно вищою, порівняно зі щільністю вторинних біоплівок при позалікарняних пневмоніях ($p<0,05$).

Зафіксовано найбільшу та найменшу щільність планктонних клітин, що виділились при формуванні первинних біоплівок при позалікарняних пневмоніях у представників грамнегативних мікроорганізмів, штамів *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa* відповідно ($H=20,39$; $p=0,0001$); при формуванні вторинних біоплівок при гострих бронхітах перевага була у представників грампозитивних мікроорганізмів, а саме – найбільша щільність у *Staphylococcus aureus*, найменша – у *Streptococcus pneumoniae* ($H=17,44$; $p=0,0002$); що обумовлювало більш високу здатність до формування наступної генерації біоплівок.

Доповнено наукові дані стосовно того, що мікроорганізм *Pseudomonas aeruginosa*, виділений від дітей з позалікарняними пневмоніями у дітей всіх вікових категорій, був найбільш патогенним мікроорганізмом, що зумовлено середніми та високими рівнями адгезивної активності ізолятів, найбільшою оптичною щільністю первинних біоплівок та високою здатністю продукувати піоціанін.

Визначено, що мінімальна пригнічуюча концентрація антибактеріальних препаратів, а саме цефалоспоринів (цефтріаксон), макролідів (klarитроміцин), аміноглікозидів (амікацин), фторхінолонів (левофлоксацин), комбінації препаратів (цефтріаксон+klarитроміцин) при дії на формування первинної, вторинної та наступної генерації біоплівок *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* збільшувалась. Для штамів *Streptococcus pneumoniae* така закономірність була тільки для левофлоксацину та klarитроміцину; для *Klebsiella pneumoniae* – лише для амікацину.

Виявлено зворотні кореляційні зв'язки при дії klarитроміцину ($R=-0,65$; $p=0,02$) на сформовану первинну біоплівку *Staphylococcus aureus*, цефтріаксону ($R=-0,77$; $p=0,003$) та амікацину ($R=-0,63$; $p=0,03$) на сформовану первинну біоплівку *Klebsiella pneumoniae*; klarитроміцину ($R=-0,76$; $p=0,005$) та левофлоксацину ($R=-0,78$; $p=0,003$) на вторинну біоплівку *Pseudomonas aeruginosa*, що свідчить про те, що терапевтичні дози антибактеріальних препаратів стимулювали ріст біоплівок мікроорганізмів.

На основі поглибленого вивчення мікробіологічних, молекулярно-генетичних показників й аналізу фахової літератури було систематизовано дані про взаємозв'язок здатності до біоплівкоутворення провідними збудниками захворювань органів дихання у дітей та чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів у біоплівковій формі існування.

Запропоновано алгоритм прогнозування антибіотикорезистентності на підставі визначення здатності мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання у дітей, до біоплівкоутворення, результатів чутливості мікроорганізмів у біоплівковій формі існування до антибактеріальних препаратів та молекулярно-генетичному методу виявлення плазмідного спектру.

Обґрунтована доцільність ранньої діагностики антибіотикорезистентності за допомогою визначення здатності мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання у дітей, до біоплівкоутворення, та визначення чутливості мікроорганізмів у біоплівковій формі існування до антибактеріальних препаратів *in vitro*.

Ключові слова: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, біоплівки, захворювання органів дихання у дітей, позалікарняна пневмонія, гострі бронхіти, діти, антибактеріальні препарати.

ABSTRACT

Isaieva H.O. Peculiarities of microbiological features and antibiotic sensitivity of microorganisms causing respiratory infections in children. – Qualification scientific work.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD), speciality 03.00.07 “Microbiology” – Kharkiv National Medical University, MOH of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to identification of microbiological features and antibiotic sensitivity of microorganisms causing respiratory infections in children.

Respiratory tract infections are one of the main causes of mortality in children in the world and comprise 15 % of all deaths among children less than 5 years of age. Antibiotic resistance is the main cause of death in this group of disease that is the global problem both in Ukraine and in the whole world. According to the report of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the USA more than 2.8 million of antibiotic resistance bacteria that cause death in 35000 people are annually detected.

There are six main antibiotic resistant bacteria included in ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter spp.*

Ability of microorganisms to form biofilms is one of the main mechanism of escaping from harmful action of antibiotics.

Microorganisms inside biofilms are 1000 times more resistant to antibacterial agents in comparison with planktonic cells. Each year there are hundreds of *in vitro* investigations concerning the ability of microorganisms causing diseases to form biofilms in children and adults.

However, knowledge about antibiotic action on the stages of biofilms formation and the level of prediction of antibiotic resistance of the causative agents of respiratory infections in children have to be improved.

The aim of the research was to detect peculiarities of phenotypic features of microorganisms, causative agents of respiratory infections in children, to improve microbiological diagnosis and detect antibiotic resistance.

Material for investigation (pharyngeal, nasal samples and sputum) was isolated from 100 children aged from 1 to 18 with respiratory infections (acute bronchitis, community-acquired pneumonia).

Children were divided into were 4 groups: Group I – children with acute bronchitis less than 5 years of age – 17 children, Group II – children with acute bronchitis older than 5 years of age – 32 children, Group III – children with community-acquired pneumonia less than 5 years of age – 19 children, Group IV – children with community-acquired pneumonia older than 5 years of age – 32 children.

The research involved 5 stages. First stage implied the detection of etiology of respiratory infections in children. Microbiological investigation was conducted by routine methods and with the aid of identification kits MICRO-LA-TEST used for standard identification.

Second stage was used for detection of adhesive properties of isolated microorganisms. Adhesive properties were revealed using Brillis method. Adhesive properties of Gram-positive and Gram-negative microorganisms were established using the Coefficient of erythrocytes action in adhesive process, Middle index of adhesion, and calculation of Index of microorganisms adhesion. Second stage involved 97 microorganisms (isolated from Groups I and II children with acute bronchitis, from Groups III and IV children with community-acquired pneumonia).

The ability of isolated microorganisms causing respiratory infections in children to form biofilms was assessed on the third stage of the research. The experiment took place in the sterile plastic plates for *in vitro* study.

The action of antibacterial agents (ceftriaxone, amikacin, clarithromycin, levofloxacin, combination of ceftriaxone+clarithromycin) on planktonic cells and biofilms of microorganisms causing respiratory infections in children was studied by serial dilution micromethod on the fourth stage of the research.

The final fifth stage involved identification of plasmids, especially R-plasmids conducted at the National Scientific Center “Institution of Experimental and Clinical Veterinary Medicine”. The most resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* were chosen for this purpose. Isolation of plasmids was performed using Maniatic’s method and commercial GeneJET Plasmid Miniprep Kit (manufactured by Thermo Fisher Scientific, USA).

During the study 334 strains of microorganisms were isolated. Determination of etiology of microorganisms, causative agents of the respiratory infections on the first stage of the research revealed statistical predominance of Gram-positive microorganisms: in children with acute bronchitis less than 5 years of age *Staphylococcus aureus* was the most predominant microorganism isolated from pharyngeal (40.0%, $p<0.05$) and nasal samples (54.5%, $p<0.05$); in children with acute bronchitis older than 5 years of age β - haemolytic streptococci group A was isolated significantly more often from pharyngeal samples (42.9 %, $p<0.05$), *Staphylococcus aureus* – from nasal (85.7%, $p<0.05$) and sputum samples (45.5%, $p<0.05$); in children with community-acquired pneumonia less than 5 years of age β - haemolytic streptococci group A was predominantly isolated from pharyngeal samples (52.9%, $p<0.05$); in children with community-acquired pneumonia more than 5 years of age *Streptococcus pneumoniae* was isolated significantly more often from pharyngeal (41.9%, $p<0.05$) and sputum samples (49.9%, $p<0.05$).

Index of adhesion of Gram-positive (3.44 ± 0.33) and Gram-negative (3.76 ± 0.14) microorganisms, isolated from children with community-acquired pneumonia was statistically higher in comparison with Gram-positive (3.03 ± 0.61) and Gram-negative (3.50 ± 0.07) microorganisms, isolated from children with acute bronchitis. The highest Index of adhesion was revealed in strains of *Pseudomonas aeruginosa* ($H=14.35$; $p=0.0025$), isolated from children with community-acquired pneumonia, which can be explained by the presence of great number of adhesions in this microorganisms, that help this microorganism more tightly attach to the surfaces and more successfully perform adhesion, the first stage of biofilms formation.

The third stage of the research implied detection of the ability of microorganisms to form biofilms which established that isolated microorganisms causing respiratory infections in children were able to form primary and secondary biofilms. It was statistically confirmed that optical density of primary biofilms was higher comparing with optical density of secondary biofilms ($Z=8.55$; $p<0.05$).

Optical density of primary biofilms formed by Gram-positive ($p<0,05$) and Gram-negative ($p<0,05$) microorganisms in children with community-acquired pneumonia was significantly higher that optical density of primary biofilms formed by Gram-positive and Gram-negative microorganisms in patients with acute bronchitis, that correlates with adhesive properties, detected on the second stage of the research.

Optical density of primary ($H=13.29$; $p=0.0041$) and secondary ($H= 27.34$; $p<0.05$) biofilms, formed by strains of *Pseudomonas aeruginosa*, isolated from children with community-acquired pneumonia, was shown to be the highest among four microorganisms (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), the smallest was formed by the strains of *Staphylococcus aureus*.

However, optical density of secondary biofilms, formed by Gram-positive microorganisms ($p=0.04$), isolated from children with acute bronchitis was authentically higher in comparison with optical density of secondary biofilms, isolated from children with community-acquired pneumonia.

Optical density of primary biofilms that formed three microorganisms (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*) isolated from children with acute bronchitis was found to be the biggest in strains of *Staphylococcus aureus*, the smallest in *Klebsiella pneumoniae* ($H=24.53$; $p<0.05$); optical density of secondary biofilms was highest in strains of *Klebsiella pneumoniae*, the lowest in *Staphylococcus aureus* ($H=22.69$; $p<0.05$). Taking into account the results it can be assumed that the ability of antibacterial drugs depends on the density of biofilms.

The highest optical density of planktonic cells, released during formation of primary biofilms was shown in strains of *Klebsiella pneumoniae*, the lowest in *Pseudomonas aeruginosa*, ($H=20.39$; $p=0.0001$) isolated from children with community-acquired pneumonia, that can be the cause of better ability to form new generation of biofilms in strains of *Klebsiella pneumoniae* and the lesser ability in strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

The study of action of minimal inhibitory concentration of antibacterial drugs on the ability to form primary, secondary and new biofilms of *Staphylococcus aureus* showed an increase in the minimal inhibitory concentration of all chosen antibacterial agents.

The assessment of action of minimal inhibitory concentration of antibacterial agents on the ability to form primary, secondary and new biofilms of *Streptococcus pneumoniae* established that minimal inhibitory concentration of levofloxacin and clarythromycin increased: levofloxacin from 0.00078125 to 0.015625 mg/ml; clarythromycin from 1.875 to 3.75 mg/ml.

Evaluation of the results concerning the action of minimal inhibitory concentration of antibacterial agents on the ability to form primary, secondary and new biofilms of *Klebsiella pneumoniae* showed that minimal inhibitory concentration of amykacin increased from 0.0039 mg/ml to 0.0625 mg/ml.

Calculation of the action of minimal inhibitory concentration of antibacterial agents on the ability to form primary, secondary and new biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* revealed an increase in the minimal inhibitory concentration of all chosen antibacterial agents.

Direct correlations between concentration of antibacterial agents (ceftriaxone, levofloxacin, amykacin, combination of ceftriaxone+clarithromycin) and density of biofilms were detected in action on bacterial cultures of *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and suspension culture of *Streptococcus pneumoniae*, which means that a decrease in concentration of antibacterial agents was associated with an increase in optical density of biofilms ($p<0.05$).

Direct correlations between concentration of antibacterial agents between concentration of antibacterial agents and density of biofilms were revealed in administration of ceftriaxone on the formed primary biofilm of *Staphylococcus aureus*, combination of ceftriaxone+clarithromycin on the formed primary biofilm of *Streptococcus pneumoniae* ($p<0.05$).

The study of action of amikacin, clarithromycin, combination of ceftriaxone+clarithromycin on the secondary biofilm of *Streptococcus pneumoniae*, levofloxacin on the secondary biofilm of *Klebsiella pneumoniae*, showed direct correlations between concentration of antibacterial agents between concentration of antibacterial agents and density of biofilms ($p<0.05$).

Assessment of the action of ceftriaxone, combination of ceftriaxone+clarithromycin, on the ability to form new biofilms after acting on the secondary biofilm of *Staphylococcus aureus*; action of levofloxacin, amikacin, combination of ceftriaxone+clarithromycin, on the ability to form new biofilms after acting on the secondary biofilm of *Streptococcus pneumoniae*; action of levofloxacin, amikacin, on the ability to form new biofilms after acting on the secondary biofilm of *Klebsiella pneumoniae*; action of combination of ceftriaxone+clarithromycin ($R=+0.85$, $p<0.05$) on the ability to form new biofilms after acting on the secondary biofilm of *Pseudomonas aeruginosa* demonstrated direct correlations between concentration of antibacterial agents between concentration of antibacterial agents and density of biofilms ($p<0.05$).

However, the study showed reverse correlations when acting with clarithromycin onto formed primary biofilms of *Staphylococcus aureus*; ceftriaxon and amikacin onto formed primary biofilms of *Klebsiella pneumoniae*; clarithromycin and levofloxacin onto secondary biofilm of *Pseudomonas aeruginosa*, which means that a decrease in antibacterial agent concentrations results in a decrease in density of biofilms. It can lead us to an assumption that in that cases therapeutic doses of antibacterial agents are non effective against already formed biofilms and can require a prescription of minimal inhibitory concentrations or sub-minimal

inhibitory concentrations of antibacterial agent against microorganisms within the biofilms.

Plasmids of antibiotic resistance or other plasmids, while investigating plasmid specter, were not detected.

Detection of the etiology of respiratory infections in children was enrolled to the scientific and investigatory work, study process of D.P.Grynov Department of Microbiology, Virology and Immunology of Kharkiv National Medical University, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of V.N. Karazin Kharkiv National University, Department of Microbiology, Virology and Immunology of National Pharmaceutical University.

Originality of the research.

At first time on the regional level it was detected and statistically confirmed that the main cause of community-acquired pneumonia in children older than 5 years of age was *Streptococcus pneumoniae* (that was isolated from the pharynx – 41.9 %, $p=0.004$; sputum – 49.9 %, $p=0.005$), in children less than 5 years of age – β - haemolytic streptococci group A were the main group of microorganisms (pharynx – 52.9%, $p=0.002$). In children with acute bronchitis more than 5 years of age prominent pathogens were β - haemolytic streptococci group A (pharynx – 42.9 %, $p=0.015$) and *Staphylococcus aureus* (sputum – 45.5 %, $p=0.03$), children with acute bronchitis less than 5 years of age were most commonly found to have *Staphylococcus aureus* (pharynx – 40.0 %, $p=0.014$).

Scientific information about adhesive properties of microorganisms, causing respiratory infections in children was expanded. It was proved that Index of adhesion of Gram-negative microorganisms, isolated from children with community-acquired pneumonia was higher comparing with those, isolated from children with acute bronchitis, ($p<0.05$).

It was statistically proved that adhesive properties of Gram-negative microorganisms were higher in comparison with Gram-positive microorganisms

($p < 0.05$), which can be explained by the presence of bigger amount of adhesions in Gramnegative microorganisms.

Scientific information about adhesive properties of *Pseudomonas aeruginosa* was clarified. Index of adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* strains, isolated from children with community-acquired pneumonia, was the highest in comparison to other microorganisms ($H=14.35$; $p < 0.05$).

It was proved that density of primary biofilms, causative agents of respiratory infections in children, was higher in comparison with secondary biofilms ($Z=8.55$; $p < 0.05$).

It was established that density of primary biofilms, formed by Gramnegative microorganisms causing community-acquired pneumonia in children, was bigger than density of biofilms, formed by Gram-negative microorganisms causing acute bronchitis in children ($p < 0,05$).

For the first time it was detected that primary and secondary biofilms, formed by Gram-negative microorganisms causing community-acquired pneumonia in children, were thicker than biofilms, formed by Gram-positive microorganisms.

The study for the first time revealed that optical density of secondary biofilms formed by Gram-positive microorganisms in children with acute bronchitis was significantly higher in comparison with optical density of secondary biofilms formed by Gram-positive microorganisms isolated from children with community-acquired pneumonia ($p < 0.05$).

The maximal and minimal optical density of planktonic cells isolated during the formation of primary biofilms by microorganisms causing community-acquired pneumonia was found for strains of *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*, respectively ($H=20.39$; $p=0.0001$). On the other hand, maximal and minimal optical density of planktonic cells isolated during formation of secondary biofilms by microorganisms causing acute bronchitis were shown to be among representatives of Gram-positive microorganisms, namely *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*, respectively ($H=17,44$; $p=0,0002$); that could help in the formation of the next generations of biofilms.

Scientific information that strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from children with community-acquired pneumonia in all age categories were the most pathogenic was added. It is explained by mean and high Indexes of adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* strains, the highest optical density of primary biofilms and high ability to produce pyocyanin.

It was detected that minimal inhibitory concentration of antibacterial agents, namely cephalosporins (ceftriaxone), macrolids (clarithromycin), aminoglycosides (amykacin), chinolons (levofloxacin), combination of ceftriaxone+clarithromycin while acting on the formation of primary, secondary and further generations of biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* increased. For strains of *Streptococcus pneumoniae* this regularity was detected only for levofloxacin and clarithromycin; for *Klebsiella pneumoniae* only for amykacin.

The study revealed reverse correlations when using clarithromycin ($R=-0.65$, $p=0.02$) on the formed primary biofilms of *Staphylococcus aureus*, ceftriaxone ($R=-0.77$; $p=0.003$) and amykacin ($R=-0.63$, $p=0.03$) on the formed primary biofilms of *Klebsiella pneumoniae*; clarithromycin ($R=-0.76$; $p=0.005$) and levofloxacin ($R=-0.78$; $p=0.003$) on the secondary biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*, that can be explained by the fact that therapeutic doses of antibacterial agents stimulated growth of biofilms of microorganisms.

Comprehensive study of microbiological, molecular-genetic indexes and analysis of topical literature was employed to systematize information about association between the ability to form biofilms by the main microorganisms causing respiratory infections in children and sensitivity of these microorganisms to the antibacterial agents in biofilms.

An algorithm of predicting antibiotic resistance on the base of detection ability of microorganisms causing respiratory infections in children to form biofilms, results of sensitivity of these microorganisms in biofilms to the action of antibacterial agents and molecular-genetic method of plasmids detection was suggested.

Advisability of the early diagnosis of antibiotic resistance by the ability of microorganisms causing respiratory infections in children, to form biofilms, their sensitivity to antibacterial drugs in biofilms form *in vitro* was reasoned.

Key words: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* *Pseudomonas aeruginosa*, factors of pathogenicity, biofilms, respiratory tract infections, community-acquired pneumonia, children, antibacterial drugs.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

У фахових виданнях (основні наукові результати дисертації).

(* особистий внесок дисертантки).

1. Ісаєва Г.О., Мінухін В.В., Гончарь М.О., Логвінова О.Л., Басюк М.А. Етіологія гнійно-запальних захворювань у дітей з бронхолегеневою патологією. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016. №4(73). С.20-22. (* – визначено основних збудників гнійно-запальних захворювань у дітей з бронхолегеневою патологією).
2. Mishyna M.M., Gonchar M.A., Logvinova O.L., Isaieva H.O., Basiuk M.A. Distribution of the causative agents of respiratory tract infections in children. *Inter Collegas Vol.1 № 7, 2020* - p.39. (* – вивчено кількість матеріалу для проведення аналізу з метою визначення основних збудників захворювань органів дихання в дітей).
3. Isaieva H.O., Mishyna M.M., Gonchar M.O., Logvinova O.L., & Basiuk M.A. (2020). Microorganisms causing respiratory diseases in children in relation to age and diagnosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(4), 552-556. <https://doi.org/10.15421/022085>. (* – визначення етіології збудників захворювань органів дихання в дітей залежно від віку та діагнозу).
4. Isaieva H.O., Mishyna M.M., Mozgova Y.A., Gonchar M.O., Logvinova O.L., & Basiuk M.A. (2021). Ability of microorganisms, causing respiratory infections in children, to form biofilms *in vitro*. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т 6, № 1 (29). С. 177-183. (* – визначення здатності основних мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання в дітей, формувати біоплівки, експеримент *in vitro*).
5. Ісаєва Г.О., Мішина М.М., Мозгова Ю.А., Гончарь М.О., Логвінова О.Л., Басюк М.А. (2020). Вплив антибактеріальних препаратів на біоплівкову

форму існування мікроорганізмів, виділених від дітей з позалікарняною пневмонією. *Медицина сьогодні і завтра*. 2020. № 4 (89). С. 4-12. (* – визначення впливу антибактеріальних препаратів на біоплівки мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання в дітей, експеримент *in vitro*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Ісаєва Г.О., Мішина М.М. Перспективи застосування озона та світлодіодного випромінення для запобігання утворення біоплівок умовно-патогенними мікроорганізмами, збудниками захворювань органів дихання у дітей. *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю: Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології присвячена 90-річчю акад. А.Я. Циганенко*, Харків, 24-26 червня 2019 С. 27-28 (* – проведено дослідження з визначення здатності мікроорганізмів формувати біоплівки)
7. Isaieva Hanna. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in children. ISIC, Kharkiv, 18-20 September, 2019 P. 24-25 (* – проаналізовано призначення антибактеріальних препаратів при позалікарняних пневмоніях у дітей)
8. Ісаєва Г.О. Питома вага мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання у дітей. *Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів Харків*, 20-22 січня 2020. С. 41-42 (* – досліджено визначення основних мікроорганізмів, виділених з респіраторного тракту в дітей)
9. Ісаєва Г.О., Мішина М.М., Павлова О.О. Видовий склад мікроорганізмів, які були виділені з респіраторного тракту у дітей з захворюваннями органів дихання. *Всеукраїнської науково-практичної конференції “Довкілля і здоров'я”*, 23-25 квітня 2020. С.64-65 (* – проведено дослідження з видового складу респіраторного тракту в дітей)

10. Isaieva H.O., Mishyna M.M. Predominance of microorganisms which were isolated from respiratory tract in children with respiratory diseases. Information technologies: science, engineering, technology, education, health: abstracts of XXVIII International scientific-practical conference MicroCAD-2020, in five parts. Р.П. Kharkiv, 2020. P. 319 (* – визначено основні мікроорганізми, виділені з респіраторного тракту в дітей)
11. Ісаєва Г.О. Визначення здатності мікроорганізмів, що викликають пневмонії у дітей, до біоплівкоутворення. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів Харків, 18-20 січня 2021 С.23-24. (* – проведено дослідження з визначення здатності мікроорганізмів формувати біоплівки)
12. Ісаєва Г.О. Здатність мікроорганізмів, що викликають захворювання органів дихання у дітей, формувати біоплівки. *Мікробіологія-перспективи розвитку.: матеріали наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, присвяч. 140-річчю проф. Д.П. Гриньова.* Харків, 10 грудня 2020 р. С. 34-35. (* – проведено дослідження з визначення здатності мікроорганізмів формувати біоплівки)

ЗМІСТ

	ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	28
	ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1	СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВИНИКНЕННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ЕТІОЛОГІЧНОГО ЧИННИКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	37
	1.1 Особливості збудників, що викликають захворювання органів дихання в дітей.....	38
	1.2 Особливості перебігу захворювань органів дихання в дітей залежно від факторів патогенності мікроорганізмів, що викликають ці захворювання.....	41
	1.3 Формування біоплівки мікроорганізмами – збудниками захворювань органів дихання в дітей.....	45
	1.4 Вибір антибактеріальної терапії при захворюваннях органів дихання в дітей залежно від збудника.....	47
	Висновки до розділу 1.....	52
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	53
	2.1 Об’єкти та матеріали дослідження.....	53
	2.2 Методи дослідження.....	54
РОЗДІЛ 3	ЕТІОЛОГІЧНИЙ СПЕКТР ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В ДІТЕЙ	61
	3.1 Визначення збудників захворювань органів дихання в дітей.....	61
	3.2 Визначення провідних збудників захворювань органів дихання в дітей залежно від віку та діагнозу.....	65

Висновки до розділу 3.....	78	
РОЗДІЛ 4	ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ФАКТОРІВ ПАТОГЕННОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ З УСТАНОВЛЕННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК ПРОВІДНИМИ ЗБУДНИКАМИ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В ДІТЕЙ	80
4.1	Визначення факторів патогенності штамів <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , виділених від дітей із захворюваннями органів дихання	80
4.2	Визначення адгезивних властивостей штамів <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , виділених від дітей із захворюваннями органів дихання	83
4.3	Особливості формування біоплівки збудниками захворювань органів дихання в дітей.....	86
4.4	Особливості продукування планктонних клітин мікроорганізмами – збудниками захворювань органів дихання в дітей	92
Висновки до розділу 4.....	97	
РОЗДІЛ 5	ДІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЗДАТНІСТЬ ФОРМУВАТИ БІОПЛІВКИ ТА НА СФОРМОВАНІ ПЕРВИННІ, ВТОРИННІ БІОПЛІВКИ Й ПЛАНКТОННІ ФОРМИ МІКРООРГАНІЗМІВ, ЗБУДНИКІВ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ, В ЕКСПЕРИМЕНТІ <i>in vitro</i>	99
5.1.	Визначення дії антибактеріальних препаратів на біоплівки мікроорганізмів – збудників захворювань органів дихання у дітей.....	99

5.2. Порівняння оптичної щільності біоплівки, що формували мікроорганізми без дії та під дією антибактеріальних препаратів	111
5.3. Порівняння оптичної щільності планктонних клітин без дії та під дією антибактеріальних препаратів.....	125
Висновки до розділу 5.....	144
РОЗДІЛ 6 ВИЗНАЧЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ КОНЦЕНТРАЦІЮ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ЩІЛЬНІСТЮ БІОПЛІВОК	146
Висновки до розділу 6.....	157
АНАЛІЗ Й УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	158
ВИСНОВКИ.....	165
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	169
ДОДАТКИ.....	183

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АБП – антибактеріальні препарати;

ОЩ – оптична щільність;

ДІ – довірчий інтервал;

ПЛП – позалікарняна пневмонія;

ГБ – гострий бронхіт;

ГР⁺ – грампозитивні мікроорганізми;

ГР⁻ – грамнегативні мікроорганізми;

ЗОД – захворювання органів дихання;

БГСА – β -гемолітичні стрептококи групи А;

ІАМ – індекс адгезивності мікроорганізмів;

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

МПК – мінімальна пригнічуюча концентрація.

ВСТУП

У дітей захворювання органів дихання, зокрема бактеріальної етіології, залишаються однією з найважливіших медичних проблем. Протягом останніх десятиліть спостерігається неухильне зростання в дітей рецидивуючих та хронічних захворювань органів дихання. Незважаючи на великий прогрес у розвитку медицини, дискутабельними є питання трансформації гострої патології в хронічну [1]. За оцінками European lung foundation щороку близько 151 мільйона нових випадків пневмоній реєструється в країнах, що розвиваються, у дітей молодше п'яти років. Розуміння факторів, які впливають на ризик та результат захворювань органів дихання, має важливе значення для покращення допомоги [2]. Важливу роль у розвитку захворювань органів дихання в дітей відіграє порушення мікробіоценозу респіраторного тракту. Мікробіом дихальних шляхів при його рівновазі вважається корисним для господаря, залучаючи імунну систему і забезпечуючи колонізаційну стійкість, тоді як незбалансована екосистема може сприяти трансформації умовно-патогенних мікроорганізмів на патогенні і в такий спосіб сприяти розвитку респіраторних інфекцій [3]. Мікробіологічні дослідження засвідчили раніше невізану складність бактеріального мікробіому дихальних шляхів, що змушує переосмислити механізми взаємодії макроорганізму та мікроорганізмів і патогенетичні особливості загострень хронічних захворювань легень. Склад мікробіому легень визначається міграцією, ліквідацією та відносними темпами росту його складників. Усі ці фактори різко змінюються при хронічних захворюваннях легень, зокрема при загостренні. Дисбактеріоз верхніх дихальних шляхів проковує нерегульовану імунну відповідь, що, своєю чергою, змінює умови росту мікроорганізмів у дихальних шляхах, сприяючи подальшому дисбактеріозу та збереженню циклу запалення. Таким чином, ключ до розуміння патогенезу хронічних захворювань легень може перебувати в розшифруванні складних взаємодій між господарем, збудником і

резидентною мікробіотою при захворюваннях та загостренні [4]. Правильно підібрана антибактеріальна терапія для кожної нозологічної форми захворювання вкрай важлива під час фармацевтичного вибуху та різкого зростання кількості мікроорганізмів, резистентних до антибактеріальних препаратів. В організації пульмонологічної допомоги найбільш слабкою ланкою є етіологічна верифікація збудника. Стартова антибактеріальна терапія призначається емпірично з урахуванням можливого збудника, а при нозокоміальній етіології захворювання – з урахуванням мікрофлори медичного закладу [5].

Гіпотеза дослідження полягає в тому, що на підставі визначення здатності до біоплівкоутворення й антибіотикочутливості збудників захворювань органів дихання можуть бути обґрунтовані шляхи вдосконалення мікробіологічної діагностики та ефективності призначення антибактеріальних препаратів при захворюваннях органів дихання в дітей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

НДР виконувалася в межах науково-дослідних робіт кафедри мікробіології, вірусології та імунології імені проф. Д. П. Гриньова Харківського національного медичного університету: «Удосконалення методів діагностики та лікування гнійно-запальних захворювань, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами» (№ держреєстрації № 0118U000930 – 2017–2019 рр.); «Експериментальне обґрунтування застосування комплексу протимікробних засобів на підставі визначення особливостей мікробіологічних властивостей збудників гнійно-запальних захворювань» (№ держреєстрації 0120U102569 КПКВК 2301020 – прикладна, 2020–2024 рр.).

Мета і завдання дослідження

Мета – вдосконалення мікробіологічної діагностики та виявлення антибіотикорезистентності на підставі визначення особливостей фенотипових властивостей збудників захворювань органів дихання в дітей.

Завдання:

1. Визначити етіологічний склад збудників захворювань органів дихання в дітей різних вікових груп.
2. Вивчити здатність до біоплівкоутворення основних мікроорганізмів – збудників захворювань органів дихання в дітей.
3. Виявити чутливість клінічних штамів у біоплівковій та планктонній формах існування до дії антибактеріальних препаратів.
4. Виявити кореляційні залежності між концентрацією антибактеріальних препаратів та щільністю сформованих біоплівок.
5. Визначити плазмідний профіль основних мікроорганізмів з виявленням R-плазмід.
6. Розробити алгоритм прогнозування антибіотикорезистентності мікроорганізмів.

Об'єкт дослідження – захворювання органів дихання в дітей (позалікарняні пневмонії, гострі бронхіти).

Предмет дослідження – збудники захворювань органів дихання в дітей.

Методи дослідження:

1. Бактеріологічний: ідентифікація мікроорганізмів за допомогою ідентифікаційних наборів «МІКРО-ЛА-ТЕСТ[®]»; визначення чутливості штамів мікроорганізмів до антимікробних препаратів за допомогою мікрометоду в полістиролових планшетах; тестування ізолятів на здатність утворювати біоплівки в чашках Петрі d=40мм та в плоскодонних полістиролових планшетах. Вимірювання оптичної щільності (од.ощ.) вихідної бактеріальної суспензії проводилося на приборі Densi-La-Meter, а інокульованих бактеріальних клітин – на фотометрі Multiskan EX при довжині хвилі 540 нм.
2. Молекулярно-генетичний метод: визначення плазмідного спектра мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання в дітей,

проводили з використанням лужного методу та за допомогою комерційного набору GeneJET Plasmid Miniprep Kit (виробництва Thermo Fisher Scientifics, США).

3. Статистичний: оцінювання достовірності досліджених показників. При обробленні результатів використано методи параметричної та непараметричної статистики із застосуванням програми Statistica.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше на регіональному рівні виявлено та статистично підтверджено, що провідним збудником позалікарняних пневмоній у дітей старше 5 років був *Streptococcus pneumoniae* (зів – 41,9 %, $p=0,004$; мокротиння – 49,9 %, $p=0,005$), у дітей молодше 5 років – β - гемолітичні стрептококи групи А (зів – 52,9 %, $p=0,002$). Провідними збудниками при гострих бронхітах у дітей старше 5 років були β - гемолітичні стрептококи групи А (зів – 42,9 %, $p=0,015$) та *Staphylococcus aureus* (мокротиння – 45,5 %, $p=0,03$), у дітей молодше 5 років – *Staphylococcus aureus* (зів – 40,0 %, $p=0,014$).

Доповнено наукові дані щодо адгезивної активності мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання у дітей. Виявлено, що індекс адгезивності грамнегативних мікроорганізмів, виділених від дітей з позалікарняною пневмонією був достовірно вище порівняно з індексом адгезивності мікроорганізмів, виділених від дітей з гострими бронхітами, ($p<0,05$).

Статистично доведено, що адгезивна активність грамнегативних мікроорганізмів була вище порівняно з грампозитивними мікроорганізмами ($p<0,05$), це може бути обумовлено тим, що грамнегативні мікроорганізми мають більшу кількість адгезинів.

Уточнені наукові дані щодо адгезивної активності *Pseudomonas aeruginosa*. Доведено, що адгезивна активність штамів

Pseudomonas aeruginosa при позалікарняних пневмоніях була найвищою, серед інших збудників позалікарняних пневмоній ($N=14,35$; $p<0,05$).

Доведено, що щільність первинних біоплівоч, збудників захворювань органів дихання у дітей, була вищою порівняно з вторинними біоплівками ($Z=8,55$; $p<0,05$).

Встановлено, що щільність первинних біоплівоч, що формували грамнегативні мікроорганізми ($p<0,05$) при позалікарняних пневмоніях була достовірно вищою щільності первинних біоплівоч, що формували мікроорганізми при гострих бронхітах, що відповідає даним, отриманим на другому етапі дослідження.

Уперше було виявлено, що первинні та вторинні біоплівки, які формували грамнегативні мікроорганізми, збудники позалікарняних пневмоній у дітей різного віку, були щільнішими за біоплівки, що формували грампозитивні мікроорганізми.

Уперше виявлено, що щільність вторинних біоплівоч грампозитивних мікроорганізмів при гострих бронхітах була достовірно вищою порівняно зі щільністю вторинних біоплівоч при позалікарняних пневмоніях ($p<0,05$).

Зафіксовано найбільшу та найменшу щільність планктонних клітин, що виділились при формуванні первинних біоплівоч при позалікарняних пневмоніях у представників грамнегативних мікроорганізмів, штамів *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa* відповідно ($N=20,39$; $p=0,0001$); при формуванні вторинних біоплівоч при гострих бронхітах перевага була у представників грампозитивних мікроорганізмів, а саме: найбільша щільність – у *Staphylococcus aureus*, найменша – у *Streptococcus pneumoniae* ($N=17,44$; $p=0,0002$), що обумовлювало більш високу здатність до формування наступної генерації біоплівоч.

Доповнено наукові дані стосовно того, що мікроорганізм *Pseudomonas aeruginosa*, виділений від дітей з позалікарняними пневмоніями всіх вікових категорій, був найбільш патогенним мікроорганізмом, що зумовлено середніми та високими рівнями адгезивної активності ізолятів,

найбільшою оптичною щільністю первинних біоплівок та високою здатністю продукувати піоціанін.

Визначено, що мінімальна пригнічуюча концентрація антибактеріальних препаратів, а саме цефалоспоринів (цефтріаксон), макролідів (klarитроміцин), аміноглікозидів (амікацин), фторхінолонів (левофлоксацин), комбінації препаратів (цефтріаксон+klarитроміцин) при дії на формування первинної, вторинної та наступної генерації біоплівок *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* збільшувалась. Для штамів *Streptococcus pneumoniae* така закономірність була тільки для левофлоксацину та klarитроміцину; для *Klebsiella pneumoniae* – лише для амікацину.

Виявлено зворотні кореляційні зв'язки при дії klarитроміцину ($R=-0,65$; $p=0,02$) на сформовану первинну біоплівку *Staphylococcus aureus*, цефтріаксону ($R=-0,77$; $p=0,003$) й амікацину ($R=-0,63$; $p=0,03$) на сформовану первинну біоплівку *Klebsiella pneumoniae*; klarитроміцину ($R=-0,76$; $p=0,005$) та левофлоксацину ($R=-0,78$; $p=0,003$) на вторинну біоплівку *Pseudomonas aeruginosa*. Це свідчить про те, що терапевтичні дози антибактеріальних препаратів стимулювали ріст біоплівок мікроорганізмів.

На підставі поглибленого вивчення мікробіологічних, молекулярно-генетичних показників й аналізу фахової літератури було систематизовано дані про взаємозв'язок здатності до біоплівкоутворення провідними збудниками захворювань органів дихання в дітей та чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів у біоплівковій формі існування.

Запропоновано алгоритм прогнозування антибіотикорезистентності на підставі визначення здатності мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання в дітей, до біоплівкоутворення, результатів чутливості мікроорганізмів у біоплівковій формі існування до антибактеріальних препаратів та молекулярно-генетичного методу виявлення плазмідного спектра.

Обґрунтовано доцільність ранньої діагностики антибіотикорезистентності за допомогою визначення здатності мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання в дітей, до біоплівкоутворення та визначення чутливості

мікроорганізмів у біоплівковій формі існування до антибактеріальних препаратів *in vitro*.

Практичне значення отриманих результатів

Результати дослідження етіологічного спектра захворювань органів дихання в дітей впроваджено в науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова Харківського національного медичного університету; кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна; кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету.

Особистий внесок здобувача

Дисертанткою самостійно проаналізовано наукову літературу за темою дисертаційної роботи, проведено патентно-інформаційний пошук, визначено мету і завдання дослідження, обґрунтовано та сформульовано основні висновки роботи.

Авторкою проведено лабораторні дослідження самостійно та з консультативною допомогою наукового керівника д.мед.н., проф. Мішиної М. М.; проаналізовано, узагальнено й статистично оброблено всі отримані лабораторні результати. Самостійно написано всі розділи дисертації, сумісно з науковим керівником сформульовано висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертації оприлюднено на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології», присвяченій 90-річчю акад. А. Я. Циганенка (м. Харків, 2019); на конференції ISIC-2019 (м. Харків, 2019); на Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 2020); на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2020); на XXVIII Міжнародній науково-практичній конференції MicroCAD-2020 (Харків, 2020); на Науково-практичній

конференції студентів та молодих вчених, присвяченій 140-річчю проф. Д. П. Гриньова (Харків, 2020); на Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 2021).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць у наукових фахових виданнях України, з них 1 стаття опублікована у журналі, що входить до наукометричної платформи *Web of Science*, 7 тез доповідей у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій. Перелічені публікації достатньо повно відображають запропоновані в роботі теоретичні та практичні вирішення.

Структура та обсяг дисертації

Дисертацію викладено українською мовою, загальним обсягом 235 сторінок машинописного тексту, з яких 150 сторінок займає основний текст. Дисертація складається зі змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнень результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Бібліографія містить 94 джерела, з яких 5 позицій – кирилицею і 89 – латиницею. Роботу ілюстровано 21 таблицею та 61 рисунком.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВИНИКНЕННЯ
ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД
ЕТІОЛОГІЧНОГО ЧИННИКА
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Респіраторний тракт став одним з найбільших резервуарів полірезистентних штамів мікроорганізмів, таких як *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) та *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) [6]. Постійні мешканці мікробіому включають мікроорганізми, що також є потенційними етіологічними агентами інфекцій респіраторного тракту в усьому світі, а саме: *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) та *S. aureus* [6-9]. Мікроорганізм *P. aeruginosa* може залишатися в респіраторному тракті тривалий проміжок часу навіть коли очікується, що антибактеріальні препарати (АБП), призначені на основі загальноприйнятих *in vitro* тестів визначення антибіотикочутливості, будуть активні [10].

Позалікарняна пневмонія є однією з найактуальніших проблем сучасної педіатрії. Небезпека такої пневмонії зумовлена високою дитячою смертністю та різноманітністю етіології. Більшість випадків негоспітальних пневмонії у дітей мають бактеріальну природу та підлягають лікуванню АБП, але за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), лише в третині випадків пацієнти отримують ефективні лікарські засоби [11].

АБП є найбільш ефективними терапевтичними агентами в боротьбі з бактеріальними інфекціями, однак надмірне та недоречне використання АБП спричинило появу та поширеність мультирезистентних штамів серед різних груп мікроорганізмів. Резистентні хвороботворні бактерії спричинюють загрозу по всьому світі, як серед госпітальних, так і серед негоспітальних штамів мікроорганізмів [12].

1.1. Особливості збудників, що викликають захворювання органів дихання в дітей

ВООЗ звітує, що у 2017 році відсоток смертей від пневмонії серед дітей молодше 5 років становив 15%, що відповідає 808694 випадкам [13].

Доречно уточнити, що етіологія захворювань нижнього респіраторного тракту в дітей має суттєві відмінності в різних вікових групах [11]. Для новонароджених групою ризику є бактерії – мешканці родових шляхів матері: стрептококи групи B, *Klebsiella spp.*, *Esherichia coli (E.coli)* [14-16].

У віковій групі від 2 до 5 років підвищується значущість *S. pneumoniae* та *H. influenzae* типу B [17,18]. *S. pneumoniae* досі є найпоширенішим мікроорганізмом, який виділяється від дітей у віковій групі від 5 до 13 років [19]. *S. pneumoniae* є одним з найбільш типових бактеріальних збудників, що викликають пневмонії в дітей, але останнім часом *S. aureus* та *Streptococcus pyogenes (S. pyogenes)* починають превалювати серед дітей, що потребують госпіталізації або в яких є ускладнення: некрози, парапневмонічний плевральний випіт, емпієма [20].

Незважаючи на використання кон'югованої вакцини проти *S. pneumoniae*, цей мікроорганізм досі залишається основним, що викликає захворювання органів дихання (ЗОД) у дітей, насамперед пневмонії. Цей факт знайшов підтвердження в численних дослідженнях, проведених у різних країнах.

У дослідженні італійських вчених [21] (вересень 2006 р. – жовтень 2018 р.), що включало дітей віком до 16 років, госпіталізованих до італійських лікарень з пневмоніями, ускладненими парапневмонічними абсцесами, *S. pneumoniae* було виділено в 72,8%, *S. pyogenes* – у 10,2% та *S. aureus* – у 3,7%.

Вченими з Мадрида, Іспанія, було виявлено, що *S. pneumoniae* був виділений у 2/3 від загальної кількості випадків пневмоній у дітей, також превалювали *S. pyogenes* та *S. aureus*. [20].

Мультицентрове дослідження, проведене у 8 країнах (Камбоджа, Китай, Гаїті, Індія, Мадагаскар, Малі, Монголія, Парагвай) упродовж 5 років (the GABRIEL study) із залученням 888 випадків госпіталізованих пацієнтів з рентгенологічно підтвердженою позалікарняною пневмонією, виявило моноінфекцію в 93% випадків і довело, що саме *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* та віруси асоціювалися з пневмонією. Автор наголошує, що підвищене охоплення вакцинацією може істотно зменшити тяжкий перебіг позалікарняних пневмоній серед дітей у країнах, що розвиваються [22, 23].

Інше мультицентрове дослідження, проведене в Бангладеші, Гамбії, Кенії, Малі, Південній Африці, Таїланді, Замбії протягом 4 років (the PERCH study) із залученням 1769 рентгенологічно підтверджених випадків тяжких позалікарняних пневмоній у дітей віком від 1 до 59 місяців, виявило наявність *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та вірусів у носоглоткових і ротоглоткових зразках [24].

Поодинокі джерела наголошують на тому, що причиною позалікарняних пневмоній є не пневмококи. Авторами [25] було показано, що серед збудників бактеріальних пневмоній, окрім пневмококів, були *S. pyogenes* та *S. aureus*, які характеризувалися більшими рівнями ускладнень порівняно з пневмоніями, викликаними *S. pneumoniae*. У дослідженні [20] пацієнти з позалікарняними пневмоніями, спричиненими *S. pyogenes*, мали найбільше ускладнень, зокрема плевральний випіт і направлення до відділення інтенсивної терапії.

Пневмонії, спричинені *S. aureus*, виникають, коли бактерії проникають до епітеліальних клітин верхніх дихальних шляхів завдяки порушенню слизового шару, чому можуть сприяти вірусні інфекції, такі як грип або кір, або за рахунок використання ендотрахеальних трубок при механічній вентиляції

легень. Це призводить до активації прозапальної вродженої імунної відповіді з активацією імунних клітин. Окрім ролі імунної відповіді, контакт між *S. aureus* та верхніми дихальними шляхами регулюється також факторами патогенності мікроорганізму. Ці чинники виконують велику кількість функцій, зокрема лізис клітин за рахунок літичних токсинів, імунної модуляції та формування біоплівки [26,27]. Вчені [28] засвідчують, що пневмонії, викликані *S. aureus*, можуть бути причиною тяжкої деструкції легень та призводити до летальних випадків.

Позалікарняні пневмонії, викликані *S. aureus*, залишаються рідкісними в дітей, фіксуємо невелику кількість інформації стосовно клінічних характеристик пневмоній, спричинених цим збудником. Дослідження вчених з Греції [29] виявило збільшену тенденцію появи пневмоній, викликаних *S. aureus*, але більшість випадків асоціювалися з метицилін-резистентними штамами *S. aureus*. У когортному дослідженні дітей the Etiology of Pneumonia in the Community (EPIC), проведеному в Сполучених Штатах Америки [30], пневмонії, спричинені стафілококами, було виявлено в 1% випадків. Незважаючи на це, такі пневмонії частіше ускладнювалися парапневмонічним випотом, більш тривалим часом перебування в стаціонарі та більш характерним переведенням до відділень інтенсивної терапії. Ці стафілококи в 74% випадків були метицилін-резистентними. Протилежні результати отримано дослідниками з Мадрида [20], які виявили, що клінічний перебіг пневмоній, викликаних як стафілококами, так і стрептококами, не відрізнялися, що пояснювалося невеликим відсотком метицилін-резистентних штамів *S. aureus*.

Пневмонії, спричинені *K. pneumoniae* (*K. pneumoniae*), можуть бути розподілені на дві великі категорії: позалікарняні пневмонії та шпитальні пневмонії. Шпитальні пневмонії, викликані *K. pneumoniae*, превалюють над позалікарняними пневмоніями. Незважаючи на те, що позалікарняні пневмонії є доволі поширеними, це потенційно серйозні інфекції, які можуть швидко прогресувати та призводити до госпіталізації, навіть до відділень інтенсивної

терапії, провокуючи високі рівні смертності. *K. pneumoniae* рідко стають причиною позалікарняних пневмоній у Північній Америці, Європі, Австралії та є етіологічним агентом у 3-5% випадків позалікарняних пневмоній у цих регіонах. Однак у країнах Азії та Африки *K. pneumoniae* є другим мікроорганізмом після *S. pneumoniae*, стаючи причиною захворювань у 15%. У цих країнах трапляються обидва варіанти, що викликають позалікарняні пневмонії, такі як класичний та гіпервірулентний, причому гіпервірулентні штами превалюють. Повідомляється, що позалікарняні пневмонії, викликані *K. pneumoniae*, є причиною госпіталізації до відділення інтенсивної терапії у 22–32% випадків з рівнями летальності від 45 до 72% [26, 27].

1.2. Особливості перебігу захворювань органів дихання в дітей залежно від факторів патогенності мікроорганізмів, що викликають ці захворювання

Фактори вірулентності *P. aeruginosa* включають пігменти, сідерофори, екзотоксини (A, S, T, U, Y), ферменти (протеази, ліпази, еластази A та B, фосфоліпази, ДНК-аза), системи секреції, біоплівки. У *P. aeruginosa* існує 5 типів секреторних систем, серед яких тип I (T1SS), II (T2SS) та III (T3SS) відповідають за вірулентність цього мікроорганізму. Окрім захисту від імунної системи хазяїна, біоплівки *P. aeruginosa* забезпечують захист мікроорганізму від дії антибактеріальних препаратів в експериментах *in vivo*, а також відіграють роль у формуванні мультиантибіотикорезистентного фенотипу [31]. Піоціанін, який відповідає за зелено-блакитний колір колоній *P. aeruginosa*, що секретується T2SS, асоціюється із ступенем важкості та зниженням функції легень. Цей феназин може провокувати оксидантний стрес, порушення функцій ферментів, ДНК, що може призвести до лізису клітин [32-33].

Лектіни, білки на зовнішній мембрані *P. aeruginosa*, розпізнають глікозильовані карбогідрати на тканинах макроорганізму, допомагаючи бактеріальним клітинам у процесах прикріплення. Лектіни A та B медіують прикріплення цього мікроорганізму до епітеліальних клітин у легенях. Ці

клітинно-медійовані детермінанти вірулентності відіграють важливу роль у процесах колонізації, персистенції та виникнення інфекції в експериментах *in vivo* [31, 34].

Ліпополісахарид (ендотоксин) є головним компонентом *P. aeruginosa*, який активує імунну відповідь. Незважаючи на активацію інфламасом та виділення IL-1 β , головних компонентів реакції макроорганізму на інфекцію, викликану *P. aeruginosa*, цей мікроорганізм продовжує існувати та розмножуватися. Автори [35-37] припускають, що завдяки еволюційним процесам пульмонологічні грамнегативні патогени розвили внутрішньоклітинні механізми виживання та пригніченням активації IL-1 β для успішного інфікування. Система токсинів T3SS ініціює інфекцію й асоціюється з фульмінантною пневмонією. Після пілін-медійованого прикріплення токсини системи T3SS, такі як екзоензими S та T, пригнічують функцію нейтрофілів. За рахунок активації цих токсинів *P. aeruginosa* змінює метаболічну активність макроорганізму, що своєю чергою, збільшує її здатність персистувати в легенях. Екзотоксин Y може порушувати функцію паренхіматозного бар'єра дихальних шляхів завдяки впливу на ділення та життєздатність клітин [38].

S. aureus має багато поверхневих протеїнів, які розпізнають клітинні адгезивні молекули та можуть прикріплюватися до них та проникати в епітеліальні клітини легень, що в подальшому буде захищати бактерії від імунної системи макроорганізму та викликати хронічні інфекції [39,40].

Токсини, що продукуються *S. aureus*, а саме α -гемолізін та лейкоцидин Пантон-Валентайна, відіграють роль у розвитку некротичної пневмонії. Дослідження клінічних штамів, виділених як від пацієнтів з пневмонією, так і від пацієнтів з пневмонією на фоні муковісцидозу, указувало на мутації в локусі *agr*. Цей локус регулює експресію токсинів *S. aureus*, зокрема α -гемолізину та поверхневі протеїни, мікробіальні поверхневі протеїни, що розпізнають матриксні молекули прикріплення (MSCRAMMS), включаючи протеїн A. Найбільш важливим у патогенезі гострої пневмонії є α -гемолізін, який ініціює інвазивну інфекцію. У клінічних ізолятів дисфункція *agr*

асоціюється зі зниженою експресією токсинів, імуносупресією та адаптивними змінами стафілококів до існування в дихальних шляхах [38].

K. pneumoniae має декілька факторів патогенності, таких як капсульний полісахарид, ліпополісахарид, фімбрії (тип 1 та 3), протеїни зовнішньої мембрани та система сидерофорів. *K. pneumoniae* використовує ці фактори патогенності для виживання та для того, щоб ухилитися від імунної системи впродовж інфекції, а також у процесі формування біоплівки [41,42].

Капсула *K. pneumoniae* є одним з найбільш вивчених чинників патогенності.

В експерименті *in vivo* на моделі мишей [26] було доведено, що безкапсульні штами *K. pneumoniae* є менш патогенними порівняно з капсульними. Це зумовлено зменшенням бактеріального навантаження в легенях, низьким рівнем смертності серед мишей та неможливістю поширення *K. pneumoniae*. Водночас гіпервірулентні штами *K. pneumoniae* продукують гіперкапсули, що складаються з муковіскозних екзополісахаридних бактеріальних покриттів, які є більш щільними, ніж звичайна капсула. Ця гіперкапсула відіграє важливу роль у патогенезі гіпервірулентних штамів *K. pneumoniae*. Дослідження, проведені при інфекціях легень, спричинених *K. pneumoniae*, показали, що капсульні штами спричинювали формування менших рівнів прозапальних цитокінів TNF- α та IL-6 та вищі рівні протизапального цитокіну IL-10 порівняно з безкапсульними штамми. З огляду на такі цитокінові відповіді, більше імунних клітин формується в легенях при інфікуванні безкапсульними штамми. Капсула блокує бактерицидну дію системи транспортування гепарину та пригнічує її продукування епітеліальними клітинами дихальних шляхів. Керування капсулоутворенням може регулюватися наявністю цих антимікробних молекул; дослідження виявили, що регулювання експресії капсули відбувалося за наявності лактоферину та поліміксину В [26,27].

За рахунок отримання нового генетичного матеріалу за допомогою трансформації та рекомбінації фактори вірулентності *S. pneumoniae* існують та

процвітають. Для розуміння вірулентності цього мікроорганізму, а також для ефективного лікування та виготовлення вакцин потрібно досліджувати рівень генетичних варіацій усередині *S. pneumoniae* [43].

Пневмолізін *S. pneumoniae* може викликати лізис клітин, сприяє формуванню біоплівки, зменшує слизовий кліренс бактерій та може взаємодіяти з імунною системою хазяїна; регулює систему комплементу, пригнічує фагоцитоз, може регулювати продукування цитокінів і хемокінів [43-45].

Пілі *S. pneumoniae* залучаються до процесів прикріплення до епітеліальних клітин носоглотки й легень хазяїна та колонізації на цих ділянках. Пілі також захищають бактерії від фагоцитозу. У *S. pneumoniae* є два типи пілей: тип-1 та тип-2. Крім того, пілі спроможні стимулювати імунну відповідь макроорганізму [43].

Фактори вірулентності *S. pneumoniae* можуть погіршувати виділення слизу та сповільнювати рух війок. Незрілість і погіршення мукоцільярного кліренсу може бути причиною загострення за рахунок підвищення колонізації та повторних інфекцій.

D-аланін тейхоевих кислот клітинної стінки допомагає *S. pneumoniae* ухилятися від дії антимікробних пептидів (позитивно заряджених) завдяки скороченню негативного заряду. Негативно заряджена капсула також сприяє ухиленню від дії слизу шляхом електростатичного відштовхування. Нейрамінідаза *S. pneumoniae* деградує муцин та знижує негативний заряд за рахунок виділення сіалових кислот [43].

Проте головним фактором вірулентності *S. pneumoniae* та ціллю для пневмококової кон'югованої вакцини є полісахаридна капсула. Існує принаймні 97 антигенно відмінних капсульних серотипів, так само як і тих, що не мають капсули. Пневмококові поверхневі протеїни необхідні для колонізації та медіують вірулентність незалежно від наявності капсули. Пневмококи відомі обміном генетичного матеріалу, що призводить до високого рівня рекомбінацій усередині *cps*-локусу. Генетичний обмін у локусі *cps* між штамми, що мають

капсулу, та штамми без капсули може дати змогу капсульним штаммам тимчасово існувати як безкапсульним, незважаючи на вакцинацію. Високі рівні хромосомних рекомбінацій також зосереджені навколо регіонів, відповідальних за антибіотикорезистентність. Антибіотикорезистентність часто спостерігається у штамів пневмококів, а безкапсульні штамми *S. pneumoniae* часто мають мультиантибіотикорезистентність. Через швидкий трансфер генів антибіотикорезистентності невідкладне лікування є необхідною умовою для знищення пневмококових інфекцій, адже сприяє більш швидкому одужанню та може попередити дисемінацію в організмі [44].

1.3. Формування біоплівок мікроорганізмами – збудниками захворювань органів дихання в дітей

Загальновідомо, що біоплівки мікроорганізмів – це сукупність бактерій, які укладені в самогенерований матрикс з екстраклітинних полімерних субстанцій, є однією з головних стратегій виживання мікроорганізмів при непередбачуваних змінах умов життя (зокрема, температура та доступність поживних речовин) [46] та одним з найбільш важливих факторів патогенності, що виникає на поверхні бактерії, яка вбудована всередину екстрацелюлярного матриксу й може формуватися на великій кількості поверхонь. Виявлено, що мікроорганізми в складі біоплівок діють як спосіб захисту бактерій, який дає їм змогу виживати у ворожому середовищі та колонізувати поверхні за бажаних умов, створюючи захисний бар'єр до АБП та імунної системи макроорганізму [47]. Матрикс, який відповідає за більш ніж 90% біомаси біоплівки, діє як основа для адгезії до біотичних та абіотичних поверхонь бактерій, розташованих у суворих умовах навколишнього середовища, а саме під впливом дії АБП й імунної системи макроорганізму. Матрикс бактеріальної біоплівки є також постачальником поживних речовин, ферментів і цитозольних білків для біоплівкової спільноти. Водночас він ж полегшує міжклітинні комунікації [48].

Як відомо, прикріплення до поверхонь є першим і необхідним етапом формування біоплівок на поверхнях, а також важливою детермінантою колонізації абіотичних поверхонь. Поверхневі протеїни, а саме лектини А та В *P. aeruginosa*, фібронектин-зв'язуючий протеїн, протеїн А *S. aureus*, спричиняють взаємодію клітин під час формування біоплівок. У грамнегативних мікроорганізмів такі структури, як пілі, джгутики, медіують прикріплення до біотичних й абіотичних поверхонь [49].

K. pneumoniae також відома своєю здатністю формувати біоплівки. Біоплівки *K. pneumoniae* складаються з протеїнів, екзополісахаридів, ДНК, ліпопептидів [50]. Пілі 3-го типу та капсульні полісахариди є найбільш важливими поверхневими структурами *K. pneumoniae*, які беруть участь у процесах формування біоплівок [51].

Мутації в специфічних генах *K. pneumoniae* можуть впливати на функцію біоплівок [52]. Вчені виявили, що мутації *fabZ* та *lpxC* призводили до *lpxC* пригнічуваного росту *K. pneumoniae*, що спричиняло порушення сталості біоплівок [53].

Останніми роками увагу дослідників привернули протеїни поверхневої мембрани *K. pneumoniae*. Автори [54] засвідчили, що ліпопротеїн YfgL (BamB) залучено до процесу формування біоплівок *K. pneumoniae*, а транскрипційна експресія пілей 1-го типу є критичною для антифагоцитозу *K. pneumoniae* *in vivo*.

Авторами [55, 56] показано, що *P. aeruginosa* продукує три екзополісахариди: Pel, катіонний полімер частково деацетильованого N-acetylgalactosamine та N-acetylglucosamine; Psl, пентамер манози, глюкози та рамнози; альгінат, аніонний полімер уронової кислоти. Ці екзополісахариди беруть участь у прикріпленні до поверхонь, формуванні та стабільності структури біоплівки. Pel та Psl є ключовими екзополісахаридами при формуванні біоплівок *P. aeruginosa*. Це пояснюється тим, що вони сприяють прикріпленню до поверхонь і клітин, взаємодіють з екстраклітинною ДНК та молекулами макроорганізму. Екзополісахарид Psl знижує опсонофагоцитоз за

рахунок пригнічення поверхневих осаджень комплементу та сприяє внутрішньоклітинному виживанню бактерій, тоді як альгінат капсули захищає від фагоцитозу [49].

Запропоновано декілька гіпотез щодо пояснення ролі біоплівки в процесах резистентності до АБП. Одна з них, «гіпотеза лімітації проникнення», припускає, що біоплівки утворюють бар'єр для запобігання проникнення АБП усередину бактеріальних клітин, де летальна доза АБП може бути адсорбована компонентами екстрацелюлярного матриксу біоплівок або спожита та деактивована в біоплівках за рахунок інактивації ферментами й ефлюксними помпами. Інший спосіб попередити penetрацію АБП виникає в позитивно заряджених аміноглікозидів, які прикріплюються до негативно заряджених компонентів альгінату біоплівок, що призводить до повільної дифузії крізь біоплівку, забезпечуючи бактеріям додатковий час для реагування на стрес. У той самий спосіб екстрацелюлярна ДНК може відтермінувати penetрацію позитивно заряджених аміноглікозидів крізь біоплівку *P. aeruginosa* за рахунок електростатичних взаємодій [47].

1.4. Вибір антибактеріальної терапії при захворюваннях органів дихання в дітей залежно від збудника

Початкова антибактеріальна терапія позалікарняних пневмоній проводиться емпіричним шляхом, тому що етіологічний патоген у поодиноких випадках відомий при встановленні діагнозу [57-59].

Для виявлення основних груп АБП, що рекомендуються фахівцями з різних країн, було проведено аналіз міжнародних гідлайнів лікування позалікарняних пневмоній у дітей.

British National Formulary for children (2016 updated) рекомендують прийом *per os* амоксициліну як антибактеріального препарату першої лінії в дітей від 1 місяця до 18 років, при негативній відповіді на лікування – прийом

макролідів (кларитроміцину); при ускладненій пневмонії – внутрішньовенне введення амоксициліну клавулонату, цефуроксиму або цефотаксиму. Кларитроміцин також рекомендується для прийому пацієнтам з алергічними реакціями на пеніцилін.

RCPCH/ESPID Manual of Childhood Infections, «Blue Book» (2016 updated) рекомендують для дітей молодше 5 років прийом *per os* амоксициліну як антибактеріального препарату першої лінії. Прийом макролідів рекомендується при підозрі на інфекцію, спричинену *Mycoplasma spp.* чи *Chlamydia spp.* Для внутрішньовенного введення при тяжкій формі пневмонії рекомендують пеніцилін / амоксицилін, амоксицилін клавулонат, цефуроксим та цефотаксим / цефтріаксон.

British Thoracic Society (2011 updated) рекомендує прийом амоксициліну як препарату вибору для дітей усіх вікових груп. Альтернативні препарати: ко-амоксиклав, цефаклор, кларитроміцин, еритроміцин, азітроміцин. Крім того, макроліди рекомендуються за відсутності ефекту від початкової терапії, а також у разі мікоплазмової чи хламідійної пневмонії.

Canadian Pediatric Society (2015 updated) звітує: для амбулаторних пацієнтів препаратом вибору є амоксицилін для прийому *per os*, для пацієнтів, що потребують госпіталізації, – внутрішньовенне введення ампіциліну. Емпірична терапія III поколінням цефалоспоринів рекомендується для дітей з дихальною недостатністю чи септичним шоком, що є ускладненням пневмонії.

European Society of Paediatric Infectious Diseases (2012 updated) рекомендує для дітей молодше 1 місяця – амоксицилін / ампіцилін або аміноглікозиди (гентаміцин). Невакцинованим дітям показано прийом амоксициліну клавуланату або III покоління цефалоспоринів. Для лікування пневмонії, викликані атипovими патогенами, рекомендується прийом бета-лактамних антибактеріальних препаратів або макролідів [60].

Отже, аналіз міжнародних гідлайнів лікування пневмоній виявив, що емпіричне лікування здебільшого ґрунтується на ефективності впливу представлених АБП на планктонні форми існування мікроорганізмів.

Недостатньою видається інформація про ефективність впливу рекомендованих АБП на біоплівкові форми існування мікроорганізмів – збудників захворювань органів дихання в дітей, зокрема позалікарняних пневмоній.

Велику кількість досліджень *in vitro* було сфокусовано на дію субмінімальної пригнічуючої концентрацій АБП. Незважаючи на те, що в клінічній практиці антибактеріальні препарати зазвичай використовуються у великих дозах, застосування субмінімальної пригнічуючої концентрацій антистафілококових препаратів може бути обумовлено або антибіотик-резистентними мікроорганізмами, або фармакокінетикою антибактеріальних препаратів декількома шляхами.

По-перше, концентрація в плазмі може бути меншою за рівні мінімальної пригнічуючої концентрацій (МПК) наприкінці інтервалів дозування АБП з коротким періодом напіввиведення та преривчастим введенням доз. Це підходить для гентаміцину й антистафілококових пеніцилінів (оксацилін та інші), період напіввиведення яких становить лише 30–60 хвилин у пацієнтів з нормальною функцією нирок [61]. Однак період напіввиведення антистафілококових препаратів може бути знижений в окремих групах (діти, пацієнти з муковісцидозом), які мають підвищений ризик впливу суб-МПК антибактеріальних препаратів за умов лікування стандартними дозами.

По-друге, ці концентрації можуть бути суб-МПК у місці виникнення інфекції як наслідок поганої дифузії, особливо враховуючи, що важкі інфекції *S. aureus* асоціюються з інтенсивним некрозом. Наприклад, концентрація лінезоліду <4 мг/л мала вплив на альвеолярні макрофаги [62].

По-третє, низька концентрація АБП в плазмі та проникність тканин можуть виникати в разі взаємодії двох антибактеріальних препаратів. Було показано, що рифампін може знижувати дію суб-МПК-рівнів антистафілококових препаратів, таких як лінезолід і кліндаміцин. Отже, суб-МПК АБП можуть бути використані за умови поганого прикріплення

антибактеріальних препаратів до бактеріальних клітин, можливо, за рахунок факторів патогенності останніх. Ця особливість є характерною для антибактеріальних препаратів, що приймаються *per os* [63].

Антибіотикорезистентність є глобальною проблемою як в Україні, так і в усьому світі. ВООЗ звітує, що антибіотикорезистентність є однією з 10 головних проблем у світі. Недоречне та надмірне використання АБП призводить до виникнення антибіотикорезистентності [64].

Існує декілька факторів поширення генів антибіотикорезистентності серед мікроорганізмів, а плазмід-медіований трансфер вважається одним з найбільш важливих механізмів горизонтальної передачі мультиантибіотикорезистентності. У грамнегативних мікроорганізмів гени *bla_{SHV}*, *bla_{TEM}*, *bla_{CTX}* та *bla_{AMPc}*, наявні в *E. coli*, *K. pneumoniae* та *Acinetobacter spp.* β-лактамаз поширеного спектра, часто розташовуються на плазмідах. Гени, зафіксовані у великій кількості грамнегативних паличок, включаючи родину *Enterobacteriaceae*, мікроорганізми *P. aeruginosa* та *Acinetobacter spp.* класу А, В, D β-лактамаз, що медіують резистентність до β-лактамних антибактеріальних препаратів, виявлено також на плазмідах [65].

P. aeruginosa має багато механізмів антибіотикорезистентності, що включають ферменти β-лактамаз, протеїни Quorum-sensing, ефлюксні помпи, структурні мутації топоізомераз, альтерацію поринів та знижене продукування зовнішньої мембрани [66].

Дослідження [67], проведене впродовж 13 років у Сполучених Штатах Америки на більш ніж 87000 ізолятів *P. aeruginosa*, виділених від дітей без муковісцидозу віком до 17 років, звітувало, що відсоток мультиантибіотикорезистентних *P. aeruginosa* збільшувався з 15,4% до 26%, тоді як резистентність до карбапенемів підвищилася з 9,4% до 20%. У дослідженні було підтверджено, що інфекції, викликані як карбапенемрезистентними, так і мільтиантибіотикорезистентними

мікроорганізмами, вірогідно частіше виділялися від дітей віком 13–17 років, що перебували у відділеннях інтенсивної терапії.

Таким чином, аналіз літературних даних показав, що захворювання органів дихання в дітей залишаються однією з основних проблем сучасної педіатрії. Особливо актуальною проблемою є позалікарняні пневмонії серед дітей молодше 5 років, які можуть призводити до високих рівнів летальності. Безумовно, перелік основних етіологічних чинників, що викликають позалікарняні пневмонії, відомий, але поширення певного етіологічного агента, частота його верифікації можуть відрізнятися та залежать від багатьох факторів (місця проживання, загального стану пацієнта, супутньої патології). Водночас треба зазначити, що безконтрольне застосування АБП є однією з умов розвитку антибіотикорезистентності разом зі здатністю збудників формувати біоплівки, що також є умовою розвитку антибіотикорезистентності. Резюмуючи, можемо стверджувати, що обрана тема є актуальною, а вирішення визначених проблем дасть змогу покращити мікробіологічну діагностику захворювань органів дихання в дітей.

Висновки до розділу 1

1. Позалікарняні пневмонії в дітей, особливо у віковій групі молодше 5 років, досі є однією з головних причин захворюваності та смертності в усьому світі, насамперед у країнах, що розвиваються.
2. На підставі літературних даних було встановлено, що *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* є найбільш поширеними збудниками позалікарняних пневмоній у дітей; *S. aureus*, *S. pyogenes* можуть бути причиною тяжких захворювань легень у дітей.
3. Біоплівкоутворення є одним з головних факторів патогенності мікроорганізмів. Це пояснюється тим, що мікроорганізми всередині біоплівок у 1000 разів стійкіші до дії антибактеріальних препаратів порівняно з планктонними формами. Однак даних про формування біоплівок патогенами, що викликають захворювання органів дихання в дітей з Харкова та області, чутливості цих мікроорганізмів у біоплівковій та планктонній формі існування до основних груп антибактеріальних препаратів, недостатньо. Тому це питання потребує подальшого вивчення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти та матеріали досліджень

2.1.1. Загальна характеристика пацієнтів із захворюваннями органів дихання

Дослідження включало 100 дітей віком 0-18 років із захворюваннями органів дихання: позалікарняною пневмонією, гострим бронхітом, які перебували на лікуванні в КНП ХОР ОДКЛ м. Харкова у відділеннях інтенсивної терапії та пульмонології. Було відібрано дітей з попереднім діагнозом пневмонія та бронхіт. У 51 дитини було діагностовано позалікарняну пневмонію, 49 дітей мали гострий бронхіт.

Дітей госпіталізували в період з 1 серпня 2018 року по 1 вересня 2019 року. Обстеження дітей із захворюваннями органів дихання проводилося в день госпіталізації перед початком лікування.

Критерії включення пацієнтів у терапевтичні групи:

- ✓ підпис інформованої згоди родини пацієнта на участь у дослідженні;
- ✓ наявність гострого бронхіту, пневмонії;
- ✓ вік хворих від 1 до 18 років.

Критерії виключення з дослідження:

- ✓ усі пацієнти та/або їхні батьки, що не дали письмової інформованої згоди.

Дітей було розподілено на 4 групи : I група – діти з гострим бронхітом до 5 років включно (17 осіб); II група – діти з гострим бронхітом старше 5 років (32 особи); III група – діти з позалікарняною пневмонією до 5 років включно (19 осіб); IV група – діти з позалікарняною пневмонією старше 5 років (32 особи) (рис.2.1).

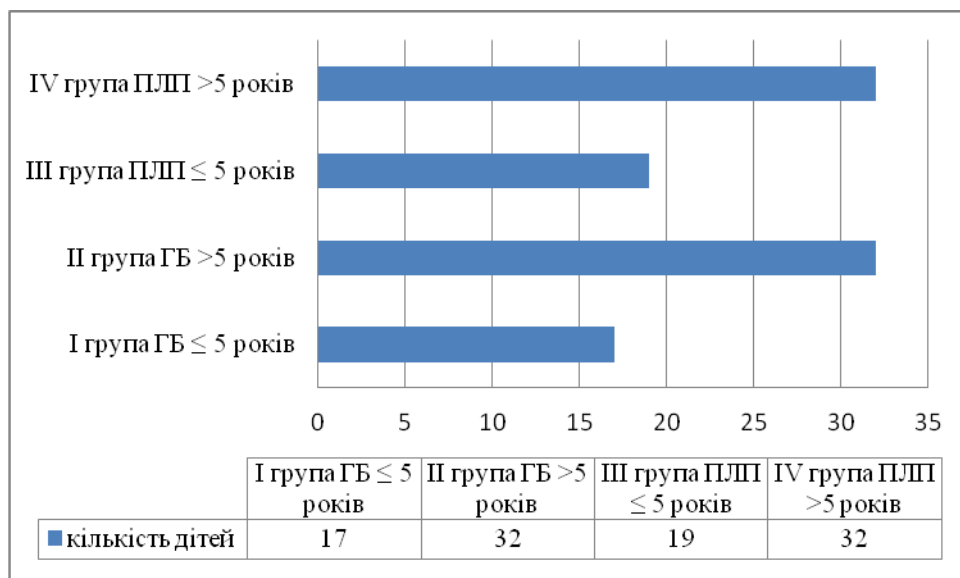


Рис. 2.1 Розподіл дітей залежно від діагнозу та віку

2.1.2. Матеріал дослідження

Матеріалом для мікробіологічного дослідження були мазки із зівка, носа, мокротиння. Зразки для дослідження забирали й постачали в лабораторію згідно з вимогами взяття і доставки матеріалу для мікробіологічних лабораторій. Усі зразки виділяли із зівка, носа та мокротиння пацієнтів при надходженні до лікарні та до початку антибактеріальної терапії.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Мікробіологічний метод

Виділення та ідентифікація мікроорганізмів. Мікробіологічне дослідження проводили загальноприйнятими методами за допомогою ідентифікаційних наборів «МІКРО-ЛА-ТЕСТ®», призначених для проведення стандартної ідентифікації з використанням мікрометодів.

Визначення лецитиназної активності проводилося на жовточно-сольовому агарі Чистовича.

Визначення гемолітичної активності S. aureus, S. pneumoniae здійснювалося на кров'яному агарі.

Визначення здатності до пігментоутворення проводилося на м'ясо-пептонному агарі.

Визначення рухливості мікроорганізмів. Рухливість штамів було досліджено за допомогою препарату «висяча крапля» та «роздавлена крапля», а також темнопольної мікроскопії.

Визначення капсулоутворення. Для перевірки наявності капсули робили мазки та забарвлювали за Бурі – Гінсом.

Вивчення адгезивної активності мікроорганізмів проводили за методикою В. І. Бриліс [68]. Кров відбирали з ліктьової вени в пробірки з гепарином: 1 крапля гепарину на 5 мл крові. Нативні еритроцити двічі відмивали буферним розчином за допомогою центрифугування (300 об/хв). Як буфер використовували 0,1 М розчин фосфату натрію, виготовлений на ізотонічному розчині хлориду натрію (рН 7,2-7,3). Мікроорганізми зрощували впродовж доби в оптимальному для них середовищі (м'ясо-пептонний агар, кров'яний агар). Клітинним субстратом були еритроцити людини 0 (I) групи Rh (+), заздалегідь двічі відмиті буферним розчином шляхом центрифугування 300 об/хв.

Готували суспензію мікроорганізмів: за допомогою Densi-La-Meter робили змиви для отримання суміші 10^9 . Адгезивну активність вивчали в таких мікроорганізмах: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Для постанови експерименту в пробірку вносили по 0,5 мл суспензії мікроорганізмів та еритроцитів. Суміш інкубували при температурі 37⁰С на шейкері протягом 30 хвилин. Потім на ретельно знежиреному предметному склі готували мазок, який висушували за кімнатної температури, нативні еритроцити фіксували метанолом упродовж 10 хвилин та забарвлювали за Романовським – Гімзою.

Адгезивну здатність мікроорганізмів оцінювали за допомогою середнього показника адгезії (СПА), коефіцієнта участі еритроцитів в адгезивному процесі (КУЕ) та індексу адгезивності мікроорганізмів (ІАМ). СПА – середня кількість

мікроорганізмів, які прикріпилися до 1 еритроцита при підрахунку не менш ніж 25 еритроцитів. КУЕ – процент еритроцитів, які мають на поверхні адгезовані мікроорганізми. ІАМ – середня кількість мікробних клітин на одному еритроциті, який бере участь в адгезивному процесі, визначали за формулою:

$$IAM = \frac{СПА \times 100}{КУЕ},$$

де: ІАМ – індекс адгезивності мікроорганізмів;

СПА – середній показник адгезії;

КУЕ – коефіцієнт участі еритроцитів в адгезії.

При $IAM \leq 1,75$ штами мікроорганізмів вважалися неадгезивними, при ІАМ від 1,75 до 2,49 – низькоадгезивними, при ІАМ 2,51 – 4,0 – середньоадгезивними, при $IAM > 4,00$ – високоадгезивними.

Визначення здатності мікроорганізмів до біоплівкоутворення

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводилося за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) за шкалою McFarland, згідно з інструкцією до приладу.

Оптичну щільність вимірювали за допомогою мікропланшетного рідера Multiskan EX (тип 355), що являє собою фотометр зі змінними фільтрами й здатен проводити стандартні фотометричні вимірювання.

Дослідження утворення біоплівок [69] (метод O'Toole G.)

Тестування штамів мікроорганізмів щодо здатності формування біоплівок було проведено в плоскодонних пластикових планшетах. Добові культури тестуючих штамів розводили свіжим живильним середовищем 1:100. Отримані суспензії стерильно вносили по 150 мкл у лунки планшетів (у 3 лунки для кожного штаму). Для контролю стерильності в 3 лунки вносили тільки живильне середовище, у якому інкубували культури. Планшет розміщували в термостаті на 24 години у вологій камері для підروшення. Оптичну щільність планктонних культур, які виростили за добу, визначали на фотометрі при довжині хвилі 540 нм. Після цього вміст лунок обережно відсмоктували та заповнювали

150 мкл дистильованої води та 15 мкл 1% спиртового розчину кристал віолету. Лунки, які були заповнені барвником, інкубували при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин. Потім барвник акуратно відсмоктували, лунки промивали три рази дистильованою водою за допомогою дозатора (по 150 мкл). У відмиті від незв'язаної фарби лунки вносили по 250 мкл етилового спирту та залишали на 45 хвилин при кімнатній температурі. Інтенсивність забарвлення спирту в лунках планшетів оцінювали на фотометрі при 540 нм.

Чисті покривні скельця розміщували на 20 хвилин у ємності з етиловим спиртом для стерилізації. Після цього за допомогою стерильного пінцета переносили скельця по одному в стерильні пластикові чашки Петрі (діаметром 35 мм) та підсушували закриті чашки зі скельцями в термостаті.

Добові культури штамів, які тестували, у розведенні 1:100 вносили стерильно по 4 мл в чашки зі скельцями в такий спосіб, щоб клітинна суспензія рівномірно покривала дно чашки. Як контроль стерильності в одну з чашок зі скельцем вносили стерильне живильне середовище. Чашки розміщували в термостаті при 28⁰С на добу. Наступного дня вміст чашок акуратно видаляли, щоб не пошкодити сформовані біоплівки, вносили по 4 мл дистильованої води та по 400 мкл 1% спиртового розчину кристал віолету й залишали при кімнатній температурі на 45 хвилин. Після цього забарвлений розчин відбирали та тричі промивали чашки зі скельцями дистильованою водою, щоб не пошкодити забарвлені біоплівки, які сформувалися на склі та на дні чашки. Підсушені чашки зі скельцями фотографували за допомогою мікроскопа Granum з масляною імерсією [70].

Чутливість ізолятів до антимікробних препаратів. Визначення чутливості збудників позалікарняних пневмоній проводили за допомогою методу серійних розведень із використанням бульйону Мюллера – Хінтона.

Для експерименту було відібрано АБП: цефтріаксон, левофлоксацин (використання – тільки за умов тяжкого перебігу хвороби, переважання користі від препарату над побічними діями та наслідками, а також за відсутності в

анамнезі хворого анемії), кларитроміцин, амікацин – з досвіду використання в лікарні, а також ґрунтуючись на рекомендаціях зарубіжних авторів.

Було використано метод серійних розведень. Дослідження спершу було проведено в пробірках та визначено мінімальну інгібуючу концентрацію, потім за допомогою мікрометоду – у плоскодонних планшетах. Було досліджено 12 концентрацій (1 – максимальна, 12 – мінімальна). Готували змиви культур (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) з м'ясопептонного бульйону, мутність 0,5 McFarland та суспензію *S. pneumoniae* з кров'яного агару в бульйоні Мюллера – Хінтона.

Для левофлораксацину (використання – тільки за умов важкого перебігу хвороби, переважання користі від препарату над побічними діями та наслідками) й амікацину 0,25 (1); 0,125 (2); 0,625 (3); 0,03125 (4); 0,015625 (5); 0,0078125 (6); 0,00390625 (7); 0,001953125 (8); 0,0009765625 (9); 0,00048828125 (10); 0,000244140625 (11); 0,0001220703125 (12); цефтріаксону – 2,5 (1); 1,25 (2); 0,625 (3); 0,3125 (4); 0,15625 (5); 0,078125 (6); 0,0390625 (7); 0,01953125 (8); 0,009765625 (9); 0,0048828125 (10); 0,00244140625 (11); 0,001220703125 (12); 0,0006103515625; кларитроміцину – 3,75 (1); 1,875 (2); 0,9375 (3); 0,46875 (4); 0,234375 (5); 0,1171875 (6); 0,05859375 (7); 0,029296875 (8); 0,0146484375 (9); 0,00732421875 (10); 0,003662109375 (11); 0,0018310546875 (12); 0,00091552734375.

Отриману суспензію з мутністю 0,5 McFarland розводили в 100 разів. Вносили розведені культури в стерильні планшети за такою схемою:

150 мкл бульйону Мюллера–Хінтона + 50 мкл антибактеріального препарату (відповідної концентрації) + 50 мкл культури (для перевірки дії антибактеріального препарату від максимальної до мінімальної концентрації на формування первинної біоплівки);

200 мкл бульйону Мюллера–Хінтона + 50 мкл культури (для подальшої перевірки дії антибактеріальних препаратів від максимальної до мінімальної концентрації на сформовану біоплівку та формування вторинної біоплівки);

200 мкл бульйону Мюллера–Хінтона + 50 мкл культури (для подальшої перевірки дії антибактеріальних препаратів від максимальної до мінімальної концентрації на сформовану вторинну біоплівку).

2.2.2 Молекулярно-генетичний метод

Визначення плазмідного профілю мікроорганізмів. Визначення плазмідного спектра мікроорганізмів (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) проводили з використанням лужного методу за методикою [71] (Birnboim, H.C., 1979) та за допомогою комерційного набору GeneJET Plasmid Miniprep Kit (виробництва Thermo Fisher Scientifics, США). Лізис лугом:

1. Ресуспезіювали отриманий з 500 мл культури осад бактерій у 10 мл розчину I, який містив лізоцим у концентрації 5 мг/мл. (Розчин I. 50мМ глюкоза, 25 мМ трис-HCL, рН 8,0, 10 мМ ЕДТА).
2. Перенесли суспензію в поліаломерні пробірки від ротора Beckham SW27 (або аналогічного). Залишили на 5 хвилин при кімнатній температурі.
3. Додали 20 мл щойно зробленого розчину II. Закрили пробірку зверху парафіном та перемішали вміст, декілька разів обережно перевернувши пробірку. Потім помістили на 10 хвилин у лід. Розчин II. 0,2 н. NaCl, 1% SDS.
4. Додали 15 мл охолодженого в льоду 5М ацетату калію, рН 4,8, виготовленого в такий спосіб: до 60 мл 5М ацетату калію додали 11,5 мл крижаної оцтової кислоти та 28,5 мл H₂O. Отриманий розчин є 3М по калію та 5М по ацетату. Закрили пробірку зверху парафіном та перемішали вміст, декілька разів різко перевернувши пробірку. Залишили в льоду на 10 хвилин.
5. Відцентрифугували в роторі Beckham SW27 при 20000 об./хв. впродовж 20 хвилин при 4⁰С. Бактеріальна ДНК й уламки клітин мають утворювати на дні пробірки щільний осад.
6. Перенесли в рівному об'ємі (близько 18 мл) надосадової рідини у дві пробірки Corax об'ємом по 30 мл.

7. Додали в кожну пробірку 0,6 об'єму (близько 12 мл) ізопропанолу. Добре перемішали та залишили на 15 хвилин при кімнатній температурі.
8. Осадили ДНК центрифугуванням у роторі Sorvall при 12000 g впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі.
9. Злили надосадову рідину. Промили осад 70% етанолом при кімнатній температурі. Злили етанол, висушили осад нуклеїнової кислоти, помістивши пробірки на короткий проміжок часу у вакуумний випаровувач.
10. Розчинили осади в буфері TE, рН 8,0 для того, щоб сумарний об'єм суміші становив 8 мл.
11. Очистили плазмідну ДНК за допомогою проведення рівноважного центрифугування в градієнті щільності хлористого цезію з бромистим етідієм.

2.2.3 Статистичний метод

Статистичне оброблення результатів досліджень. Було використано програму Microsoft Excel, IBM SPSS 19 (USA), 95% довірчий інтервал методом Вілсона, t-критерій Стьюдента, кореляційний критерій Спірмена. Було обчислено середнє стандартне відхилення та стандартну помилку. Для порівняння дії АБП у різних концентраціях було застосовано ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Для порівняння оптичної щільності біоплівки, що формували мікроорганізми під дією та без дії АБП, використали t-test. Статистично значущими результатами вважалися лише при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ЕТИОЛОГІЧНИЙ СПЕКТР ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В ДІТЕЙ

3.1. Визначення збудників захворювань органів дихання в дітей

Проведено ретроспективне дослідження зразків мокротиння, що були виділені від 93 дітей, хворих на гострий або обструктивний бронхіт, пневмонію, бронхіальну астму. Було виділено 206 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів: бактерій 166 штамів (81% від загальної кількості збудників інфекційних ускладнень) та 40 штамів патогенних грибів роду *Candida* (19%). Зазначені мікроорганізми було виділено в монокультурі 14 штамів (17,5%) та 66 штамів (82,5%) в асоціаціях з іншими збудниками. Більшість ізольованих мікроорганізмів були віднесені до грампозитивних (ГР⁺) мікроорганізмів – 101 штам (60,48%). Серед них переважну кількість становили *Streptococcus viridans* (38 штамів – 37,6% від загальної кількості штамів), *Streptococcus haemoliticus* (22 штамів – 21,78%), *S. pneumoniae* (19 штамів – 18,81%). Грамнегативних (ГР⁻) мікроорганізмів було ізольовано 65 штамів (39,52%), серед яких переважну кількість становили *K. pneumoniae* (28 штамів – 43,07% від загальної кількості штамів), 27 штамів *P. aeruginosa* – 41,54%. У хворих на гострий бронхіт більшу частку становила ГР⁺-мікрофлора, а саме: *S. pneumoniae*, *S. aureus*. Від хворих на обструктивний бронхіт виділялися як ГР⁺-, так і ГР⁻-мікроорганізми (*K. pneumoniae*). При пневмоніях здебільшого виділялася ГР⁻-мікрофлора, а саме: *P. aeruginosa* та *K. pneumoniae*.

На первинному етапі дослідження включало 48 дітей віком від 1 до 17 років із захворюваннями органів дихання (ЗОД): позалікарняна пневмонія (ПЛП), гострі бронхіти (ГБ), бронхіальна астма. Матеріал для дослідження було відібрано від 29 хлопчиків (60,0%) та 19 дівчаток (40,0%) (рис. 3.1).

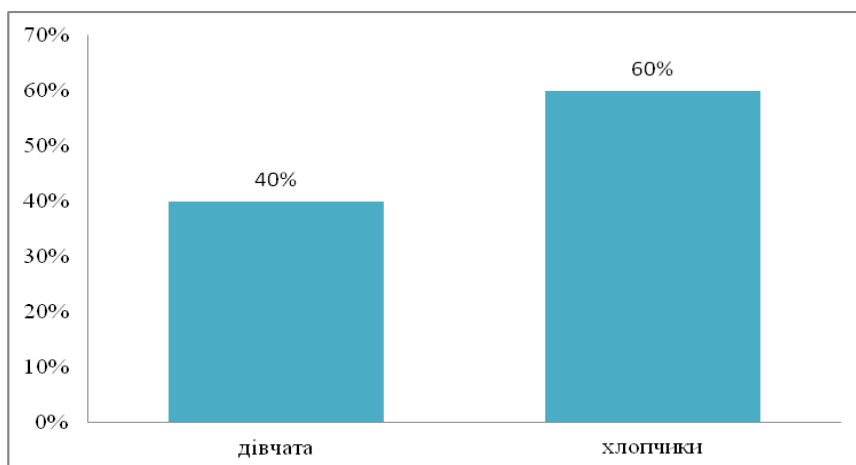


Рис. 3.1 Розподіл дівчаток та хлопчиків у дослідженні (%)

У 26 випадках було виявлено гострий бронхіт (54,2%), ПЛП – 16 (33,3%), бронхіальна астма – 6 (12,5%) (рис. 3.2).

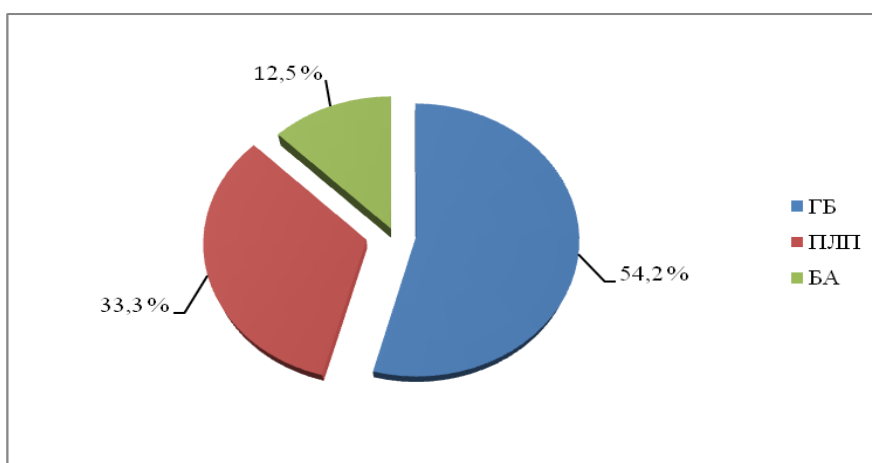


Рис. 3.2 Відсотковий розподіл захворювань у дослідженні

ГР⁻-мікроорганізми частіше виділялися з мазків із зівка, ніж з мазків з носа чи мокротиння (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Частота виділення ГР⁻-мікроорганізмів залежно від місця виділення

Мікроорганізми	Мазки із зівка	Мазки з носа	Мокротиння	<i>p</i>
ГР ⁻ -мікроорганізми	24 (66,67%)	8 (22,22%)	4 (11,11%)	0,002

Було виділено 173 штами мікроорганізмів: 106 штамів (61,27±3,70%) ГР⁺-мікроорганізмів, 49 штамів (28,32±3,43%) ГР⁻-мікроорганізмів, 18 штамів (10,40±2,32%) грибів (рис. 3.3).

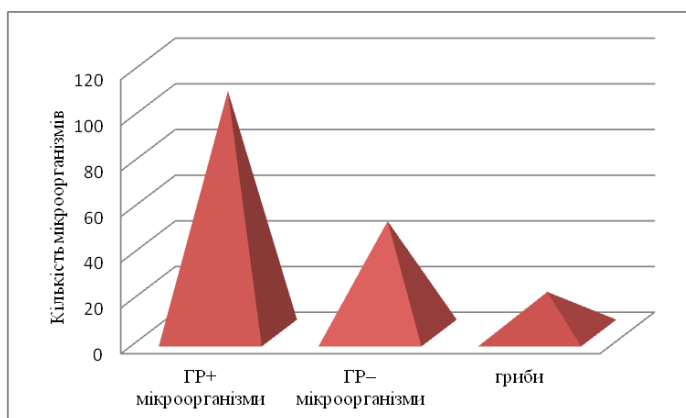


Рис. 3.3 Групи мікроорганізмів, виділених від хворих

Із зівя було виділено 100 штамів, зокрема ГР⁺-мікроорганізмів – 52 штами (52,00%): *S. pneumoniae*, *viridans streptococci*, β -гемолітичні стрептококи групи A (БГСА), *S. aureus*, *Streptococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Кількість та відсоток ГР⁺-мікроорганізмів, виділених з мазків із зівя

Номер №	Мікроорганізми	Кількість мікроорганізмів (n=52)	Відсоток, %
1	<i>S. viridans</i>	17	32,69±6,50
2	<i>S. aureus</i>	15	28,85±6,28
3	БГСА	10	19,23±5,47
4	<i>S. pneumoniae</i>	7	13,46±4,73
5	<i>S. epidermidis</i>	2	3,85±2,67
6	<i>E. faecalis</i>	1	1,92±1,90

ГР⁻-мікроорганізмів було виділено 34 штами (34,00%): *K. pneumoniae*, *Neisseria spp.*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* та інші неферментуючі грамнегативні

бактерії (НФГНБ) (табл.3.3). Грибів роду *Candida spp.* та інших було виділено 14 штамів (14,00%).

Таблиця 3.3

Кількість та відсоток ГР⁻мікроорганізмів, виділених з мазків із зів

Номер	Мікроорганізми	Кількість мікроорганізмів (n=34)	Відсоток, %
1	<i>K. pneumoniae</i>	12	35,29±8,20
2	<i>Neisseria spp.</i>	12	35,29±8,20
3	НФГНБ	3	8,83±4,86
4	<i>P. aeruginosa</i>	5	14,71±6,07
5	<i>H. influenzae</i>	1	2,94±2,90
6	<i>E. coli</i>	1	2,94±2,90

Було виявлено, що БГСА, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *Neisseria spp.*, *Candida spp.* виділялися з мазків із зів найбільш часто порівняно з мазками з носа та мокротинням (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Розподіл мікроорганізмів залежно від місця виділення

Мікроорганізми	Мазки із зів	Мазки з носа	Мокротиння	<i>p</i>
<i>S. pneumoniae</i> n=12	7 (58,34%)	1 (8,33%)	4 (33,33%)	0,0004
<i>viridans streptococci</i> n=20	17 (85,00%)	0 (0%)	3 (15,00%)	0,0004
БГСА n=12	10 (83,34%)	1 (8,33%)	1 (8,33%)	0,015
<i>Candida spp.</i> n=16	12 (75,0%)	2 (12,50%)	2 (12,50%)	0,013
<i>K. pneumoniae</i> n=18	12 (66,66%)	3 (16,67%)	3 (16,67%)	0,017
<i>Neisseria spp.</i> n=13	12 (92,31%)	0 (0%)	1 (7,69%)	0,001

S. epidermidis найбільш часто виділявся з мазків з носа – 22 випадки (88,00%) порівняно з мазками із зіву – 2 (8,00%) та мокротинням – 1 (4,00%), $p=0,000006$ (рис. 3.4).

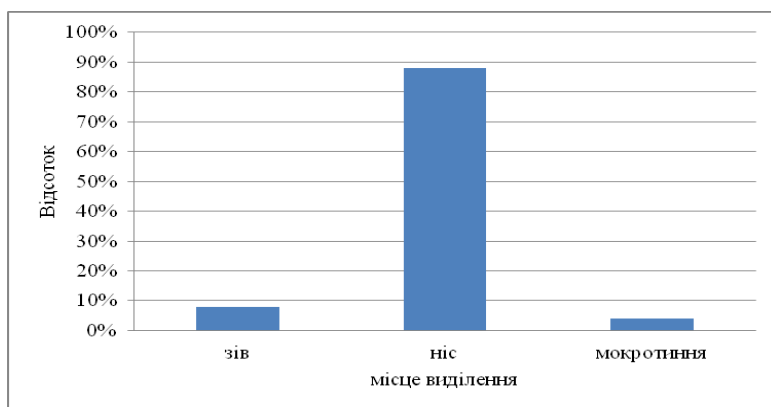


Рис. 3.4 Розподіл *S. epidermidis* залежно від місця виділення (%)

S. aureus найбільш часто виділявся від пацієнтів з ГБ – 23 випадки (63,89%) порівняно з ПЛП – 6 (16,67%) та бронхіальною астмою – 7 (19,44%), $p=0,025$ (рис. 3.5).

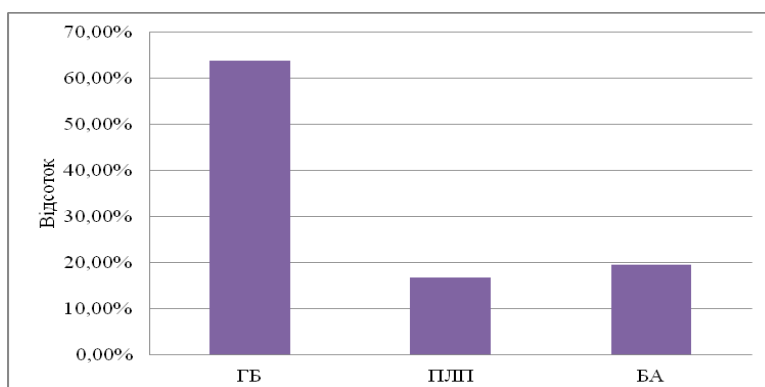


Рис. 3.5 Розподіл *S. aureus* залежно від діагнозу (%)

3.2. Визначення провідних збудників захворювань органів дихання в дітей залежно від віку та діагнозу

Унаслідок мікробіологічного дослідження було виділено 334 штами мікроорганізмів, з них ГР⁺ – 293 (87,7%), 41 штама ГР⁻ – 12,3% (рис. 3.6).

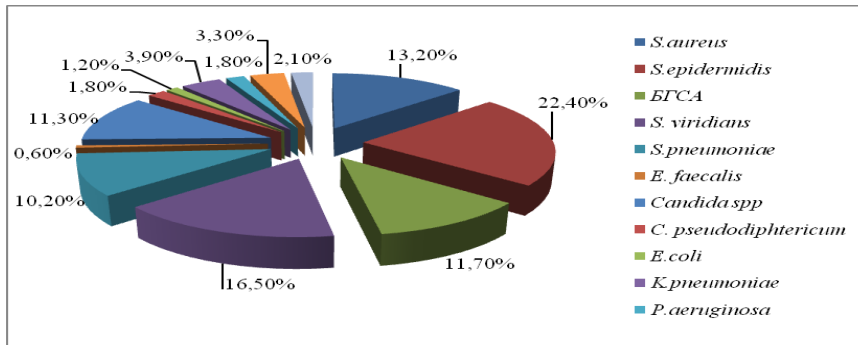


Рис. 3.6 Спектр мікроорганізмів, виділених з клінічного матеріалу дітей із ЗОД, n=334

Моноінфекція була виділена в 7,0% випадків, при цьому частіше траплялися ГР⁺-флора, а в разі мікст-інфекції (93,0%) переважала ГР⁻-флора.

Загалом (із зівка, носа, мокротиння) було виділено 44 штами *S. aureus* (13,2%). У I групі – 34,1% (95% довірчий інтервал (ДІ) 21,9-48,9)), у II групі – 36,4% (95% ДІ 23,8-51,1), у III групі – 9,1% (95% ДІ 3,6-21,2), у IV групі – 20,5% (95% ДІ 11,2-34,5). *S. epidermidis* було виділено 75 штамів (22,4%): у I групі – 16,0% (95% ДІ 9,4-25,9), у II групі – 32,0% (95% ДІ 22,5-43,2), у III групі – 12,0% (95% ДІ 6,4-21,3), у IV групі – 40,0% (95% ДІ 29,7-51,3). БГСА було виділено 39 штамів (11,7%): у I групі – 20,5% (95% ДІ 10,8-35,5), у II групі – 33,3% (95% ДІ 20,6-49,0), у III групі – 25,6% (95% ДІ 14,6-41,1), у IV групі – 20,5% (95% ДІ 10,8-35,5). *S. pneumoniae* було виділено 34 штами (10,2%): у I групі – 8,8% (95% ДІ 3,0-22,9), у II групі – 11,8% (95% ДІ 4,7-26,6), у III групі – 11,8% (95% ДІ 4,7-26,6), у IV групі – 67,7% (95% ДІ 50,9-80,9). *Candida spp.* було виділено 38 штамів (11,3%): у I групі – 13,2% (95% ДІ 5,8-27,3), у II групі – 23,7% (95% ДІ 12,9-39,2), у III групі – 18,4% (95% ДІ 9,2- 33,4), у IV групі – 44,7% (95% ДІ 30,2-60,3) (рис. 3.7). *Group A α-haemolytic streptococci* (*S. viridans*) було виділено 55 штамів (16,5%), а *E. faecalis* – 2 штами (0,6%). *Corynebacterium pseudodiphthericum* (*C. pseudodiphthericum*) було виділено 6 штамів – 1,8%.

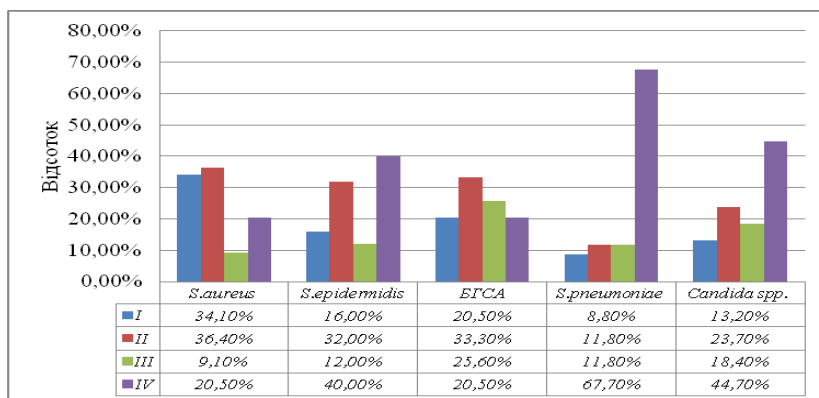


Рис. 3.7 Відсоток основних GR⁺-мікроорганізмів, виділених від дітей із ЗОД залежно від віку та діагнозу

K. pneumoniae було виділено 13 штамів (3,9%): у I групі – 38,5% (95% ДІ 17,7-64,5), у II групі – 15,4% (95% ДІ 4,3-42,2), у III групі – 7,7% (95% ДІ 1,4-33,3), у IV групі – 38,5% (95% ДІ 17,7-64,5). *P. aeruginosa* було виділено 6 штамів (1,8%): у I групі – 16,7 % (95% ДІ 3,0-56,4), у II групі – 0%, у III групі – 16,7% (95% ДІ 3,0-56,4), у IV групі – 66,7% (95% ДІ 30,0-90,3). *H. influenzae* було виділено 11 штамів (3,3%): у I групі – 9,1% (95% ДІ 1,6-37,7), у II групі – 36,4% (95% ДІ 15,2-64,6), у III групі не було виділено, тоді як 54,6% (95% ДІ 28,0-78,7) було виділено в IV групі (рис. 3.8). *E. coli* було виділено 4 штами (1,2%), а *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) – 7 штамів (2,1%).

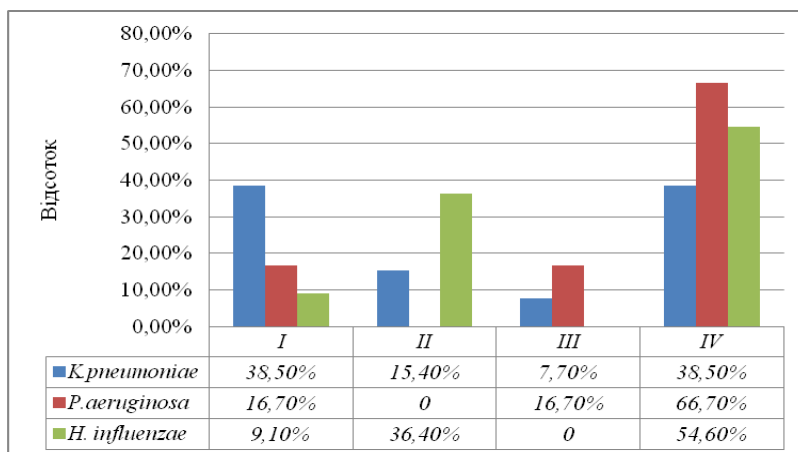


Рис. 3.8 Відсоток основних GR⁻-мікроорганізмів, виділених від дітей із ЗОД, залежно від віку та діагнозу

Серед 334 мікроорганізмів із зіву було виділено 183 штами (54,8%), з носа – 94 (28,1%), з мокротиння – 57 (17,1%).

Із зіву було виділено: *S. aureus* – 20 штамів (10,93%), *S. epidermidis* – 14 (7,65%), БГСА – 29 (15,85%), *S. pneumoniae* – 23 (12,57%), *Candida spp.* – 27 (14,75%), *C. pseudodiphthericum* – 1 (0,55%), *E. coli* – 3 (1,64%), *K. pneumoniae* – 10 (5,46%), *P. aeruginosa* – 2 (1,09%), *H. influenzae* – 5 (2,73%), *E. cloacae* – 4 (2,19%) (рис. 3.9).

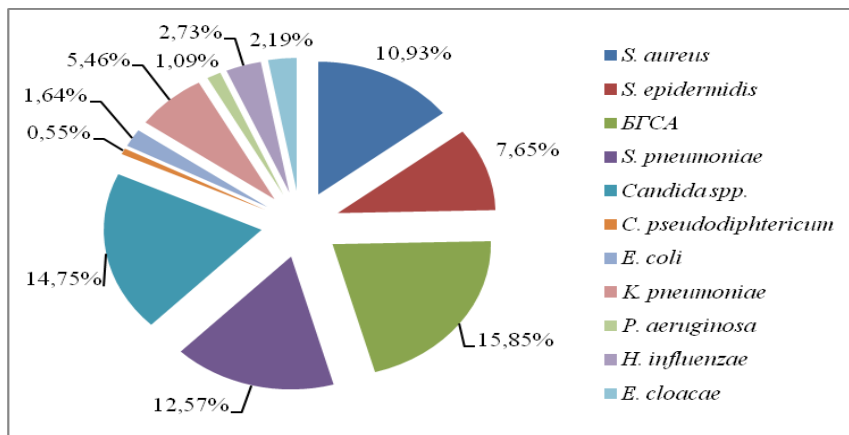


Рис. 3.9 Відсоток ГР⁺- та ГР⁻-мікроорганізмів, виділених із зіву від дітей із ЗОД.

S. aureus було виділено 20 штамів (10,93%): у I групі – 40,0% (95% ДІ 21,9-61,3), у II групі – 25,0% (95% ДІ 11,2-46,9), у III групі – 10,0% (95% ДІ 1,1-24,6), у IV групі – 25,0% (95% ДІ 11,2-46,9). *S. epidermidis* було виділено 14 штамів (7,65%): у I групі – 14,3% (95% ДІ 4,0-40,0), у II групі – 35,7% (95% ДІ 16,3-61,2), у III групі – 7,1% (95% ДІ 1,3-31,5), у IV групі – 42,9% (95% ДІ 21,4-67,4). БГСА було виділено 29 штамів (15,85%): у I групі – 17,2% (95% ДІ 7,6-34,6), у II групі – 31,0% (95% ДІ 17,3-49,2), у III групі – 31,0% (95% ДІ 17,3-49,2), у IV групі – 20,7% (95% ДІ 9,9-38,4). *S. pneumoniae* було виділено 23 штами (12,57%): у I групі – 13,0% (95% ДІ 4,5-32,1), у II групі – 13,0% (95% ДІ 4,5-32,1), у III групі – 17,4% (95% ДІ 7,0-37,1), у IV групі – 56,5% (95% ДІ 36,8-74,4), $p=0,006<0,05$. *Candida spp.* було виділено 27 штамів (14,75%): у I групі – 14,8% (95% ДІ 5,9-32,5), у II групі – 22,2% (95% ДІ 10,6-40,8), у

III групі – 25,9% (95% ДІ 13,2-44,7), у IV групі – 37,0% (95% ДІ 21,5-55,8) (рис. 3.10, табл. 3.5).

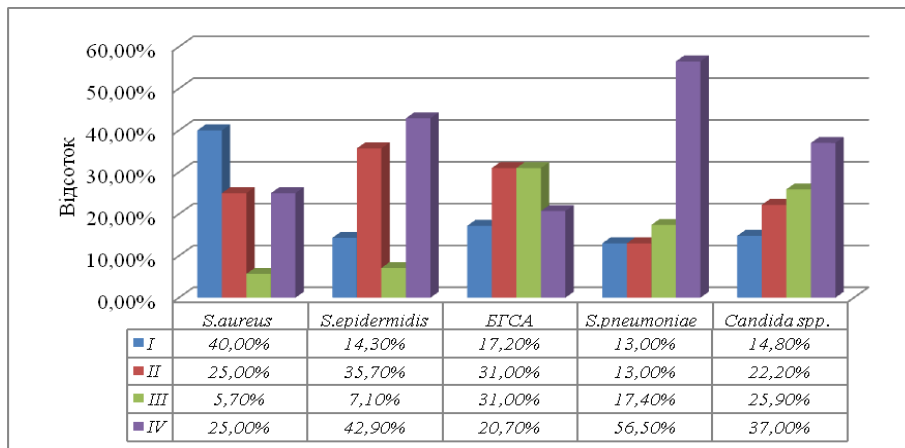


Рис. 3.10 Відсоток основних ГР⁺-мікроорганізмів, виділених із зівів дітей із ЗОД залежно від віку та діагнозу.

З носа було виділено: *S. aureus* – 18 штамів (19,15%), *S. epidermidis* – 59 (62,77%), БГСА – 2 (2,13%), *S. pneumoniae* – 1 (1,06%), *C. pseudodiphthericum* – 5 (5,32%), *K. pneumoniae* – 2 (2,13%), *P. aeruginosa* – 1 (1,06%), *H. influenzae* – 2 (2,13%), *E. cloacae* – 2 (2,13%), *E. faecalis* – 2 (2,13%). *S. aureus* (n=18) та *S. epidermidis* (n=59) виділялися з носа найчастіше (рис. 3.11).

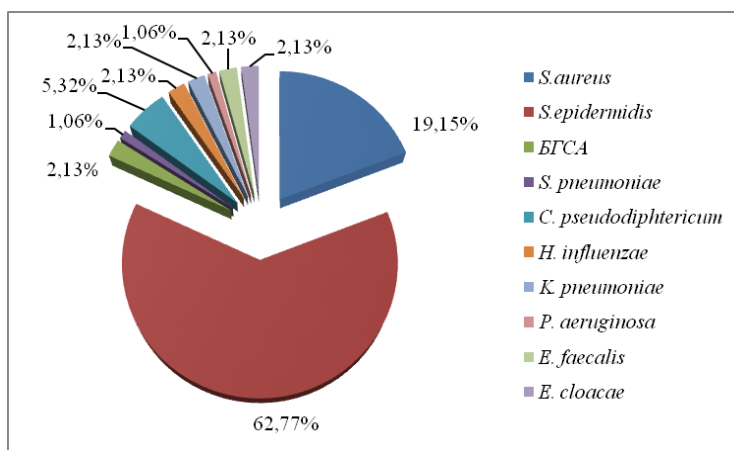


Рис. 3.11 Відсоток ГР⁺- та ГР⁻-мікроорганізмів, виділених з носа від дітей із ЗОД.

S. aureus у I групі було виділено в 33,3% (95% ДІ 16,3-56,3), у II групі – у 33,3% (95% ДІ 16,3-56,3), у III групі – в 11,1% (95% ДІ 3,1-32,8), у IV групі – у

22,2% (95% ДІ 9,0-45,2). *S. epidermidis* у I групі було виділено в 17,0% (95% ДІ 9,5-28,5), у II групі – у 30,5% (95% ДІ 20,3-43,2), у III групі – у 13,6% (95% ДІ 7,0-24,5), у IV групі – у 39,0% (95% ДІ 27,6-51,7), $\chi^2=9,95$, $p=0,019<0,05$ (табл. 3.5).

З мокротиння було виділено: *S. aureus* – 6 штамів (10,53%), *S. epidermidis* – 2 (3,51%), БГСА – 8 (14,04%), *S. viridians* – 10 (17,54%), *S. pneumoniae* – 10 (17,54%), *Candida spp.* – 11 (19,30%), *E. coli* – 1 (1,75%), *K. pneumoniae* – 1 (1,75%), *P. aeruginosa* – 3 (5,26%), *H. influenzae* – 4 (7,02%), *E. cloacae* – 1 (1,75%). БГСА (n=8), *S. pneumoniae* (n=10) та *Candida spp.* (n=11) найбільш часто виділялися з мокротиння (рис. 3.12).

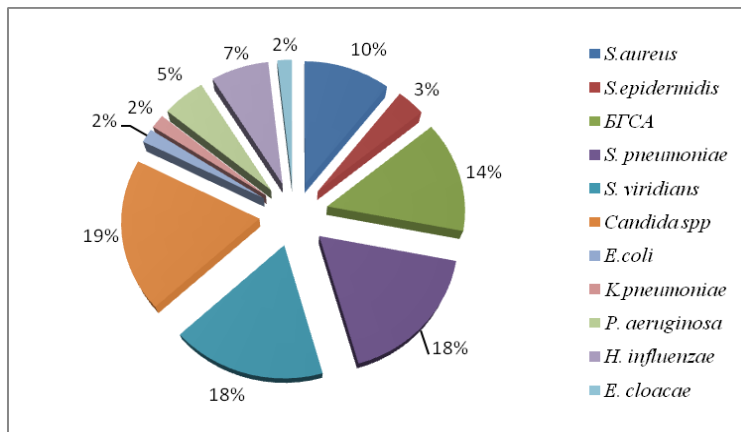


Рис. 3.12 Відсоток ГР⁺- та ГР⁻-мікроорганізмів, виділених з мокротиння від дітей із ЗОД.

БГСА у I групі було виділено у 12,5% (95% ДІ 2,2-47,1), у II групі – у 50,0% (95% ДІ 21,5-78,5), у III групі – у 12,5% (95% ДІ 2,2-47,1), у IV групі – у 25,0% (95% ДІ 7,2-59,1). *S. pneumoniae* в I і III групах не було виділено, у II групі виділено в 10,0% (95% ДІ 1,8-40,4), у IV групі – у 90,0% (95% ДІ 59,6-98,2), $\chi^2=22,80$, $p=0,00004<0,05$. *Candida spp.* у I групі було виділено у 9,1% (95% ДІ 1,6-37,7), у II групі – у 27,3% (95% ДІ 9,7-56,6), у III групі не виділено, у IV групі – у 63,6% (95% ДІ 35,4-84,8), $\chi^2=10,45$, $p=0,015<0,05$ (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Розподіл виділеної ГР⁺-флори, виділеної із зівка, носа, мокротиння від дітей із ЗОД (95% ДІ)

Мікроорганізми	I група (%)	II група (%)	III група (%)	IV група (%)
Мазки із зівка				
<i>S. aureus</i> n=20	40,0 (21,9-61,3)	25,0 (11,2-46,9)	10,0 (1,1-24,6)	25,0 (11,2-46,9)
<i>S. epidermidis</i> n=14	14,3 (4,0-40,0)	35,7 (16,3 - 61,2)	7,1 (1,3- 31,5)	42,9 (21,4-67,4)
<i>БГСА</i> n=29	17,2 (7,6-34,6)	31,0 (17,3-49,2)	31,0 (17,3-49,2)	20,7 (9,9-38,4)
<i>S. pneumoniae</i> n=23	13,0 (4,5-32,1)	13,0 (4,5-32,1)	17,4 (7,0-37,1)	56,5 (36,8-74,4)
<i>Candida spp.</i> n=27	14,8 (5,9-32,5)	22,2 (10,6-40,8)	25,9 (13,2-44,7)	37,0 (21,5-55,8)
Мазки з носа				
<i>S. aureus</i> n=18	33,3 (16,3-56,3)	33,3 (16,3-56,3)	11,1 (3,1-32,8)	22,2 (9,0-45,2)
<i>S. epidermidis</i> n=59	17,0 (9,5-28,5)	30,5 (20,3-43,2)	13,6 (7,0-24,5)	39,0 (27,6-51,7)
Мокротиння				
<i>S. pneumoniae</i> n=10	-	10,0 (1,8-40,4)	-	90,0 (59,6-98,2)
<i>БГСА</i> n=8	12,5 (2,2 – 47,1)	50,0 (21,5-78,5)	12,5 (2,2 – 47,1)	25,0 (7,2-59,1)
<i>Candida spp.</i> n=11	9,1 (1,6-37,7)	27,3 (9,7-56,6)	-	63,6 (35,4-84,8)

У IV групі гриби роду *Candida spp.* траплялися найбільш часто. Вони є нормофлорою ротової порожнини за винятком категорії людей з імунодефіцитними станами. Згідно з даним [72], *Viridans streptococci* (16,5%) та *C. pseudodiphthericum* (1,8%), виявлені в дослідженні, є нормофлорою верхніх дихальних шляхів та не викликають захворювань органів дихання. Таким чином, наступним етапом було порівняння 6 основних мікроорганізмів:

S. aureus, БГСА, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* – унаслідок чого було встановлено частоту їх виявлення в кожній групі.

У дітей при ГБ в першій групі було виділено: *S. aureus* – 15 штамів (45,5%), БГСА – 8 (24,2%), *K. pneumoniae* – 5 (15,2%), *S. pneumoniae* – 3 (9,1%), *P.aeruginosa* та *H. influenzae* – 1 (3,0). У дітей при ГБ в другій групі було виділено: *S. aureus* – 16 штамів (41,0%), БГСА – 13 (33,3%), *S. pneumoniae* та *H. influenzae* – 4 (10,3%), *K. pneumoniae* – 2 (5,1%). У дітей при ПЛП в третій групі було виділено: БГСА – 10 (50,0%), *S. aureus* та *S. pneumoniae* – 4 (20,0%), *K. pneumoniae* та *P.aeruginosa* – 1 (5,0%). У дітей при ПЛП в четвертій групі було виділено: *S. pneumoniae* – 23 (41,8%), *S. aureus* – 9 (16,4%), БГСА – 8 (14,5%), *H. influenzae* – 6 (10,9%), *K. pneumoniae* – 5 (9,1%), *P. aeruginosa* – 4 штами, що становить 7,3% (рис.3.13).

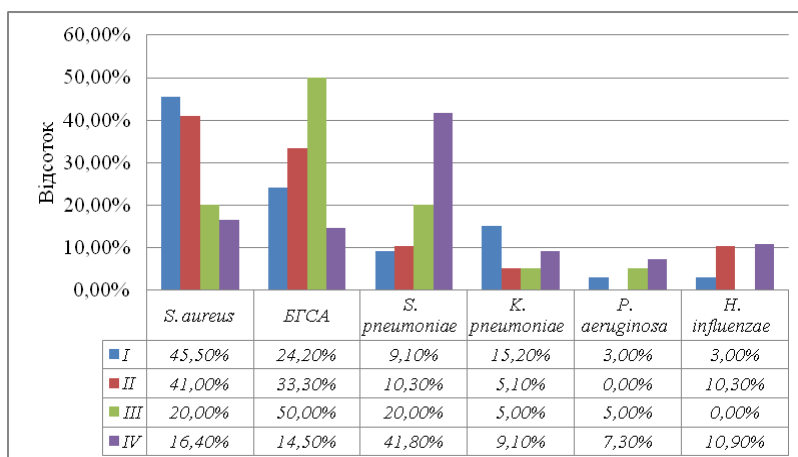


Рис. 3.13 Відсоток основних мікроорганізмів, виділених від дітей із ЗОД залежно від віку та діагнозу.

У дітей у першій групі найбільш часто виділявся *S. aureus* – 45,5%, $\chi^2 = 26,09$, $p=0,00009$; у другій групі також *S. aureus* – 41,0%, $\chi^2 = 31,92$, $p=0,000006$; у третій групі – БГСА – 50,0%, $\chi^2 = 20,20$, $p=0,001$; у четвертій групі – *S. pneumoniae* – 41,8%, $\chi^2 = 26,93$, $p=0,000006$ (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Частота виділення мікроорганізмів у кожній групі*

Мікроорганізми	І група**		ІІ група		ІІІ група		ІV група	
	n = 33		n = 39		n = 20		n = 55	
	2	3	4	5	6	7	8	9
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>S. aureus</i>	15	45,5	16	41,0	4	20,0	9	16,4
<i>БГСА</i>	8	24,2	13	33,3	10	50,0	8	14,5
<i>S. pneumoniae</i>	3	9,1	4	10,3	4	20,0	23	41,8
<i>K. pneumoniae</i>	5	15,2	2	5,1	1	5,0	5	9,1
<i>P. aeruginosa</i>	1	3,0	-	-	1	5,0	4	7,3
<i>H. influenzae</i>	1	3,0	4	10,3	-	-	6	10,9
Усього	33	100%	39	100%	20	100%	55	100%

Примітки:

1. * – Розподіл частоти виділення всередині кожної групи було обчислено за допомогою χ^2 ;

2. ** – І група – гострі бронхіти, вік 0–5 років; ІІ група – гострі бронхіти, вік 5–18 років; ІІІ – позалікарняна пневмонія, вік 0–5 років; ІV група – позалікарняна пневмонія, вік 5–18 років.

Із зівів в дітей при ГБ у першій групі було виділено: *S.aureus* – 8 штамів (40,0%), *БГСА* – 5 (25,0%), *K. pneumoniae* – 4 (20,0%), *S. pneumoniae* – 3 (15,0%). У дітей при ГБ у другій групі було виділено: *БГСА* – 9 (42,9%), *S. aureus* – 5 (23,8%), *S. pneumoniae* – 14,3%, *K. pneumoniae* та *H. influenzae* – 2 (9,5%). У дітей при ПЛП у третій групі було виділено: *БГСА* – 9 (52,90%), *S. pneumoniae* – 4 (23,5%), *S. aureus* – 2 (11,8%), *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa* – 1 (5,9%). У дітей при ПЛП у четвертій групі було виділено: *S.pneumoniae* – 13 (41,9%), *БГСА* – 6 (19,4%), *S. aureus* – 5 (16,1%), *K. pneumoniae* та *H. influenzae* – 3 (9,7%), *P. aeruginosa* було виділено 1 штамп, а саме 3,2% (рис. 3.14).

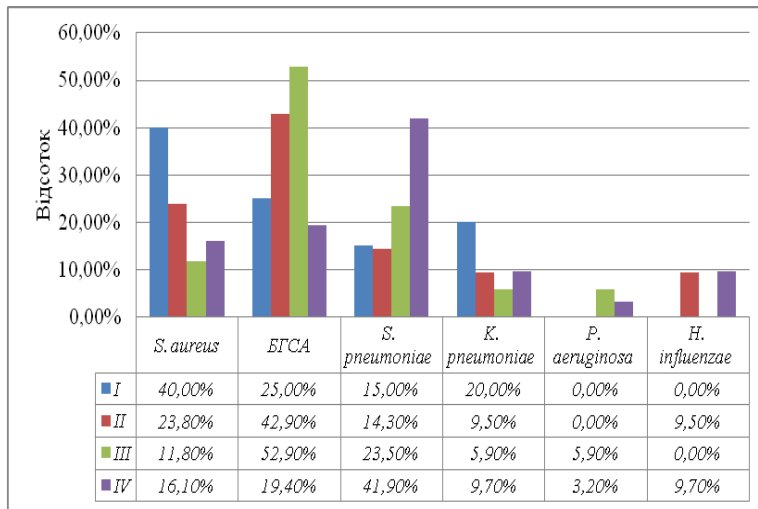


Рис. 3.14 Відсоток основних мікроорганізмів, виділених із зівів від дітей із ЗОД залежно від віку та діагнозу.

Із зівів в дітей у першій групі найбільш часто виділявся *S. aureus* – 40,0%, $\chi^2 = 14,20$, $p=0,014$; у другій групі – БГСА – 42,9%, $\chi^2 = 14,14$, $p=0,015$; у третій групі – БГСА – 52,90%, $\chi^2 = 19,35$, $p=0,002$; у четвертій групі – *S. pneumoniae* – 41,9%, $\chi^2 = 17,19$, $p=0,004$ (табл. 3.7).

З носа в дітей при ГБ у першій групі було виділено: *S. aureus* – 6 штамів (54,5%), БГСА – 2 (18,2%), *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *H. influenzae* – 1 (9,1%). У дітей при ГБ у другій групі було виділено: *S. aureus* – 6 (85,7%), *H. influenzae* – 1 (14,3%). У дітей при ПЛП у третій групі було виділено лише 2 штами *S. aureus* (100%). У дітей при ПЛП у четвертій групі було виділено: *S. aureus* – 4 (66,6%), *S. pneumoniae* та *K. pneumoniae* було виділено по 1 штаму, а саме 16,7% (рис. 3.15).

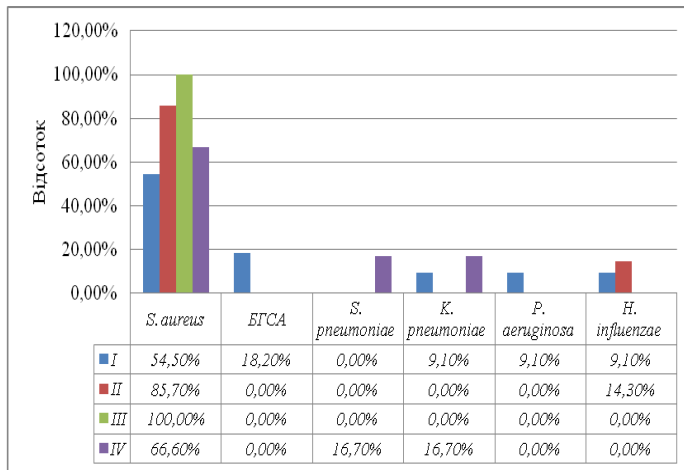


Рис. 3.15 Відсоток основних мікроорганізмів, виділених з носа від дітей із ЗОД залежно від віку та діагнозу

З носа в дітей у першій групі найбільш часто виділявся *S. aureus* – 54,5%, $\chi^2 = 12,45$, $p=0,03$; у другій групі – *S. aureus* – 85,7%, $\chi^2 = 24,71$, $p=0,0002$; у четвертій групі – *S. aureus* – 66,6% $\chi^2 = 12,00$, $p=0,03$ (табл. 3.7).

З мокротиння при ГБ у дітей з першої групи в однаковій кількості (по одному штаму) було виділено *S. aureus* та БГСА (50,00%). При ГБ у дітей з другої групи було виділено: *S. aureus* – 5 (45,5%), потім БГСА – 4 (36,36%), *S. pneumoniae* та *H. influenzae* – 1 (9,1%). При ПЛП у дітей з третьої групи було виділено лише 1 штаму БГСА (100%). При ПЛП у дітей з четвертої групи було виділено: *S. pneumoniae* – 9 (49,9%), *P. aeruginosa* та *H. influenzae* – 3 (16,7%), БГСА – 2 (11,1%), *K. pneumoniae* було виділено 1 штаму, а саме 5,6% (рис. 3.16).

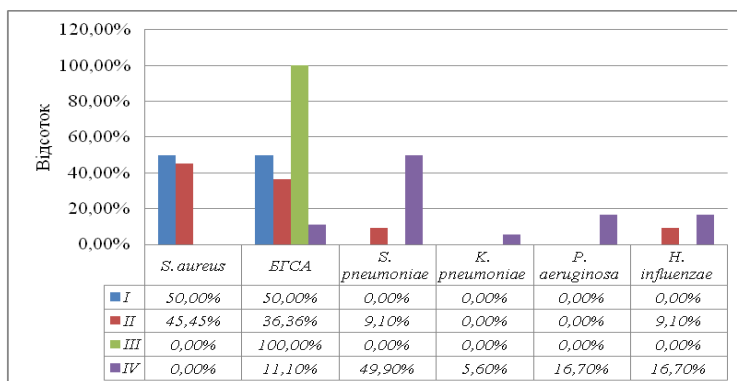


Рис. 3.16 Відсоток 6 основних мікроорганізмів, виділених з мокротиння від дітей із ЗОД, залежно від віку та діагнозу

З мокротиння при ГБ у дітей з другої групи найбільш часто виділявся *S. aureus* – 45,45%, $\chi^2 = 12,45$, $p=0,03$. При ПЛП у дітей з четвертої групи найбільш часто виділявся *S. pneumoniae* – 49,9%, $\chi^2 = 16,67$, $p=0,005$ (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Частота виявлення мікроорганізмів із зів, носа та мокротиння в групах дослідження*

Мікроорганізми	І група** n = 11		ІІ група n = 7		ІІІ група n = 2		ІV група n = 6	
	2	3	4	5	6	7	8	9
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мазки із зів								
<i>S. aureus</i>	8	40,0	5	23,8	2	11,8	5	16,1
<i>БГСА</i>	5	25,0	9	42,9	9	52,90	6	19,4
<i>S. pneumoniae</i>	3	15,0	3	14,3	4	23,5	13	41,9
<i>K. pneumoniae</i>	4	20,0	2	9,5	1	5,9	3	9,7
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	1	5,9	1	3,2
<i>H. influenzae</i>	-	-	2	9,5	-	-	3	9,7
Усього	20	100%	21	100%	17	100%	31	100%
Мазки з носа								
<i>S. aureus</i>	6	54,5	6	85,7	2	100,0	4	66,6
<i>БГСА</i>	2	18,2	-	-	-	-	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	1	16,7
<i>K. pneumoniae</i>	1	9,1	-	-	-	-	1	16,7
<i>P. aeruginosa</i>	1	9,1	-	-	-	-	-	-
<i>H. influenzae</i>	1	9,1	1	14,3	-	-	-	-
Усього	11	100%	7	100%	2	100%	6	100%
Мокротиння								
<i>S. aureus</i>	1	50,0	5	45,45	-	-	-	-
<i>БГСА</i>	1	50,0	4	36,36	1	100,0	2	11,1

Продовж. табл. 3.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>S. pneumoniae</i>	-	-	1	9,1	-	-	9	49,9
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	1	5,6
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	3	16,7
<i>H. influenzae</i>	-	-	1	9,1	-	-	3	16,7
Усього	2	100%	11	100%	1	100%	18	100%

Примітки:

- * – Розподіл частоти виділення всередині кожної групи було обчислено за допомогою χ^2 ;
- ** – I група – гострі бронхіти, вік 0–5 років; II група – гострі бронхіти, вік 5–18 років; III – позалікарняна пневмонія, вік 0–5 років; IV група – позалікарняна пневмонія, вік 5–18 років.

Висновки до розділу 3.

1. Установлено, що в дітей із ЗОД ГР⁺-мікроорганізми виділялися в 7 разів частіше, ніж ГР⁻-мікроорганізми.
2. Показано, що в дітей з ГБ та ПЛП найчастіше траплялися *S. aureus* (45,5%, 41,0% у дітей при ГБ у вікових групах, як до 5 років, так і більше 5 років відповідно), *S. pneumoniae* (41,8% у дітей при ПЛП старше 5 років) та *БГСА* (50,0% у дітей при ПЛП до 5 років).
3. Доведено, що *S. aureus* виділявся найбільш часто від пацієнтів з ГБ в усіх вікових групах ($p=0,00009$, $p=0,000006$).
4. *БГСА* траплялися найчастіше в мазках із зівів у пацієнтів з ПЛП віком до 5 років ($p=0,002$).
5. З'ясовано, що *S. pneumoniae* був провідним мікроорганізмом, виділеним із зівів від дітей старше 5 років з ПЛП ($p=0,004$).
6. Доведено, що *S. pneumoniae* достовірно частіше виділявся від пацієнтів з ПЛП старше 5 років з мокротиння ($p=0,005$).

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Mishyna M.M. Distribution of the causative agents of respiratory tract infections in children/ Mishyna M.M., Gonchar M.A., Logvinova O.L., Isaieva H.O., Basiuk M.A.// Inter Collegas Vol.1 № 7, 2020 - p.39-45
2. Ісаєва Г.О., Мінухін В.В., Гончарь М.О., Логвінова О.Л., Басюк М.А. Етіологія гнійно-запальних захворювань у дітей з бронхолегеневою патологією. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016. №4(73). С.20-22

3. Ісаєва Г.О. Питома вага мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання у дітей. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів Харків, 20-22 січня 2020.
4. Ісаєва Г.О. Видовий склад мікроорганізмів, які були виділені з респіраторного тракту у дітей з захворюваннями органів дихання/ Ісаєва Г.О., Мішина М.М., Павлова О.О.// Всеукраїнської науково-практичної конференції “Довкілля і здоров'я”, 23-25 квітня 2020. С.64-65
5. Isaieva H.O., Mishyna M.M. Predominance of microorganisms which were isolated from respiratory tract in children with respiratory diseases. Information technologies: science, engineering, technology, education, health: abstracts of XXVIII International scientific-practical conference MicroCAD-2020, in five parts. P.II. Kharkiv, 2020. P. 319.
6. Isaieva, H. O., Mishyna, M.M., Gonchar, M.O., Logvinova, O.L., & Basiuk, M.A. (2020). Microorganisms causing respiratory diseases in children in relation to age and diagnosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(4), 552-556. <https://doi.org/10.15421/022085>

РОЗДІЛ 4

**ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ФАКТОРІВ ПАТОГЕННОСТІ
МІКРООГАНІЗМІВ З УСТАНОВЛЕННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ
ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК ПРОВІДНИМИ ЗБУДНИКАМИ
ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В ДІТЕЙ**

4.1 Визначення факторів патогенності штамів *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, виділених від дітей із захворюваннями органів дихання

Було вивчено здатність продукувати лецитіназу штамми *S. aureus*, гемолізін штамми *S. pneumoniae* та *K. pneumoniae*, а також піоціанін штамми *P. aeruginosa*. Відомо, що капсула захищає мікроорганізми від імунної системи хазяїна, особливо від фагоцитозу. Капсула є одним з головних факторів патогенності *S. pneumoniae* та *K. pneumoniae*. *P. aeruginosa* вважається високо рухливим мікроорганізмом. Штами *P. aeruginosa*, виділені від пацієнтів як з ГБ, так і з ПЛП, були рухливими. Продукування піоціанінів може вважатися фактором патогенності *P. aeruginosa*, тому що піоціаніни пригнічують ріст мікроорганізмів – представників нормальної мікрофлори тіла людини. Високовірулентні штами синтезують піоціанін, який має властивості бактеріоцину, у великих дозах. Відомо, що феназіни відіграють важливу роль у патогенності *P. aeruginosa*, а піоціанін є головним продуцентом феназіну, що допомагає цьому мікроорганізму в персистенції [73].

Унаслідок дослідження здатності штамів *S. aureus* продукувати фермент інвазії лецитіназу було встановлено, що всі штами *S. aureus*, виділені від пацієнтів з ГБ та ПЛП, були здатні продукувати лецитиназу та гемолізін (рис. 4.1.).

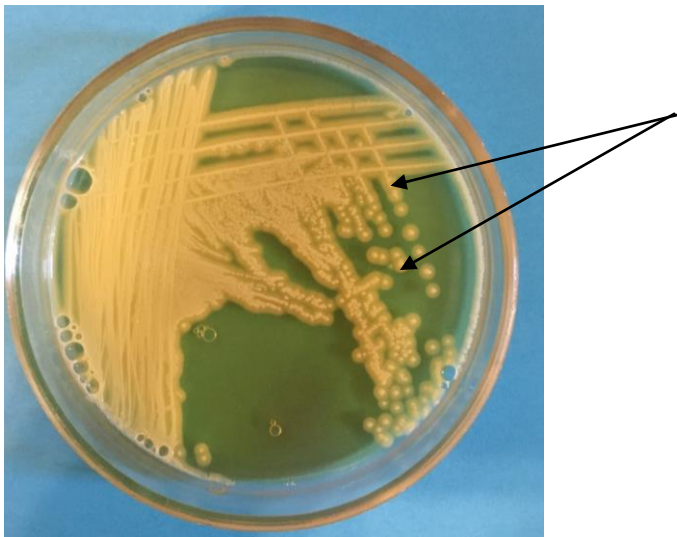


Рис. 4.1 Визначення лецитиназної активності штаму *S. aureus* на жовточно-сольовому агарі.

Усі штами *S. pneumoniae* та *K. pneumoniae*, виділені від пацієнтів з ГБ та ПЛП, були здатні формувати капсулу. Усі штами *S. pneumoniae*, виділені від пацієнтів з ГБ та ПЛП, давали α -гемоліз на кров'яному агарі (рис.4.2).

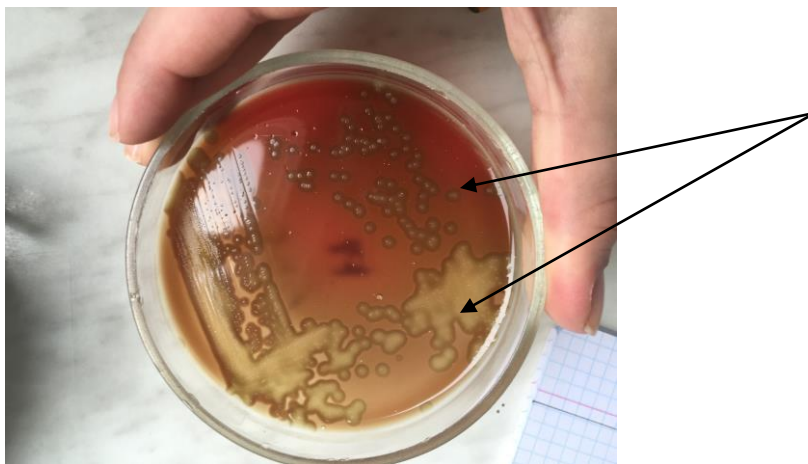


Рис. 4.2 Визначення α -гемолізу штаму *S. pneumoniae* на жовточно-сольовому агарі.

Усі штами *P. aeruginosa*, виділені від пацієнтів з ГБ та ПЛП, були здатні продукувати піоціанін (рис. 4.3 (1-4)).

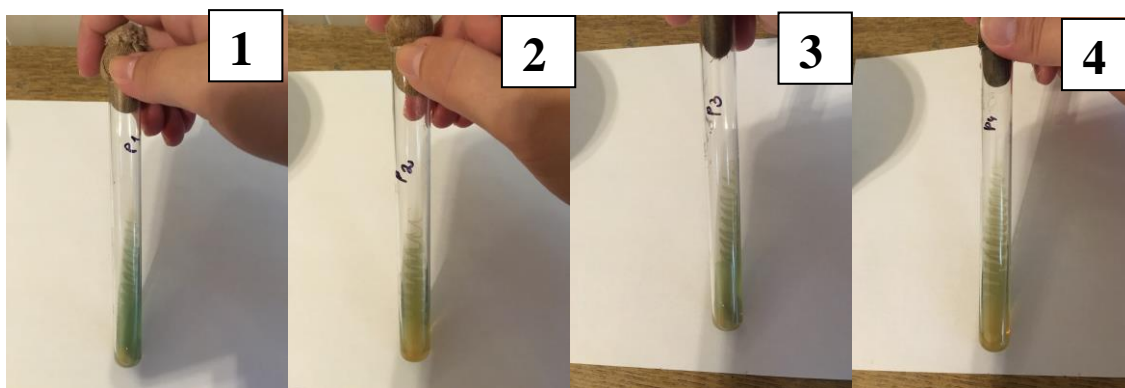


Рис. 4.3 (1-4) Формування пігменту піаціаніну клінічними штамми *P. aeruginosa*.

Крім того, для диференційної діагностики було використано хромогенне середовище Chrom Agar. Штами *S. aureus* давали маленькі жовті колонії з рівними краями, штами *S. pneumoniae* – блідо-рожеві маленькі колонії (рис. 4.4 (1-2)). Штами *K. pneumoniae* були темними синьо-зеленими гладкими, середнього розміру з рівними краями колоніями (рис. 4.5 (1-2)). Штами *P. aeruginosa* давали маленькі колонії зеленого кольору з характерним запахом (рис. 4.5 (3-4)).

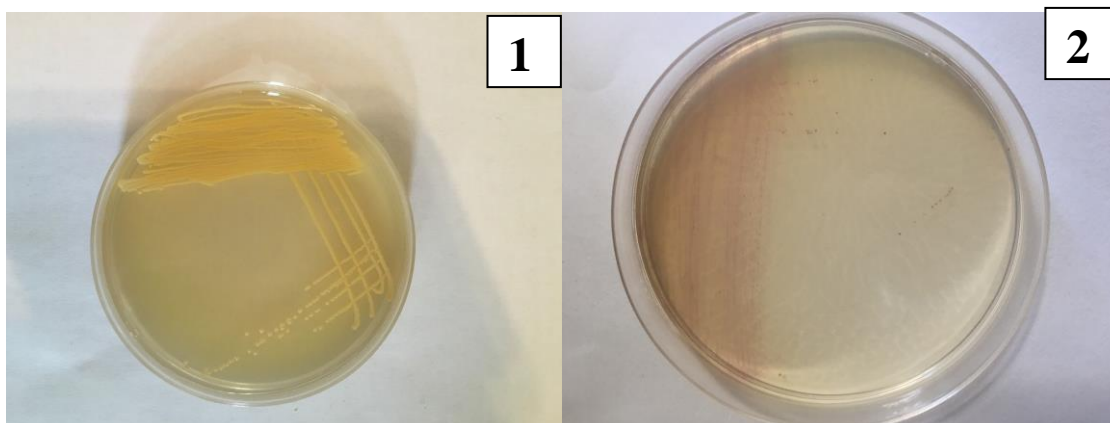


Рис. 4.4 Формування специфічних колоній на Chrom Agar *S. aureus* (1), *S. pneumoniae* (2).

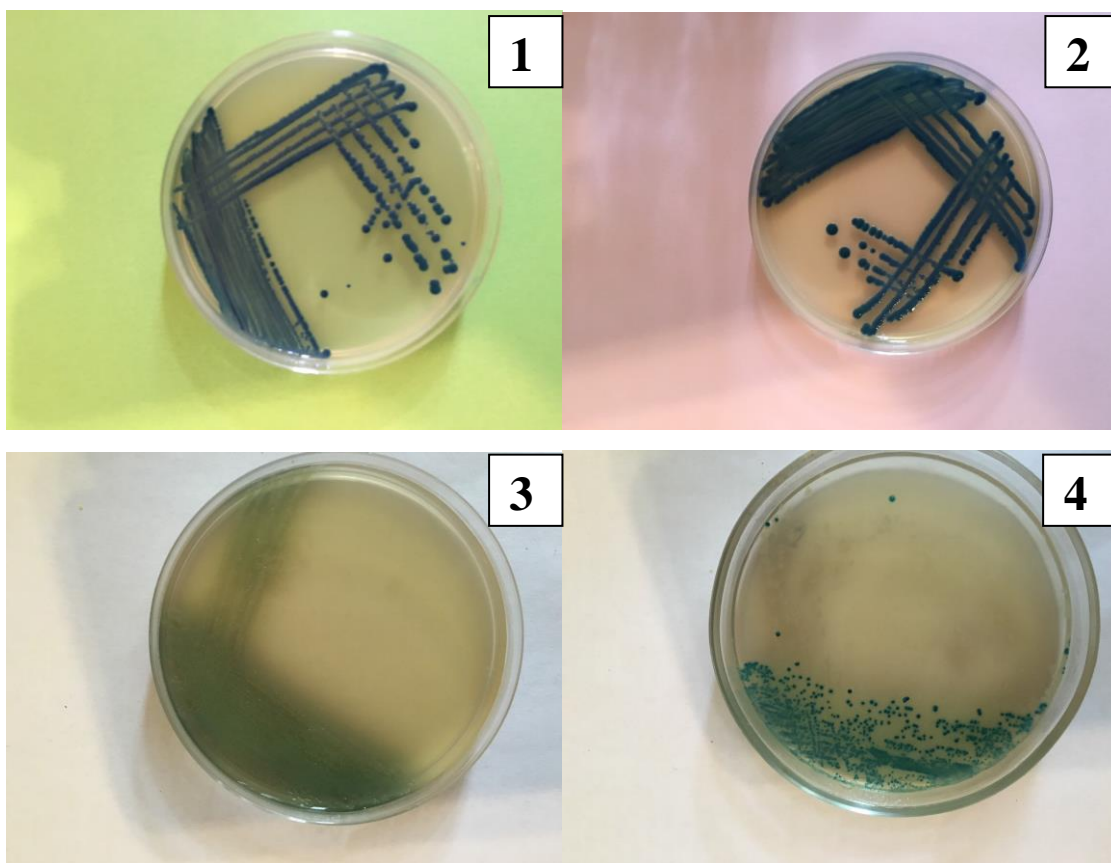


Рис. 4.5 Формування специфічних колоній на Chrom Agar *K. pneumoniae* (1-2), *P. aeruginosa* (3-4).

Таким чином, при вивченні факторів патогенності мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання в дітей, було виявлено, що всі штами *S. aureus* здатні продукувати лецитиназу, штами *S. pneumoniae* та *K. pneumoniae* можуть формувати капсулу, штами *P. aeruginosa* виробляють піоціанін, що підтверджує той факт, що штами мікроорганізмів були високовірulentними.

4.2. Визначення адгезивних властивостей штамів *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, виділених від дітей із захворюваннями органів дихання

Адгезивні властивості представників ГР⁺- та ГР⁻-мікроорганізмів було встановлено за допомогою КУЕ, СПА і розрахунку ІАМ. Вивчаючи адгезивні

властивості штамів *S. aureus*, виділених від дітей з ГБ, було виявлено, що 17 штамів були середньоадгезивними (55,0%), 14 штамів – низькоадгезивними (45,0%). Серед штамів, виділених від дітей з ПЛП, 11 штамів були середньоадгезивними (84,6%), лише 2 штами – низькоадгезивними (15,4%). При порівнянні ІАМ *S. aureus* при ГБ ($2,94 \pm 0,64$) та ПЛП ($3,41 \pm 0,50$) з'ясовано, що ІАМ при ПЛП було вище, ніж при ГБ, $p=0,023431$. Штами *S. pneumoniae*, виділені від хворих з ПЛП, також були середньоадгезивними (табл. 4.1).

При визначенні адгезивних властивостей штамів *K. pneumoniae* було виявлено, що штами, виділені як від хворих з ГБ (ІАМ – $3,50 \pm 0,07$), так і від хворих з ПЛП, були середньоадгезивними (ІАМ – $3,76 \pm 0,14$). Порівняння ІАМ *K. pneumoniae* при ГБ та ПЛП показало, що ІАМ при ПЛП було вище, ніж при ГБ, $p=0,001002$. Вивчення адгезивних властивостей штамів *P. aeruginosa* продемонструвало, що штам, виділений від хворого з ГБ, був середньоадгезивним (ІАМ = 3,2), штами *P. aeruginosa*, виділені від хворих з ПЛП, – середньоадгезивними (80,0%) та високоадгезивними – 20,0% (табл. 4.1). Зіставлення ІАМ ГР⁺-мікроорганізмів при ГБ ($3,03 \pm 0,61$) та ПЛП ($3,44 \pm 0,33$) виявило, що ІАМ при ПЛП було вище, $p=0,000458$ (рис. 4.6).

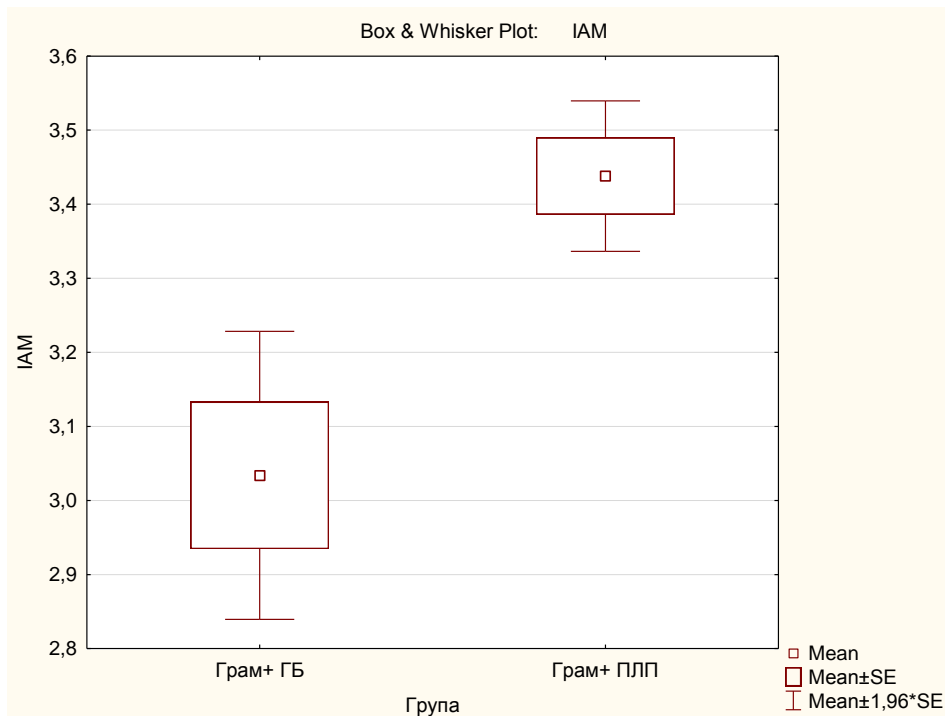


Рис. 4.6 Порівняння ІАМ ГР⁺-мікроорганізмів при ГБ та ПЛП.

При порівнянні ІАМ ГР⁻ при ГБ (3,50±0,07) та ПЛП (3,76±0,14) було виявлено, що ІАМ при ПЛП вище, ніж при ГБ, $p=0,000219$ (рис. 4.7).

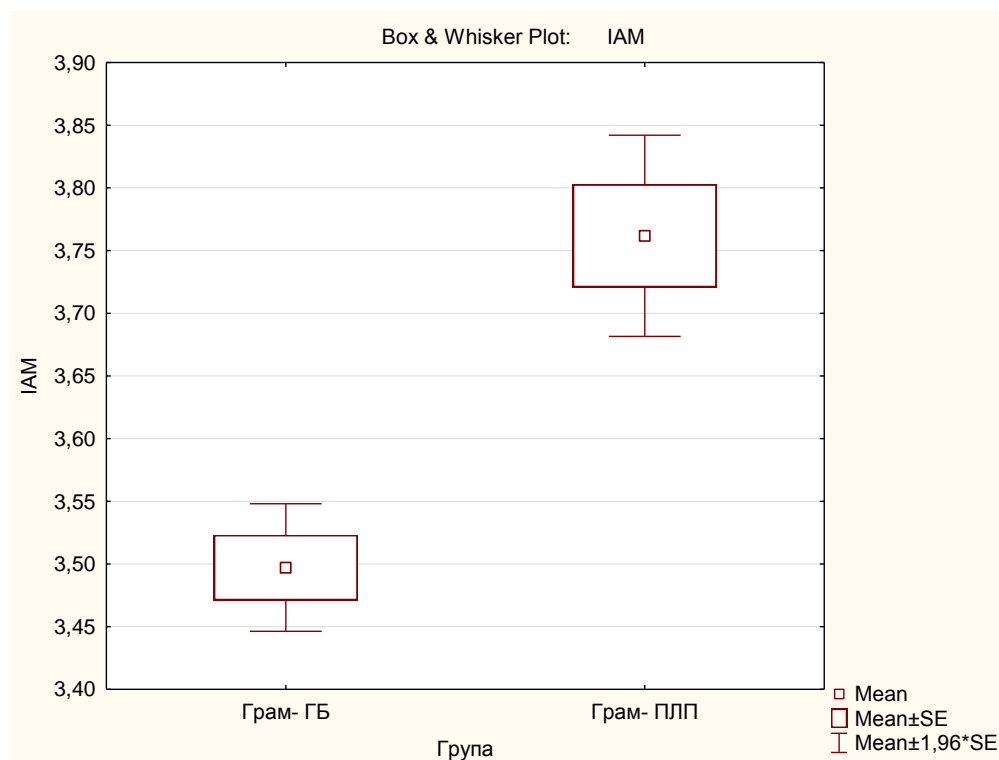


Рис. 4.7 Порівняння ІАМ ГР⁻-мікроорганізмів при ГБ та ПЛП

При порівнянні ІАМ ГР⁺-мікроорганізмів та ГР⁻-мікроорганізмів при ПЛП було виявлено, що ІАМ ГР⁻-мікроорганізмів було вище, $p=0,002525$ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Показник адгезії ІАМ ізолятів при ГБ та ПЛП

Мікроорганізм	ГБ	ПЛП
<i>S. aureus</i>	2,94±0,64	3,41±0,50
<i>S. pneumoniae</i>	3,44± 0,14	3,45± 0,21
<i>K. pneumoniae</i>	3,50±0,07	3,76±0,14
<i>P. aeruginosa</i>	3,2*	3,77±0,15
ГР ⁺	3,03±0,61	3,44±0,33
ГР ⁻	3,50±0,07	3,76±0,14

Примітка. * – при ГБ було виділено лише один штам *P. aeruginosa*.

Порівняння ІАМ *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa* при ПЛП за допомогою Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks показало найбільший індекс ($H(3.51)=14,35$; $p=0,0025$) у *P. aeruginosa*, що свідчить про наявність у цього мікроорганізму I стадії формування біоплівки (зокрема адгезії), яка відбувається найбільш успішно (рис. 4.8).

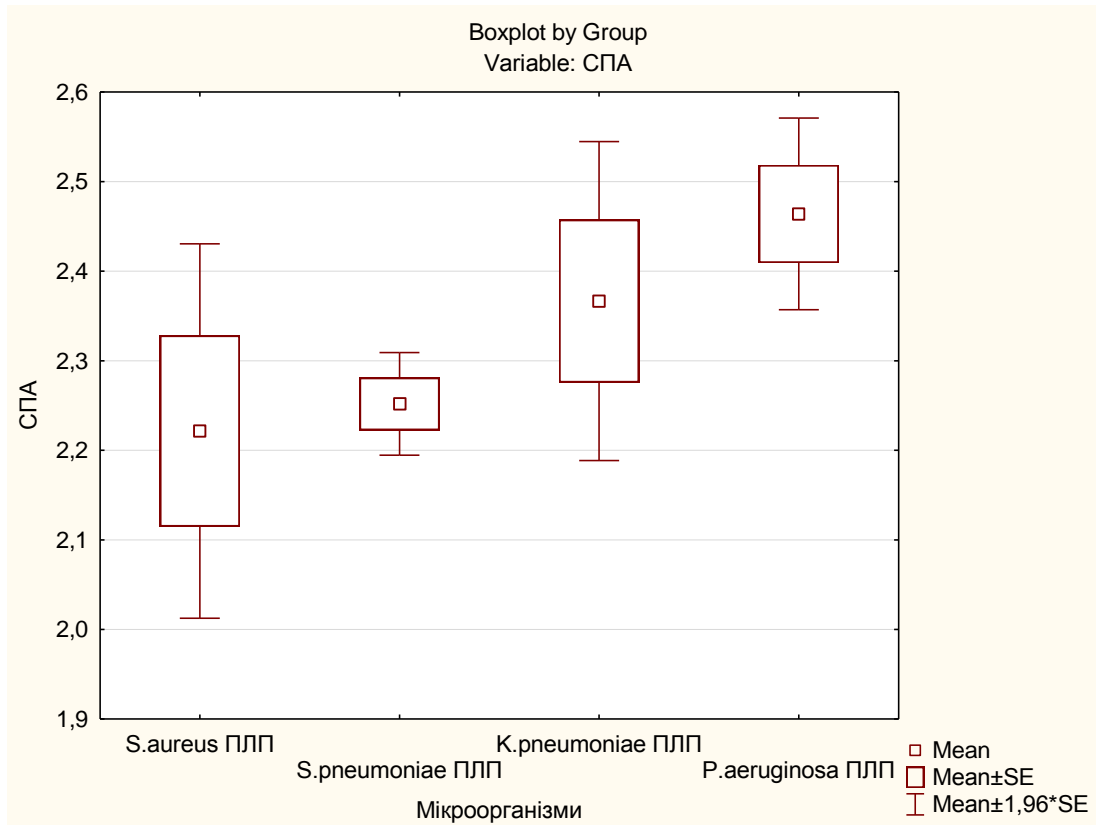


Рис. 4.8 Порівняння ІАМ *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, виділених від дітей з ПЛП.

Однак головним фактором патогенності мікроорганізмів є здатність до біоплівкоутворення, що було наступним етапом дослідження.

4.3. Особливості формування біоплівки збудниками захворювань органів дихання в дітей

Усі штами мікроорганізмів, виділених від пацієнтів із ЗОД, були здатні формувати первинні та вторинні біоплівки.

Оптична щільність (ОЩ) первинних біоплівок, що формували мікроорганізми при ПЛП, була $1,71 \pm 0,63$ (од.ощ.), вторинних – $0,50 \pm 0,45$ (од.ощ.). ОЩ первинних біоплівок, що формували ГР⁺-мікроорганізми, була $1,48 \pm 0,21$ (од.ощ.), вторинних – $0,30 \pm 0,08$ (од.ощ.). ОЩ у первинних біоплівках була більшою, ніж у вторинних, $Z=5,51$, $p<0,05$. ОЩ первинних біоплівків, що формували ГР⁻-мікроорганізми, була $2,57 \pm 0,87$ (од.ощ.), вторинних – $1,21 \pm 0,50$ (од.ощ.), $p=0,003346$. ОЩ первинних біоплівків, що формували штами *S. aureus*, була $1,46 \pm 0,12$ (од.ощ.), вторинних – $0,26 \pm 0,04$ (од.ощ.). ОЩ первинних біоплівків, що формували штами *S. pneumoniae*, була $1,49 \pm 0,25$ (од.ощ.), вторинних – $0,32 \pm 0,08$ (од.ощ.). ОЩ первинних біоплівків, що формували штами *K. pneumoniae*, була $2,06 \pm 0,91$ (од.ощ.), вторинних – $0,98 \pm 0,34$ (од.ощ.). ОЩ первинних біоплівків, що формували штами *P. aeruginosa*, була $3,18 \pm 0,09$ (од.ощ.), вторинних – $1,50 \pm 0,55$ (од.ощ.). ОЩ первинних біоплівків штамів *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa* була достовірно більшою, ніж вторинних (табл. 4.2).

За допомогою світлової мікроскопії було вивчено морфологічні властивості біоплівків штамів *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*, наведені на рисунках 4.9 (1-2) та 4.10 (1-2).

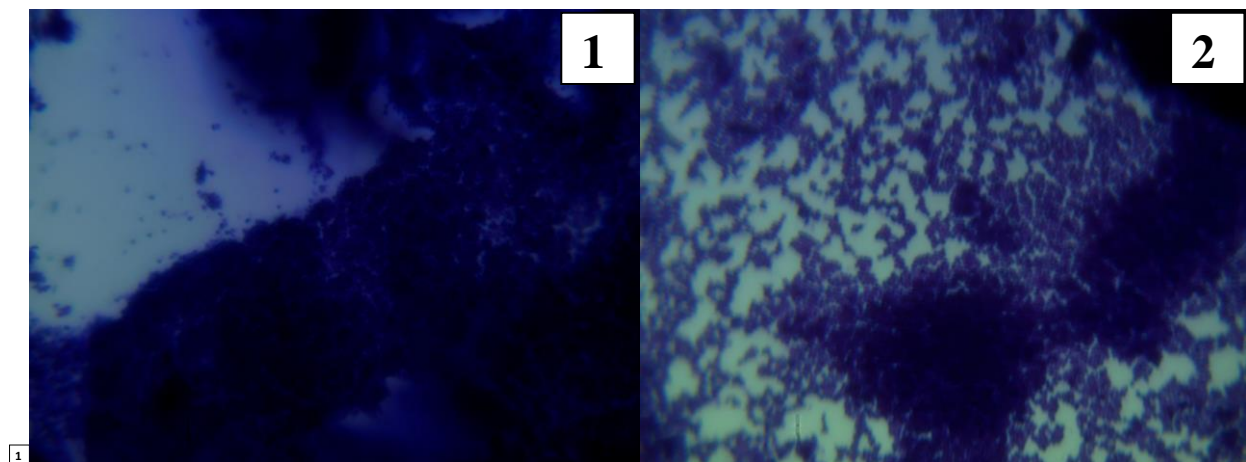


Рис. 4.9 Первинні біоплівки штамів *S. aureus* (1), *S. pneumoniae* (2), виділених від дітей із ЗОД.

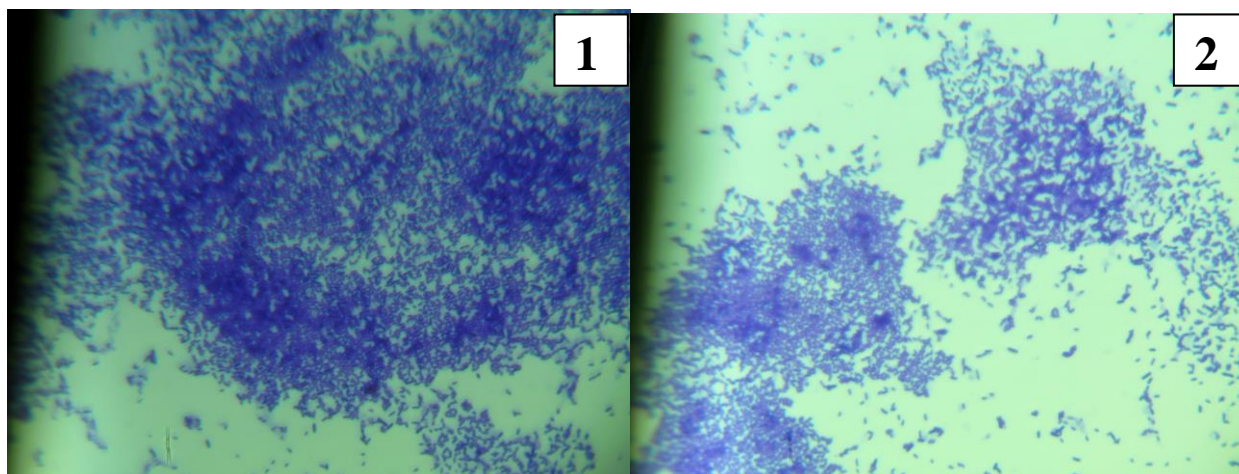


Рис. 4.10 Первинні біоплівки штамів *K. pneumoniae* (1) та *P. aeruginosa* (2), виділених від дітей із ЗОД.

При порівнянні ОЩ первинних біоплівок серед 4 мікроорганізмів, виділених при ПЛП, виявлено максимальне значення в *P. aeruginosa*, мінімальне – у *S. aureus*: $H(3,51)=13,29$; $p=0,0041$ (рис. 4.11).

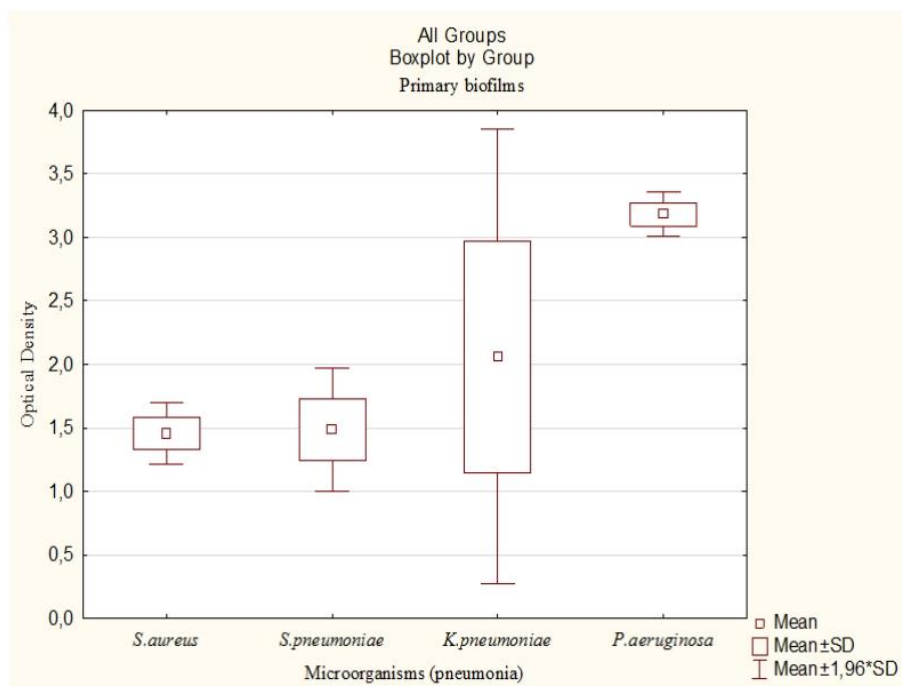


Рис. 4.11 Порівняння ОЩ первинних біоплівок, що формували мікроорганізми, виділені від пацієнтів з ПЛП.

Порівняння ОЩ вторинних біоплівок серед 4 мікроорганізмів, виділених при ПЛП, показало максимальне значення в *P. aeruginosa*, мінімальне – у

S. aureus: $H(3.51)=27,34$; $p<0,05$ (рис. 4.12).

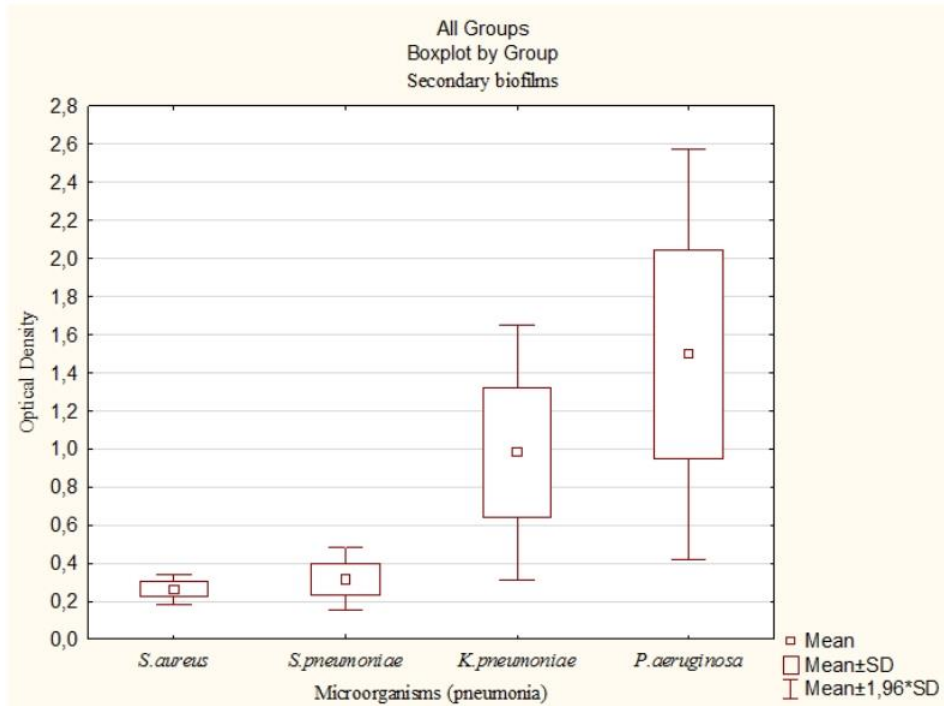


Рис. 4.12 Порівняння ОЩ вторинних біоплівків, що формували мікроорганізми, виділені від пацієнтів з ПЛП.

ОЩ первинних біоплівків, що формували мікроорганізми при ГБ, була $1,19\pm 0,29$ (од.ощ.), вторинних – $0,43\pm 0,22$ (од.ощ.). ОЩ первинних біоплівків, що формували ГР⁺-мікроорганізми, була $1,18\pm 0,15$ (од.ощ.), вторинних – $0,35\pm 0,12$ (од.ощ.). ОЩ первинних біоплівків була більшою, ніж вторинних, $Z=5,37$; $p<0,05$. ОЩ первинних біоплівків, що формували ГР⁻-мікроорганізми, була $1,24\pm 0,66$ (од.ощ.), вторинних – $0,84\pm 0,11$ (од.ощ.), $p=0,011719$. ОЩ первинних біоплівків, що формували штами *S. aureus*, була $1,22\pm 0,13$ (од.ощ.), вторинних – $0,31\pm 0,08$ (од.ощ.). ОЩ первинних біоплівків, що формували штами *S. pneumoniae*, була $1,00\pm 0,09$ (од.ощ.), вторинних – $0,49\pm 0,15$ (од.ощ.). ОЩ первинних біоплівків, що формували штами *K. pneumoniae*, була $1,00\pm 0,05$ (од.ощ.), вторинних – $0,87\pm 0,10$ (од.ощ.). Первинні біоплівки штамів мікроорганізмів, виділених від пацієнтів з ГБ, були достовірно щільніші, ніж вторинні (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Порівняння оптичної щільності первинних та вторинних біоплівок, що формували штами мікроорганізмів, виділені від пацієнтів із ЗОД, од.ощ. (Mean±Std.Dev.)

Мікроорганізм	ГБ		ПЛП	
	первинна	вторинна	первинна	вторинна
<i>S. aureus</i>	1,22±0,13	0,31±0,08	1,46±0,12	0,26±0,04
<i>S. pneumoniae</i>	1,00±0,09	0,49±0,15	1,49±0,25	0,32±0,08
<i>K. pneumoniae</i>	1,00±0,05	0,87±0,10	2,06±0,91	0,98±0,34
<i>P. aeruginosa</i>	2,86*	0,68*	3,18±0,09	1,50±0,55
ГР ⁺	1,18±0,15	0,35±0,12	1,48±0,21	0,298±0,08
ГР ⁻	1,24±0,66	0,84±0,11	2,57±0,87	1,21±0,50

Примітка. *– при ГБ було виділено лише один штамп *P. aeruginosa*.

При порівнянні ОЩ первинних біоплівок серед 3 мікроорганізмів, виділених при ГБ, максимальне значення було виявлено в штампів *S. aureus*, мінімальне – у *K. pneumoniae*: $H(2.45)=24,53$; $p<0,05$ (рис. 4.13).

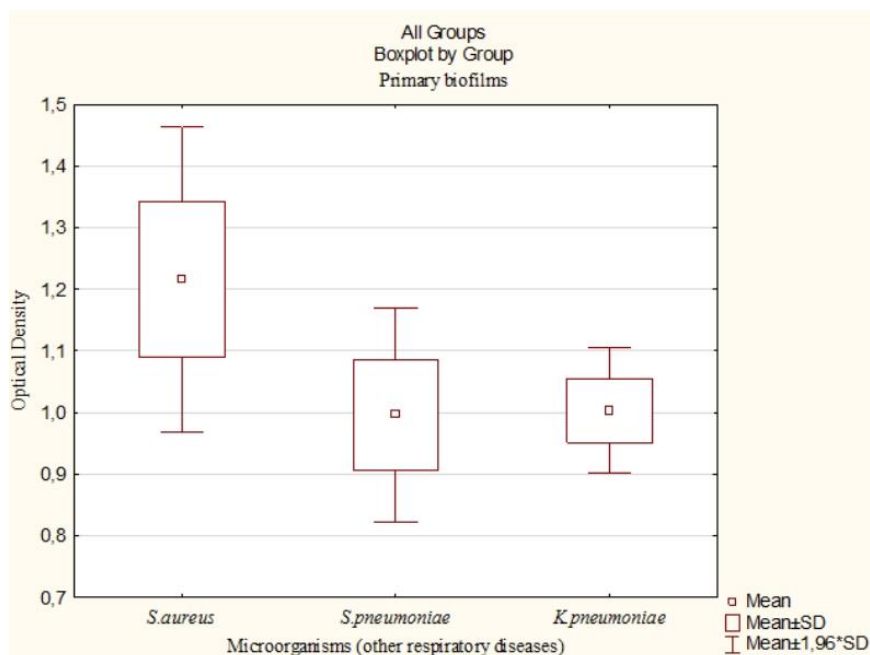


Рис. 4.13 Порівняння ОЩ первинних біоплівок, що формували мікроорганізми, виділені від пацієнтів з ГБ.

Зіставлення ОЩ вторинних біоплівок серед 3 мікроорганізмів при ГБ показало максимальне значення в штамів *K. pneumoniae*, мінімальне – у *S. aureus*: $H(2,45)=22,69$; $p<0,05$ (рис. 4.14).

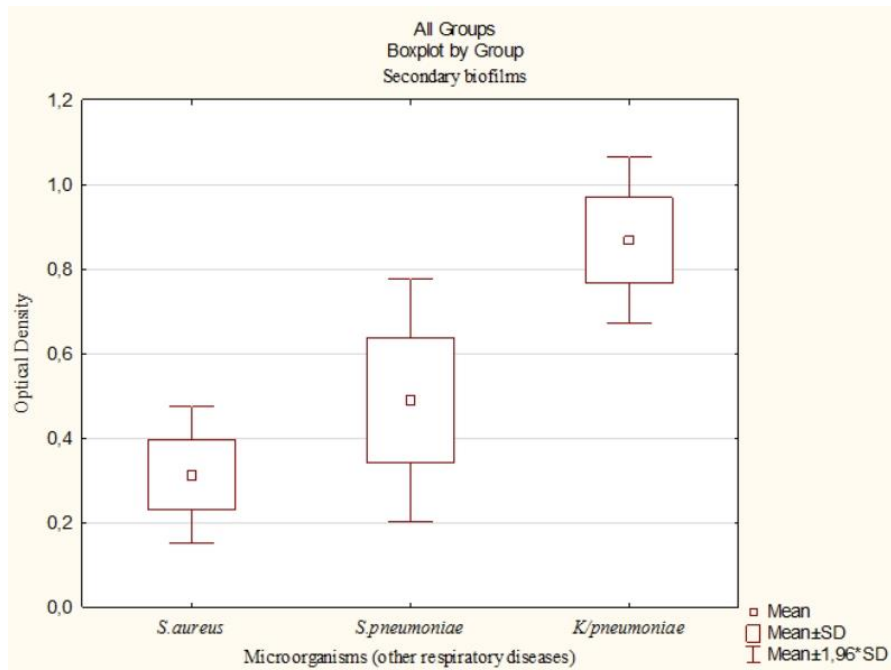


Рис. 4.14 Порівняння ОЩ вторинних біоплівок, що формували мікроорганізми, виділені від пацієнтів з ГБ.

Отже, вивчення адгезивної активності обраних мікроорганізмів показало, що ГР⁻-мікроорганізми мали більший індекс адгезивної активності порівняно з ГР⁺-мікроорганізмами. Це збіглося з даними про те, що ГР⁻-мікроорганізми, виділені від пацієнтів з ПЛП, формували більш щільні первинні та вторинні біоплівки, ніж ГР⁺-мікроорганізми. Однак щільність первинних біоплівок, що формували мікроорганізми, виділені від пацієнтів з ГБ, при порівнянні трьох мікроорганізмів (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*) була вищою в ГР⁺-мікроорганізмів, а саме в *S. aureus*. Щільність вторинних біоплівок при ГБ, при порівнянні трьох мікроорганізмів (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*), була вищою в ГР⁻-мікроорганізмів, а саме в *K. pneumoniae*.

Зіставлення щільності первинних біоплівок, що формували ГР⁺-мікроорганізми, збудники ЗОД у дітей, достовірно довело, що щільність,

сформована мікроорганізмами при ПЛП, була вище від щільності, сформованої мікроорганізмами при ГБ, $p < 0,05$.

Порівняння щільності вторинних біоплівочок, що формували $ГР^+$ -мікроорганізми, збудники ЗОД у дітей, демонструє достовірно вищу щільність вторинних біоплівочок при ГБ, ніж щільність вторинних біоплівочок при ПЛП, $p = 0,04$.

При порівнянні щільності первинних біоплівочок, що формували $ГР^+$ -мікроорганізми, збудники ЗОД у дітей, достовірно доведено, що щільність, сформована мікроорганізмами при ПЛП, була вищою за щільність, сформовану мікроорганізмами при ГБ, $p = 0,002$.

4.4. Особливості продукування планктонних клітин мікроорганізмами – збудниками захворювань органів дихання в дітей

ОЩ первинних планктонних клітин $ГР^+$ -мікроорганізмів при ЗОД була $0,73 \pm 0,06$ (од.ощ.), вторинних планктонних клітин – $0,69 \pm 0,08$ (од.ощ.). При порівнянні ОЩ первинних і вторинних планктонних клітин $ГР^+$ мікроорганізмів було виявлено, що щільність первинних планктонних клітин була більшою за щільність вторинних; $p < 0,05$. ОЩ первинних планктонних клітин $ГР^-$ -мікроорганізмів при ЗОД була $0,73 \pm 0,10$ (од.ощ.), вторинних планктонних клітин – $0,69 \pm 0,12$ (од.ощ.). ОЩ первинних планктонних клітин штамів мікроорганізмів при ЗОД була $0,73 \pm 0,07$ (од.ощ.), вторинних – $0,69 \pm 0,09$ (од.ощ.). Зіставлення ОЩ первинних та вторинних планктонних клітин, що формували штами мікроорганізмів при ЗОД, показало, що щільність первинних планктонних клітин була більшою за щільність вторинних; $p < 0,05$.

ОЩ первинних планктонних клітин, що формували штами *S. aureus*, була $0,70 \pm 0,04$ (од.ощ.), вторинних планктонних клітин – $0,69 \pm 0,03$ (од.ощ.). ОЩ первинних планктонних клітин, що формували штами *S. pneumoniae*, була $0,78 \pm 0,06$ (од.ощ.), вторинних планктонних клітин – $0,68 \pm 0,12$ (од.ощ.). При порівнянні ОЩ первинних та вторинних планктонних клітин штамів

S. pneumoniae було виявлено, що щільність первинних планктонних клітин була більшою за щільність вторинних, $p < 0,05$.

ОЩ первинних планктонних клітин, що формували штами *K. pneumoniae*, була $0,76 \pm 0,07$ (од.ощ.), вторинних планктонних клітин – $0,69 \pm 0,12$ (од.ощ.). ОЩ первинних планктонних клітин штамів *P. aeruginosa* була $0,66 \pm 0,11$ (од.ощ.), вторинних планктонних клітин – $0,70 \pm 0,12$ (од.ощ.). Зіставлення ОЩ первинних планктонних клітин, що формували штами чотирьох мікроорганізмів (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) за допомогою тесту Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks показало, що найбільша щільність була в штамів *S. pneumoniae*, найменша – у штамів *P. aeruginosa*. $H(3; 97) = 31,59$; $p < 0,05$.

ОЩ первинних планктонних клітин мікроорганізмів при ГБ була $0,68 \pm 0,03$ (од.ощ.), вторинних – $0,66 \pm 0,06$ (од.ощ.). ОЩ первинного планктону ГР⁺-мікроорганізмів при ГБ була $0,69 \pm 0,03$ (од.ощ.), вторинного – $0,67 \pm 0,06$ (од.ощ.). ОЩ первинних планктонних клітин ГР⁻-мікроорганізмів при ГБ була $0,68 \pm 0,06$ (од.ощ.), вторинних – $0,61 \pm 0,08$ (од.ощ.). При порівнянні ОЩ первинних та вторинних планктонних клітин ГР⁻-мікроорганізмів при ГБ було виявлено, що щільність первинних планктонних клітин була більшою за щільність вторинних, $p < 0,05$.

ОЩ первинних планктонних клітин, що формували штами *S. aureus*, виділені від дітей з ГБ, була $0,68 \pm 0,02$ (од.ощ.), вторинних – $0,69 \pm 0,03$ (од.ощ.). ОЩ первинних планктонних клітин штамів *S. pneumoniae* при ГБ була $0,70 \pm 0,04$ (од.ощ.), вторинних – $0,59 \pm 0,07$ (од.ощ.). При порівнянні ОЩ первинних та вторинних планктонних клітин, що формували штами *S. pneumoniae*, було встановлено, що щільність первинних планктонних клітин була більшою за щільність вторинних, $p = 0,03$.

ОЩ первинних планктонних клітин, що формували штами *K. pneumoniae* при ГБ, була $0,70 \pm 0,03$ (од.ощ.), вторинних – $0,63 \pm 0,06$ од.ощ. (табл 4.3). Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин, що формували штами трьох мікроорганізмів (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*) при ГБ за допомогою

тесту Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks, показало, що найбільшою щільністю була в штамів *S. aureus*, найменшою – у *S. pneumoniae*: $H(2.45)=17,44$; $p<0,05$.

ОЩ первинних планктонних клітин штамів мікроорганізмів при ПЛП була $0,77\pm 0,06$ (од.ощ.), вторинних – $0,72\pm 0,10$ (од.ощ.). При порівнянні ОЩ первинних та вторинних планктонних клітин, що формували штами мікроорганізмів при ПЛП, було виявлено, що щільність первинних планктонних клітин була більшою за щільність вторинних; $p<0,05$. ОЩ первинних планктонних клітин ГР⁺-мікроорганізмів при ПЛП була $0,78\pm 0,05$ (од.ощ.), вторинних – $0,71\pm 0,10$ (од.ощ.). Зіставлення ОЩ первинних та вторинних планктонних клітин ГР⁺-мікроорганізмів при ПЛП показало, що щільність первинних планктонних клітин була більшою, ніж щільність вторинних; $p<0,05$. ОЩ первинних планктонних клітин ГР⁻-мікроорганізмів при ПЛП була $0,76\pm 0,10$ (од.ощ.), вторинних – $0,76\pm 0,10$ (од.ощ.).

ОЩ первинних планктонних клітин, що формували штами *S. aureus*, виділених від дітей з ПЛП, була $0,74\pm 0,04$ (од.ощ.), вторинних – $0,71\pm 0,04$ (од.ощ.). ОЩ первинних планктонних клітин штамів *S. pneumoniae* при ПЛП була $0,80\pm 0,04$ (од.ощ.), вторинних – $0,71\pm 0,12$ (од.ощ.). При порівнянні ОЩ первинних та вторинних планктонних клітин, що формували штами *S. pneumoniae*, було виявлено, що щільність первинних планктонних клітин була більшою за щільність вторинних; $p=0,004$.

ОЩ первинних планктонних клітин, що формували штами *K. pneumoniae* при ПЛП, була $0,83\pm 0,03$ (од.ощ.), вторинних – $0,77\pm 0,14$ (од.ощ.). ОЩ первинних планктонних клітин штамів *P. aeruginosa* при ПЛП була $0,68\pm 0,11$ (од.ощ.), вторинних планктонних клітин – $0,75\pm 0,04$ од.ощ. (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Порівняння оптичної щільності планктонних клітин, що виділилися при формуванні первинних та вторинних біоплівки штамми мікроорганізмів у пацієнтів із ЗОД (Mean±Std.Dev.)

Мікроорганізм	ГБ		ПЛП	
	первинні	вторинні	первинні	вторинні
<i>S. aureus</i>	0,68±0,02	0,69±0,03	0,74±0,04	0,71±0,04
<i>S. pneumoniae</i>	0,70±0,04	0,59±0,07	0,80±0,04	0,71±0,12
<i>K. pneumoniae</i>	0,70±0,03	0,63± 0,06	0,83±0,03	0,77±0,14
<i>P. aeruginosa</i>	0,54*	0,46*	0,68±0,11	0,75±0,04

Примітка. *– при ГБ було виділено лише один штам *P. aeruginosa*.

При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин, що формували штамми чотирьох мікроорганізмів (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) при ПЛП за допомогою тесту Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks було виявлено, що найбільша щільність була в штамів *K. pneumoniae*, а найменша – у *P. aeruginosa*. $H(3.51)=20,39$; $p < 0,05$ (рис. 4.15).

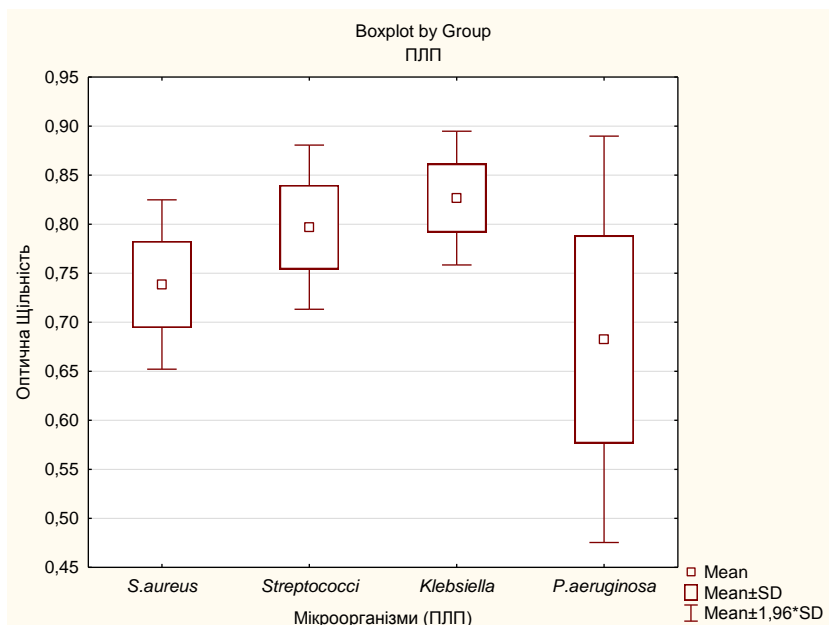


Рис. 4.15 Порівняння ОЩ первинних планктонних клітин, що формували штамми мікроорганізмів, виділених від пацієнтів з ПЛП.

Вивчення щільності планктонних клітин, які виділилися при формуванні первинних та вторинних біоплівок, показало, що щільність планктонних клітин, виділених при формуванні первинних біоплівок, як при ГБ, так і при ПЛП була найбільшою в штамів *S. pneumoniae* та *K. pneumoniae*. При порівнянні щільності планктонних клітин, що виділилися при формуванні вторинних біоплівок при ГБ, було виявлено найбільшу оптичну щільність у штамів *S. aureus*. Зіставлення ОЩ планктонних клітин, виділених при формуванні вторинних біоплівок при ПЛП, демонструє найбільшу щільність у штамів *K. pneumoniae*, а найменшу – у штамів *P. aeruginosa*, $p < 0,05$.

Штами *K. pneumoniae*, виділені як від дітей з ПЛП, так і від дітей з ГБ, мали здатність продукувати більший щільні планктонні клітини, що є необхідною умовою для формування наступних генерацій біоплівок мікроорганізмів і персистенції мікроорганізму в макроорганізмі.

Висновки до розділу 4:

1. Зіставлення ІАМ ГР⁺-мікроорганізмів при ГБ та ПЛП виявило, що показники адгезивної активності мікроорганізмів, виділених від дітей при ПЛП, були вищими, ніж у мікроорганізмів, виділених від дітей при ГБ, $p=0,000458$.
2. При порівнянні ІАМ ГР⁻-мікроорганізмів, виділених від дітей при ГБ та ПЛП, достовірно вищі показники були при ПЛП, $p=0,000219$.
3. Серед чотирьох мікроорганізмів найвищий рівень адгезії був у штамів *P. aeruginosa*, найнижчий – у штамів *S. pneumoniae*.
4. Було встановлено, що клінічні штами, виділені від пацієнтів із захворюваннями органів дихання, здатні формувати первинні та вторинні біоплівки.
5. Виявлено, що мікроорганізми, виділені від пацієнтів з ПЛП, здатні формувати більш щільні первинні біоплівки ($1,71 \pm 0,63$ од.ощ.) порівняно з мікроорганізмами, виділеними при ГБ ($1,19 \pm 0,29$ од.ощ.).
6. Установлено шляхом порівняння оптичної щільності первинних ($H(3,97)=20,08$, $p=0,0002$) і вторинних біоплівок ($H(3,97)=48,51$; $p<0,05$), які формували штами *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, за допомогою тесту Краскела – Уоліса, що найбільша товщина біоплівок була в *P. aeruginosa*, а найменша – у *S. aureus*.
7. Штами *P. aeruginosa*, виділені від пацієнтів з ПЛП, формували щільніші первинні та вторинні біоплівки.
8. Штами *S. aureus*, виділені від пацієнтів з ГБ, формували найбільш щільні первинні біоплівки, штами *K. pneumoniae*, формували найщільніші вторинні біоплівки.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Isaieva H.O., Mishyna M.M., Mozgova Y.A., Gonchar M.O., Logvinova O.L., & Basiuk M.A. (2021). Ability of microorganisms, causing respiratory infections in children, to form biofilms *in vitro*. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т 6, № 1 (29). С. 177-183.
2. Ісаєва Г.О., Мішина М.М. Перспективи застосування озона та світлодіодного випромінення для запобігання утворення біоплівки умовно-патогенними мікроорганізмами, збудниками захворювань органів дихання у дітей. *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю: Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології присвячена 90-річчю акад. А.Я.Циганенко, Харків, 24-26 червня 2019 С. 27-28.*
3. Ісаєва Г.О. Визначення здатності мікроорганізмів, що викликають пневмонії у дітей, до біоплівкоутворення. *Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів Харків, 18-20 січня 2021 С. 23-24.*
4. Ісаєва Г.О. Здатність мікроорганізмів, що викликають захворювання органів дихання у дітей, формувати біоплівки. *Мікробіологія-перспективи розвитку.: матеріали наук.- практи. конф. студентів та молодих вчених, присвяч.140-річчю проф. Д.П. Гриньова. Харків, 10 грудня 2020 р. С. 34-35.*

РОЗДІЛ 5

**ДІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЗДАТНІСТЬ
ФОРМУВАТИ БІОПЛІВКИ ТА НА СФОРМОВАНІ ПЕРВИННІ,
ВТОРИННІ БІОПЛІВКИ Й ПЛАНКТОННІ ФОРМИ
МІКРООРГАНІЗМІВ, ЗБУДНИКІВ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ У
ДІТЕЙ, В ЕКСПЕРИМЕНТІ *in vitro***

Велика кількість досліджень *in vitro* була сфокусована на дію суб-МПК АБП.

Фахівцями було встановлено, що суб-МПК АБП не вбивають мікроорганізми, а здатні пригнічувати формування біоплівок. Наприклад, макролід азитроміцин пригнічує біоплівкоутворення *P. aeruginosa* в концентраціях 1/128 МПК [74]. Низькі дози азитроміцину покращували функцію легень у пацієнтів з муковісцидозом [75]. Суб-МПК азитроміцину пригнічують систему Quorum Sensing та продукування альгінату мукоїдного полісахаридного матриксу біоплівок, що є необхідними складниками формування біоплівок *P. aeruginosa*. Інша група вчених довела, що деякі АБП, які використовувалися в концентраціях, менших за МПК, стимулювали формування біоплівок в експерименті *in vitro* [76].

Отже, для проведення дослідження було обрано 12 концентрацій АБП (цефтріаксон, амікацин, левофлоксацин, кларитроміцин та комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин)) для вивчення дії на формування біоплівок, на сформовані біоплівки мікроорганізмів, виділених від дітей із ЗОД.

5.1 Визначення дії антибактеріальних препаратів на біоплівки мікроорганізмів – збудників захворювань органів дихання в дітей

При вивченні дії АБП на бактеріальну культуру *S. aureus* було виявлено, що для формування первинної біоплівки МПК цефтріаксону становила

0,078125 мг/мл, левофлоксацину – 0,0039 мг/мл, амікацину – 0,0039 мг/мл, кларитроміцину – 0,9375 мг/мл, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,04875 мг/мл. МПК левофлоксацину була при щільності *S. aureus* 0,222 (од.ощ.). Порівняння ОЩ первинної біоплівки без дії левофлоксацину та за його дії показало, що ОЩ біоплівок під дією АБП була меншою; $p < 0,05$. При визначенні дії АБП на сформовану біоплівку *S. aureus* МПК цефтріаксону була 0,15625 мг/мл, левофлоксацину – 0,0039 мг/мл, амікацину – 0,0039 мг/мл, кларитроміцину – 1,875 мг/мл, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,04875 мг/мл. Аналіз здатності формувати вторинну біоплівку після дії АБП на первинну біоплівку *S. aureus* показав, що МПК цефтріаксону дорівнювала 0,15625 мг/мл, левофлоксацину – 0,0039 мг/мл, амікацину – 0,0039 мг/мл, кларитроміцину – 1,875 мг/мл, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,04875 мг/мл. При визначенні дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *S. aureus* жодне з розведень АБП не діяло. Вивчення дії АБП на здатність штамів *S. aureus* формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку довело, що МПК цефтріаксону була 0,625 мг/мл, левофлоксацину – 0,015625 мг/мл, амікацину – 0,125 мг/мл, кларитроміцину була терапевтична доза (3,75 мг/мл), комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,195 мг/мл.

Аналіз отриманих результатів МПК АБП за дії на формування первинної, вторинної, нових біоплівок *S. aureus* показав, що МПК усіх обраних АБП збільшувалася, а саме: цефтріаксону – з 0,078125 до 0,625 мг/мл; левофлоксацину – з 0,0039 до 0,015625 мг/мл; амікацину – з 0,0039 до 0,125 мг/мл; кларитроміцину – з 0,9375 до 3,75 мг/мл; комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,04875 до 0,195 мг/мл (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

**Порівняння МПК за дії АБП на біоплівки, що формували штами
S. aureus, мг/мл**

АБП	Дія АБП на формування первинної біоплівки	Дія АБП на сформовану первинну біоплівку	Здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на первинну біоплівку	Здатність формувати вторинну нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку
Цефтріаксон	0,078125	0,15625	0,15625	0,625
Левофлоксацин	0,0039	0,0039	0,0039	0,015625
Амікацин	0,0039	0,0039	0,0039	0,125
Кларитроміцин	0,9375	1,875	1,875	3,75
Цефтріаксон+ кларитроміцин	0,04875	0,04875	0,04875	0,195

Дослідження дії МПК обраних АБП на бактеріальну культуру *S. aureus* при формуванні первинної біоплівки виявило зниження оптичної щільності під дією АБП порівняно зі щільністю первинної біоплівки без дії АБП ($p < 0,05$). Вивчення дії МПК цефтріаксону, левофлоксацину, кларитроміцину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на первинну біоплівку *S. aureus* показало зниження ОЩ під дією цих АБП порівняно зі щільністю первинної біоплівки без дії АБП ($p < 0,05$). Протилежні результати було отримано за дії МПК цефтріаксону й амікацину на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* для визначення здатності формувати вторинну біоплівку, а саме: щільність біоплівок під дією МПК цих АБП збільшувалася проти щільності вторинних біоплівок без дії обраних АБП ($p < 0,05$).

При дії МПК цефтріаксону на сформовану вторинну біоплівку *S. aureus* для визначення здатності формувати нову біоплівку було виявлено, що щільність біоплівок під дією МПК цього АБП була статистично вищою порівняно зі щільністю вторинної біоплівки без дії цефтріаксону $p < 0,05$ (табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

**Порівняння ОЩ біоплівок під дією МПК АБП та без дії АБП на
штами *S. aureus*, од.ощ.**

АБП	Дія АБП на формування первинної біоплівки	Дія АБП на сформовану первинну біоплівку	Здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на первинну біоплівку	Здатність формувати вторинну нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку
Цефтріаксон	0,27±0,04*	0,79±0,23*	0,98±0,30**	1,22±0,68**
Левофлоксацин	0,22±0,11*	0,66±0,08*	0,45±0,22**	1,01±0,64**
Амікацин	0,27±0,06*	1,41±0,52*	1,93±0,497**	0,64±0,74**
Кларитроміцин	0,97±1,06*	2,0±0,86*	1,11±0,76**	0,55±0,19**
Цефтріаксон+ кларитроміцин	0,198±0,07*	0,60±0,46*	0,73±0,61**	1,03±1,23**

Примітки:

- * – ОЩ первинних біоплівок *S. aureus* без дії АБП 1,46±0,12 (од.ощ).
- ** – ОЩ вторинних біоплівок *S. aureus* без дії АБП 0,26±0,04 (од.ощ).

При вивченні дії АБП на суспензійну культуру *S. pneumoniae* було виявлено, що для формування первинної біоплівки МПК цефтріаксону становила 0,078125 мг/мл, левофлоксацину – 0,0078125 мг/мл, амікацину – 0,015625 мг/мл, кларитроміцину – 1,875 мг/мл, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,156 мг/мл. При визначенні дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* МПК цефтріаксону була 0,078125 мг/мл, левофлоксацину – 0,0078125 мг/мл, амікацину – 0,03125 мг/мл, кларитроміцину – 1,875 мг/мл, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,156 мг/мл. МПК кларитроміцину була при щільності *S. aureus* 0,958 (од.ощ.). Зіставлення ОЩ первинної біоплівки без дії кларитроміцину та за його дії демонструє, що ОЩ біоплівок під дією антибактеріального препарату була меншою, $p < 0,05$. Аналіз здатності формувати вторинну біоплівку після дії АБП на первинну біоплівку

S. pneumoniae показав, що МПК цефтріаксону була 0,15625 мг/мл, левофлоксацину – 0,015625 мг/мл, амікацину – 0,0039 мг/мл, кларитроміцину – терапевтична доза (3,75 мг/мл), комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,195 мг/мл. При визначенні дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae* встановлено, що жодне з розведень АБП не діяло.

При вивченні дії АБП на здатність штамів *S. pneumoniae* формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку було виявлено, що МПК цефтріаксону була 0,078125 мг/мл, левофлоксацину – 0,015625 мг/мл, амікацину – 0,0625 мг/мл, кларитроміцину – терапевтична доза (3,75 мг/мл), комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,156 мг/мл.

Аналіз отриманих результатів МПК АБП при дії на формування первинної, вторинної, нових біоплівок *S. pneumoniae* продемонстрував, що МПК левофлоксацину та кларитроміцину збільшувалася: левофлоксацину – з 0,00078125 до 0,015625 мг/мл; кларитроміцину – з 1,875 до 3,75 мг/мл; МПК цефтріаксону була в межах 0,078125 – 0,15625 мг/мл; амікацину – у межах 0,0039 – 0,0625 мг/мл; комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у межах 0,156 – 0,195 мг/мл (табл. 5.3).

Таблиця 5.3.

**Порівняння МПК за дії АБП на біоплівки, що формували штами
S. pneumoniae, мг/мл**

АБП	Дія АБП на формування первинної біоплівки	Дія АБП на сформовану первинну біоплівку	Здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на первинну біоплівку	Здатність формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку
1	2	3	4	5
Цефтріаксон	0,078125	0,078125	0,15625	0,078125

Продовж. табл. 5.3

1	2	3	4	5
Левифлоксацин	0,0078125	0,0078125	0,015625	0,015625
Амікацин	0,015625	0,03125	0,0039	0,0625
Кларитроміцин	1,875	1,875	3,75	3,75
Цефтріаксон+ кларитроміцин	0,156	0,156	0,195	0,156

Дослідження дії МПК обраних АБП на суспензійну культуру *S. pneumoniae* при формуванні первинної біоплівки виявило зниження оптичної щільності під дією АБП порівняно зі щільністю первинної біоплівки без дії АБП ($p < 0,05$). Дослідження дії МПК цефтріаксону, левофлоксацину, кларитроміцину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на первинну біоплівку *S. pneumoniae* виявило зниження оптичної щільності під дією цих АБП проти щільності первинної біоплівки без дії цих АБП ($p < 0,05$). Протилежні результати були отримані при дії МПК левофлоксацину й амікацину на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* для визначення здатності формувати вторинну біоплівку, а саме: щільність біоплівок під дією МПК цих АБП збільшувалася порівняно зі щільністю вторинних біоплівок без дії обраних АБП $p < 0,05$ (табл. 5.4).

Таблиця 5.4.

**Порівняння ОЩ біоплівок під дією МПК АБП та без дії АБП на
штами *S. pneumoniae*, од.ощ.**

АБП	Дія АБП на формування первинної біоплівки	Дія АБП на сформовану первинну біоплівку	Здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на первинну біоплівку	Здатність формувати вторинну нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку
1	2	3	4	5
Цефтріаксон	0,396±0,18 *	0,45±0,12*	0,59±0,69**	0,29±0,03**
Левифлоксацин	0,46±0,37*	0,53±0,20*	0,95±0,26**	0,86±0,31**

1	2	3	4	5
Амікацин	0,85±0,16 *	1,09±0,54*	1,66±0,04**	0,44±0,24**
Кларитроміцин	0,398±0,19*	0,96±0,09*	0,45±0,09**	0,36±0,04**
Цефтріаксон+ кларитроміцин	0,34±0,24*	0,42±0,21*	0,23±0,04**	0,29±0,09**

Примітки:

1. * – ОЩ первинних біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП 1,49±0,25 (од.ощ).
2. ** – ОЩ вторинних біоплівки *S. aureus* без дії АБП 0,32±0,08 (од.ощ).

При вивченні дії АБП на бактеріальну культуру *K. pneumoniae* було виявлено, що для формування первинної біоплівки МПК цефтріаксону становила 0,078125 мг/мл, левофлоксацину – 0,0078125 мг/мл, амікацину – 0,0039 мг/мл, кларитроміцину – 1,875 мг/мл, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,195 мг/мл. Під час визначення дії АБП на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* встановлено, що МПК цефтріаксону дорівнювала 0,078125 мг/мл, левофлоксацину – 0,0078125 мг/мл, амікацину – 0,0039 мг/мл, кларитроміцину – 1,875 мг/мл, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,195 мг/мл. Аналіз здатності формувати вторинну біоплівку після дії АБП на первинну біоплівку *K. pneumoniae* показав, що МПК цефтріаксону була 0,15625 мг/мл, левофлоксацину – 0,0078125 мг/мл, амікацину – 0,0039 мг/мл, кларитроміцину – 1,875 мг/мл, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,39625 мг/мл. Установлено, що жодне з розведень АБП не діяло на сформовану вторинну біоплівку *K. pneumoniae*. При вивченні дії АБП на здатність штамів *K. pneumoniae* формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку було виявлено, що МПК цефтріаксону була 0,15625 мг/мл, левофлоксацину – 0,015625 мг/мл, амікацину – 0,0625 мг/мл, кларитроміцину – терапевтична доза (3,75 мг/мл), комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,195 мг/мл. МПК кларитроміцину була при щільності *K. pneumoniae* 0,783 (од.ощ.). Зіставлення ОЩ вторинної біоплівки без дії кларитроміцину та під його дією на здатність формувати нову

біоплівку демонструє, що ОЩ біоплівок під дією антибактеріального препарату була меншою, $p < 0,05$, а це була терапевтична доза (табл. 5.5).

Аналіз отриманих результатів МПК АБП при дії на формування первинної, вторинної, нових біоплівок *K. pneumoniae* показав, що МПК цефтріаксону була в межах 0,078125 – 0,15625 мг/мл; левофлоксацину – у межах 0,0078125 – 0,015625 мг/мл; амікацину – збільшувалася з 0,0039 мг/мл до 0,0625 мг/мл; кларитроміцину – у межах 1,875 – 3,75 мг/мл; комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у межах 0,195 – 0,39625 мг/мл (табл. 5.5).

Таблиця 5.5.

**Порівняння МПК при дії АБП на біоплівки, що формували штами
K. pneumoniae, мг/мл**

АБП	Дія АБП на формування первинної біоплівки	Дія АБП на сформовану первинну біоплівку	Здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на первинну біоплівку	Здатність формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку
Цефтріаксон	0,078125	0,078125	0,15625	0,15625
Левовфлоксацин	0,0078125	0,0078125	0,0078125	0,015625
Амікацин	0,0039	0,0039	0,0039	0,0625
Кларитроміцин	1,875	1,875	1,875	3,75
Цефтріаксон+ кларитроміцин	0,195	0,195	0,39625	0,195

Дослідження дії МПК левофлоксацину та кларитроміцину на бактеріальну культуру *K. pneumoniae* при формуванні первинної біоплівки виявило зниження оптичної щільності під дією цих АБП порівняно зі щільністю первинної біоплівки без дії цих АБП $p < 0,05$ (табл. 5.6).

Таблиця 5.6.

**Порівняння ОЩ біоплівок під дією МПК АБП та без дії АБП на
штами *K. pneumoniae*, од.ощ.**

АБП	Дія АБП на формування первинної біоплівки	Дія АБП на сформовану первинну біоплівку	Здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на первинну біоплівку	Здатність формувати вторинну нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку
Цефтріаксон	1,05±1,00*	1,25±0,62*	0,89±0,66**	0,80±0,64**
Левофлоксацин	0,26±0,08*	1,11±0,22*	0,47±0,15**	0,896±0,42**
Амікацин	0,46±0,36*	1,67±0,21*	1,27±0,21**	0,23±0,06**
Кларитроміцин	0,35±0,25*	1,99±0,695*	0,78±0,68**	0,78±0,25**
Цефтріаксон+ кларитроміцин	1,25±1,33*	1,25±0,57*	0,86±0,82**	0,93±0,38**

Примітки:

- * – ОЩ первинних біоплівок *K. pneumoniae* без дії АБП 2,06±0,91 (од.ощ);
- ** – ОЩ вторинних біоплівок *K. pneumoniae* без дії АБП 0,98±0,34 (од.ощ).

Вивчення дії АБП на бактеріальну культуру *P. aeruginosa* показало, що для формування первинної біоплівки МПК цефтріаксону була на рівні 0,078125 мг/мл, левофлоксацину – 0,015625 мг/мл, амікацину – 0,015625 мг/мл, кларитроміцину – 1,875 мг/мл, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,195 мг/мл. При визначенні дії АБП на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* МПК цефтріаксону становила 0,078125 мг/мл, левофлоксацину – 0,015625 мг/мл, амікацину – 0,015625 мг/мл, кларитроміцину – 1,875 мг/мл, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,195 мг/мл. Вивчення здатності формувати вторинну біоплівку після дії АБП на первинну біоплівку *P. aeruginosa* демонструє такі результати: МПК цефтріаксону – 0,15625 мг/мл, левофлоксацину – 0,0078125 мг/мл, амікацину – 0,015625 мг/мл,

кларитроміцину була терапевтична доза (3,75 мг/мл), комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,39625 мг/мл. МПК цефтріаксону була при щільності *P. aeruginosa* 1,008 (од.ощ.). Під час зіставлення ОЩ вторинної біоплівки без дії цефтріаксону та за його дії на здатність формувати вторинну біоплівку було виявлено, що ОЩ біоплівок під дією антибактеріального препарату була меншою, $p < 0,05$. Визначення дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa* демонструє: МПК цефтріаксону – терапевтична доза (2,5 мг/мл), левофлоксацину – 0,015625 мг/мл, амікацину – 0,125 мг/мл, кларитроміцину – терапевтична доза (3,75 мг/мл), комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – терапевтична доза (3,125 мг/мл). При вивченні дії АБП на здатність штамів *P. aeruginosa* формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку було виявлено, що МПК цефтріаксону становила терапевтичну дозу (2,5 мг/мл), левофлоксацину – 0,0625 мг/мл, амікацину – не було виявлено МПК, кларитроміцину – терапевтична доза (3,75 мг/мл), комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – терапевтична доза (3,125 мг/мл). МПК кларитроміцину була при щільності *P. aeruginosa* 0,549 (од.ощ.). Зіставлення ОЩ вторинної біоплівки без дії кларитроміцину та за його дії на здатність формувати нову біоплівку виявило, що ОЩ біоплівок під дією антибактеріального препарату була меншою, $p < 0,05$, що становило терапевтичну дозу. МПК комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) була при щільності *P. aeruginosa* 1,86 (од.ощ.). При порівнянні ОЩ вторинної біоплівки без дії кларитроміцину та за його дії на здатність формувати нову біоплівку було з'ясовано, що ОЩ біоплівок під дією антибактеріального препарату була меншою, $p < 0,05$, що становило терапевтичну дозу (табл. 5.7).

Під час аналізу отриманих результатів МПК АБП при дії на формування первинної, вторинної, нових біоплівок *P. aeruginosa* було виявлено, що МПК АБП збільшувалося: цефтріаксону – від 0,078125 до 2,5 мг/мл; левофлоксацину – від 0,0078125 до 0,0625 мг/мл; амікацину – від 0,015625 до 0,125 мг/мл;

кларитроміцину – від 1,875 до 3,75 мг/мл; комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – від 0,195 до 3,125 мг/мл (табл. 5.7).

Таблиця 5.7.

**Порівняння МПК при дії АБП на біоплівки, що формували штами
P. aeruginosa, мг/мл**

АБП	Дія АБП на формування первинної біоплівки	Дія АБП на сформовану первинну біоплівку	Здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на первинну біоплівку	Дія на сформовану вторинну біоплівку	Здатність формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку
Цефтріаксон	0,07812	0,078125	0,15625	2,5	2,5
Левофлоксацин	0,01562	0,015625	0,0078125	0,015625	0,0625
Амікацин	0,015625	0,015625	0,015625	0,125	-
Кларитроміцин	1,875	1,875	3,75	3,75	3,75
Цефтріаксон+кларитроміцин	0,195	0,195	0,39625	3,125	3,125

Дослідження дії МПК цефтріаксону, левофлоксацину, амікацину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на бактеріальну культуру *P. aeruginosa* при формуванні первинної біоплівки виявило зниження оптичної щільності під дією цих АБП порівняно зі щільністю первинної біоплівки без дії АБП ($p < 0,05$). Дослідження дії МПК цефтріаксону на первинну біоплівку *P. aeruginosa* виявило зниження ОЩ під дією цього АБП проти щільності первинної біоплівки без дії АБП ($p < 0,05$). Протилежні результати було отримано під дією МПК амікацину на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* для визначення здатності формувати вторинну біоплівку, а саме: щільність біоплівок під дією МПК цього АБП збільшувалася порівняно зі щільністю вторинних біоплівок без дії амікацину, $p < 0,05$ (табл. 5.8).

Таблиця 5.8.

**Порівняння ОЩ біоплівок під дією МПК АБП та без дії АБП на
штами *P. aeruginosa*, од.ош.**

АБП	Дія АБП на формування первинної біоплівки	Дія АБП на сформовану первинну біоплівку	Здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на первинну біоплівку	Дія на сформовану вторинну біоплівку	Здатність формувати вторинну нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку
Цефтріаксон	1,57±0,93*	1,78±0,63*	1,01±0,57**	1,61±0,37**	1,55±1,44**
Левофлоксацин	0,28±0,14*	2,62±0,79*	1,37±1,08**	2,20±0,89**	0,43±0,45**
Амікацин	0,34±0,09*	2,66±0,84*	3,42±0,16**	1,50±1,15**	-
Кларитроміцин	1,43±1,50*	2,93±0,71*	1,37±0,96**	2,24±0,93**	0,55±0,21**
Цефтріаксон+ кларитроміцин	0,61±0,43*	2,45±1,21*	2,59±0,45**	2,69±**	0,30±0,13**

Примітки:

1. * – ОЩ первинних біоплівок *P. aeruginosa* без дії АБП 3,18±0,09 (од.ош);
2. ** – ОЩ вторинних біоплівок *P. aeruginosa* без дії АБП 1,50±0,55 (од.ош).

Отже, при визначенні МПК концентрацій обраних АБП було виявлено, що щільність первинних біоплівок *S. aureus* та *S. pneumoniae* під дією АБП зменшувалася, тоді як щільність вторинних біоплівок, навпаки, збільшувалася. При визначенні дії МПК АБП на біоплівки *K. pneumoniae* встановлено, що щільність біоплівок під дією МПК АБП була статистично меншою порівняно зі щільністю первинних та вторинних біоплівок без дії обраних АБП. ОЩ під дією МПК АБП була вищою тільки при використанні МПК амікацину, а саме при визначенні здатності формувати вторинну біоплівку після дії амікацину на

первинну біоплівку. При визначенні дії МПК обраних АБП на біоплівки *P. aeruginosa* встановлено, що щільність первинних біоплівок *P. aeruginosa* під дією АБП зменшувалася. При здатності формувати вторинну біоплівку ОЩ біоплівок під дією МПК цефтріаксону, левофлоксацину, кларитроміцину зменшувалися, а при використанні МПК амікацину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – збільшувалася. За дії МПК обраних АБП на сформовану вторинну біоплівку щільність вторинних біоплівок збільшувалася порівняно зі щільністю біоплівок без дії АБП. Під час дослідження дії АБП на визначення здатності формувати нову біоплівку було виявлено, що під дією МПК левофлоксацину, кларитроміцину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) щільність біоплівок зменшувалася проти щільності вторинних біоплівок без дії цих АБП, а при використанні МПК цефтріаксону щільність біоплівок, навпаки, збільшувалася.

5.2. Порівняння оптичної щільності біоплівок, що формували мікроорганізми без дії та під дією антибактеріальних препаратів

При порівнянні ОЩ *S. aureus* після дії АБП на бактеріальну культуру для визначення здатності формувати певинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *S. aureus* без дії АБП було виявлено, що за дії обраних АБП у таких розведеннях товщина первинної біоплівки була меншою від товщини первинної біоплівки без дії АБП: цефтріаксону – у 1-му (у 4,2 раза), 2-му (у 7,7 раза), 3-му (у 9,1 раза), 4-му (у 10,4 раза), 5-му (у 8,6 раза), 6-му (у 5,4 раза), 7-му (у 5 разів), 8-му (у 6,3 раза) та 10-му (у 2,4 раза) розведенні; левофлоксацину – у 1-му (у 6,1 раза), 2-му (у 5,8 раза), 3-му (у 5,6 раза), 4-му (у 4,7 раза), 5-му (у 4,7 раза), 6-му (у 4,2 раза), 7-му (у 6,6 раза), 11-му (у 2,1 раза) розведенні; амікацину – у 1-му (у 5,4 раза), 2-му (у 7 разів), 3-му (у 5,6 раза), 4-му (у 6,6 раза), 5-му (у 6,6 раза), 6-му (у 5,2 раза), 7-му (у 5,4 раза) розведенні; кларитроміцину – у 1-му (у 5 разів), 2-му (у 6,6 раза), 12-му (у 3,2 раза) розведенні; комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 1-му (у 6,1

раза), 2-му (у 7,7 раза), 3-му (у 7 разів), 4-му (у 7,7 раза), 5-му (у 4,8 раза), 6-му (у 7,3 раза), 7-му (у 7,4 раза), 8-му (в 1,9 раза) та в 1,6 раза у 12-му розведенні (додаток, табл. Б.1).

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *S.aureus* після дії АБП на формування первинної біоплівки: а) цефтріаксону – 0,14 одиниць ОЩ (од.ощ.) (у 4-му розведенні), б) левофлоксацину – 0,22 од.ощ. (у 7-му розведенні), в) амікацину – 0,21 од.ощ. (у 2-му розведенні), г) кларитроміцину – 0,22 од.ощ. (у 2-му розведенні), д) комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,19 од.ощ. (у 2-му розведенні) (табл. 5.9).

За допомогою світлової мікроскопії було вивчено морфологічні особливості біоплівки *S. aureus* під дією на неї амікацину (рис. 5.1).

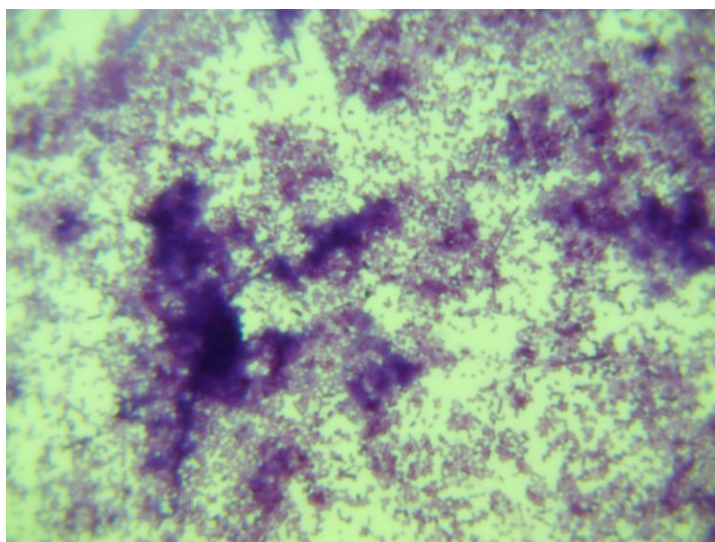


Рис. 5.1 Дія амікацину на планктонні клітини для виявлення здатності формувати первинні біоплівки *S. aureus*.

При порівнянні ОЩ *S. aureus* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *S. aureus* без дії АБП виявлено, що в таких розведеннях товщина первинної біоплівки під дією АБП була меншою за товщину первинної біоплівки без дії АБП, а саме: цефтріаксону – у 2-му (в 1,9 раза) та в 5-му (в 1,8 раза) розведенні; левофлоксацину – у 1-му (в 1,9 раза), 2-му (у 2,5 раза), 5-му (у 2,9 раза), 7-му (у 2,2 раза), 8-му (в 1,9 раза), 9-му (у 2,1 раза), 11-му (в 1,9 раза) розведенні; амікацину – у 5-му (у 2 рази), 11-му (у 2,4

раза), 12-му (у 1,9 раза) розведенні; кларитроміцину – не було статистично значущих результатів; комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 1-му (у 2,1 раза), 3-му (у 3,1 раза), 4-му (у 2,2 раза), 5-му (у 2,6 раза) й у 2,4 раза в 7-му розведенні (додаток, табл. Б.2).

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *S. aureus* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку: а) цефтріаксону – у 6-му розведенні, б) левофлоксацину – у 5-му розведенні, в) амікацину – в 11-му розведенні, г) кларитроміцину – в 11-му розведенні, д) комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 3-му розведенні (табл. 5.10).

За допомогою світлової мікроскопії було вивчено морфологічні особливості сформованої первинної біоплівки *S. aureus* під дією на неї цефтріаксону, левофлоксацину (рис. 5.2 (1-2)).

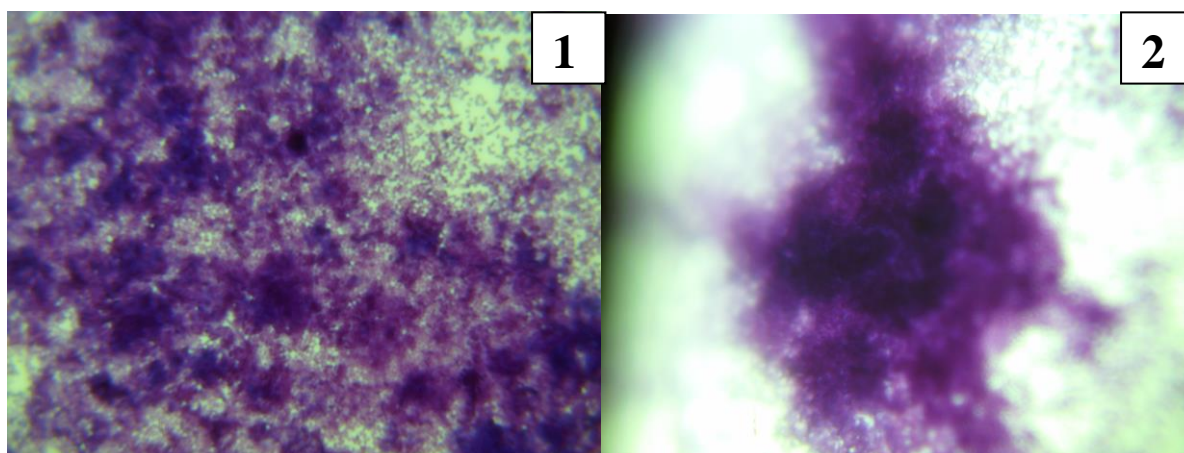


Рис. 5.2 Дія цефтріаксону (1), левофлоксацину (2) на сформовану первинну біоплівку *S. aureus*.

При порівнянні ОЩ *S. aureus* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *S. aureus* без дії АБП виявлено, що в таких розведеннях товщина вторинної біоплівки під дією АБП була більшою, ніж товщина вторинної біоплівки без дії АБП, а саме: цефтріаксону – у 1-му (у 7 разів), 2-му (у 4,1 раза), 3-му (у 4,4 раза), 5-му (у 4,8 раза), 6-му (у 4,9 раза), 7-му (у 4,5 раза), 10-му (у 6 разів), 11-му (у 6,9 раза), 12-му (у 8 разів) розведенні; левофлоксацину – у 1-му (у 6 разів), 3-му (у 6,5 раза), 4-му (у 6 разів), 5-му (у 6,1 раза), 6-му (у 5,3 раза), 8-му (у 5,5 раза), 9-му (у 5,9 раза), 10-му (у 5,7 раза),

11-му (у 6 разів), 12-му (у 6,9 раза) розведенні; амікацину – у 1-му (у 4,2 раза), 2-му (у 4,4 раза), 3-му (у 2,7 раза), 4-му (у 5,3 раза), 5-му (у 5,3 раза), 6-му (у 5,8 раза), 7-му (у 5,3 раза), 8-му (у 5,2 раза), 9-му (у 4,3 раза), 10-му (у 4,5 раза), 11-му (у 4,9 раза), 12-му (у 7,3 раза) розведенні; кларитроміцину – у 1-му (у 5,9 раза), 2-му (у 7,4 раза), 3-му (у 8,8 раза), 4-му (у 10 разів), 5-му (у 9,2 раза), 6-му (у 8,1 раза), 7-му (у 8,4 раза), 8-му (у 7,7 раза), 9-му (у 5,8 раза), 10-му (у 5,1 раза), 11-му (у 6,3 раза), 12-му (у 8,1 раза) розведенні; комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 1-му (у 3,8 раза), 2-му (у 3,3 раза), 3-му (у 5,2 раза), 4-му (у 3,5 раза), 9-му (у 5,8 раза), 10-му (у 7 разів), 11-му (у 6,3 раза) та в 6,3 раза у 12-му розведенні (додаток, табл. Б.3).

Було виявлено мінімальне значення ОЦ *S. aureus* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку: цефтріаксону – у 4-му розведенні, левофлоксацину – у 7-му розведенні, амікацину – у 3-му розведенні, кларитроміцину – у 10-му розведенні, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 6-му розведенні (табл. 5.10).

При порівнянні здатності *S. aureus* формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЦ вторинної біоплівки *S. aureus* без дії АБП виявлено, що в таких розведеннях товщина вторинної біоплівки під дією АБП була більшою від товщини вторинної біоплівки без дії АБП: цефтріаксону – у 3-му (у 4,7 раза), 4-му (у 7,7 раза), 5-му (у 6 разів), 6-му (у 6,4 раза), 7-му (у 5,9 раза), 8-му (у 5,3 раза), 9-му (у 7,5 раза), 10-му (у 7,8 раза), 11-му (у 8,2 раза), 12-му (у 10,4 раза) розведенні; левофлоксацину – у 7-му (у 3,4 раза), 8-му (у 5,5 раза), 9-му (у 4,8 раза), 10-му (у 4,6 раза), 11-му (у 6 разів), 12-му (у 7,5 раза) розведенні; амікацину – у 4-му (у 12 разів), 5-му (у 8,3 раза), 6-му (у 7,7 раза), 7-му (у 5,2 раза), 8-му (у 5,3 раза), 9-му (у 6,7 раза), 10-му (у 5,5 раза), 11-му (у 7 разів), 12-му (у 8,4 раза) розведенні; кларитроміцину – у 2-му (у 6,8 раза), 3-му (у 10,8 раза), 4-му (у 11,1 раза), 5-му (у 12,8 раза), 6-му (у 10,1 раза), 7-му (у 11,6 раза), 8-му (у 12,2 раза), 9-му (у 9,2 раза), 10-му (у 7,8 раза), 11-му (у 8 разів), 12-му (у 9,5 раза) розведенні; комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 6-му (у 4,8 раза), 7-му (у 6 разів), 8-му (у 6,4

раза), 9-му (у 6,7 раза), 10-му (у 8,7 раза), 11-му (у 8,8 раза) й у 9,2 раза у 12-му розведенні (додаток, табл. Б.4)

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *S. aureus* при порівнянні здатності цього мікроорганізму формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку: цефтріаксону – 0,85 од.ощ. (у 1-му розведенні), левофлоксацину – 0,29 од.ощ. (у 2-му розведенні), амікацину – 0,64 од.ощ. (у 2-му розведенні), кларитроміцину – 0,55 од.ощ. (у 1-му розведенні), комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 2-му розведенні – 0,55 од.ощ. (табл. 5.11).

При порівнянні ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на суспензійну культуру для визначення здатності формувати певинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП було виявлено, що за дії обраних АБП у таких розведеннях товщина первинної біоплівки за дії АБП була меншою від товщини первинної біоплівки без дії АБП: цефтріаксону – у 1-му (у 10 разів), 2-му (у 9 разів), 3-му (у 12 разів), 4-му (у 8 разів), 5-му (у 7 разів), 6-му (у 4 рази), 7-му (у 3,5 раза) розведенні; левофлоксацину – у 1-му (у 7 разів), 2-му (у 9 разів), 3-му (в 11,5 раза), 4-му (в 11,5 раза), 5-му (у 8 разів), 6-му (у 3 рази), 7-му (у 7,5 раза) розведенні; амікацину – у 1-му (у 8 разів), 2-му (у 8 разів), 3-му (у 13,5 раза), 4-му (у 2 рази), 5-му (у 2 рази) розведенні; кларитроміцину – у 1-му (у 5 разів) та 2-му (у 4 рази) розведенні; комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 1-му (у 10 разів), 2-му (у 12 разів), 3-му (в 11,5 раза), 4-му (в 11 разів), 5-му (в 11 разів), 6-му (у 4 рази) й удвічі в 7-му розведенні (додаток, табл. Б.5).

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на формування первинної біоплівки: цефтріаксону – 0,12 одиниць ОЩ (од.ощ.) (у 3-му розведенні), левофлоксацину – 0,13 од.ощ. (у 3-му розведенні), амікацину – 0,11 од.ощ. (у 3-му розведенні), кларитроміцину – 0,31 од.ощ. (у 1-му розведенні), комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 2-му розведенні – 0,12 од.ощ. (табл. 5.9).

Зіставлення ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП показує, що в таких розведеннях товщина первинної біоплівки під дією АБП була меншою за товщину первинної біоплівки без дії АБП: цефтріаксону – у 1-му (у 2 рази), 3-му (у 2 рази), 4-му (у 2 рази), 5-му (у 2 рази), 6-му (у 3 рази), 7-му (у 4 рази), 8-му (у 4 рази), 9-му (у 3 рази), 10-му (у 2 рази), 11-му (у 2 рази) розведенні; левофлоксацину – у 1-му розведенні (у 2 рази), 2-му (у 2 рази), 3-му (у 2 рази), 4-му (у 2 рази), 5-му (у 2 рази), 6-му (у 3 рази), 7-му (у 4 рази), 8-му (у 3 рази), 9-му (у 3 рази), 10-му (у 2 рази), 11-му (у 3 рази) розведенні; амікацину – у 1-му розведенні (у 2 рази), 2-му (у 2 рази), 9-му (у 2 рази), 10-му (у 2 рази), 11-му (у 2 рази) розведенні; кларитроміцину – у 2-му розведенні (у 2 рази); комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 1-му (у 4 рази), 2-му (у 2 рази), 3-му (у 4 рази), 4-му (у 3 рази), 5-му (у 2 рази), 6-му (у 4 рази), 7-му (у 4 рази), 8-му (у 2,5 рази) й 11-му (у 2 рази) розведенні (додаток, табл. Б.6).

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку: цефтріаксону – у 7-му розведенні, левофлоксацину – у 7-му розведенні, амікацину – в 11-му розведенні, кларитроміцину – у 2-му розведенні, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 1-му розведенні (табл. 5.10).

За допомогою світлової мікроскопії було вивчено морфологічні особливості біоплівки *S. pneumoniae* за дії на неї кларитроміцину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин), амікацину (рис. 5.3 (1-3)).

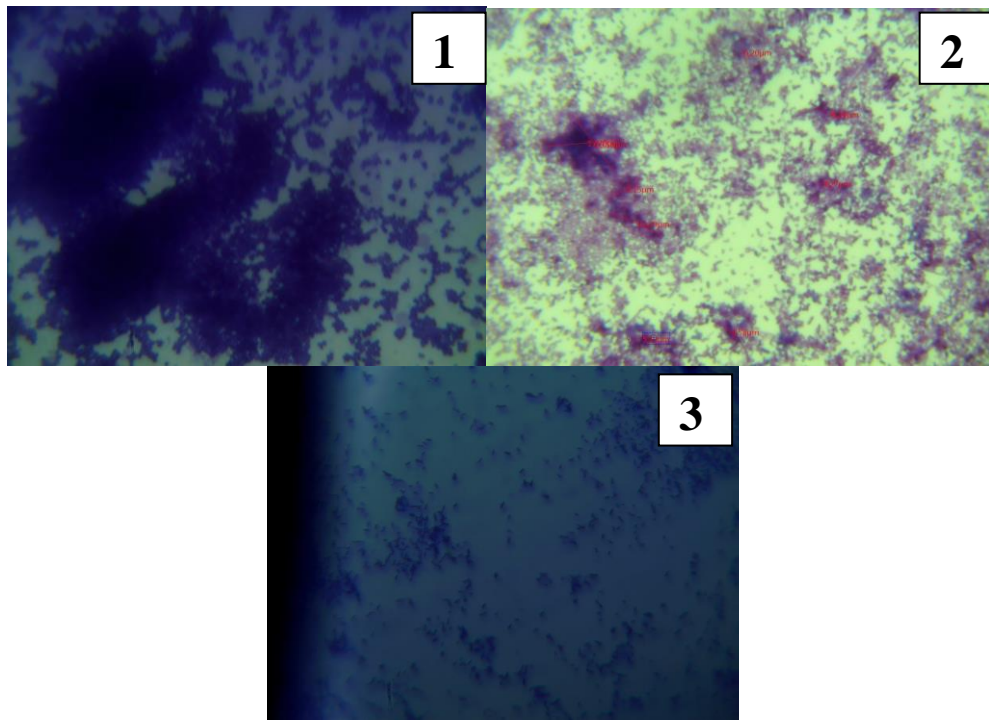


Рис. 5.3 Дія кларитроміцину (1), комбінації (2) препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин), амікацину (3) на формування первинної біоплівки *S. pneumoniae*.

Порівняння ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП показало, що в таких розведеннях товщина вторинної біоплівки під дією АБП була більшою, ніж товщина вторинної біоплівки без дії АБП: цефтріаксону – у 1-му (у 3 рази), 2-му (у 3 рази), 3-му (у 2 рази), 4-му (у 3 рази), 5-му (у 2 рази), 6-му (у 2 рази), 10-му (у 3 рази), 11-му (у 3 рази), 12-му (у 3 рази) розведенні; левофлоксацину – у 1-му (у 3 рази), 2-му (у 3 рази), 3-му (у 3 рази), 4-му (у 3 рази), 5-му (у 3 рази), 6-му (у 3 рази), 8-му (у 3 рази), 9-му (у 3 рази), 10-му (у 3 рази), 11-му (у 3 рази), 12-му (у 3 рази) розведенні; амікацину – у 2-му (у 3 рази), 3-му (у 3 рази), 5-му (у 2 рази), 7-му (у 3 рази), 8-му (у 3 рази), 9-му (у 4 рази), 10-му (у 4 рази), 11-му (у 3,5 рази), 12-му (у 4 рази) розведенні; кларитроміцину – у 1-му (у 3 рази), 2-му (у 3 рази), 3-му (у 4 рази), 4-му (у 3 рази), 5-му (у 4 рази), 6-му (у 7 разів), 7-му (у 4,5 рази), 8-му (у 6 разів), 9-му (у 5 разів), 10-му (у 4 рази), 11-му (у 4,5 рази), 12-му (у 5 разів) розведенні; комбінації препаратів

(цефтріаксон+кларитроміцин) – у 5-му (у 2 рази), 9-му (у 4 рази), 10-му (у 4 рази), 11-му (у 4 рази) та в 5 разів у 12-му розведенні (табл. 5.15) (додаток, табл. Б.7).

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку: цефтріаксону – у 7-му розведенні, левофлоксацину – у 7-му розведенні, амікацину – у 5-му розведенні, кларитроміцину – у 2-му розведенні, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 7-му розведенні (табл. 5.10).

Під час зіставлення здатності *S. pneumoniae* формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП виявлено, що в таких розведеннях товщина вторинної біоплівки під дією АБП була більшою за товщину вторинної біоплівки без дії АБП: цефтріаксону – у 9-му (у 2,5 рази), 10-му (у 4 рази), 11-му (у 5 разів), 12-му (у 3 рази) розведенні; левофлоксацину – не було статистично значущих результатів; амікацину – у 4-му (у 3 рази), 6-му (у 3 рази), 7-му (у 5 разів), 8-му (у 4 рази), 9-му (у 6 разів), 10-му (у 4 рази), 11-му (у 4 рази), 12-му (у 5 разів) розведенні; кларитроміцину – у 2-му (у 4 рази), 3-му (у 8 разів), 4-му (у 3,5 рази), 5-му (у 6 разів), 6-му (у 7 разів), 7-му (у 7 разів), 8-му (у 6 разів), 9-му (у 6 разів), 10-му (у 6 разів), 11-му (у 4 рази), 12-му (у 8 разів) розведенні; комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 10-му (у 3 рази), 11-му (у 3 рази) та в 5 разів у 12-му розведенні (додаток, табл. Б.8).

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *S. pneumoniae* при порівнянні здатності цього мікроорганізму формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку: цефтріаксону – 0,27 од.ощ. (у 7-му розведенні), левофлоксацину – 0,31 од.ощ. (у 3-му розведенні), амікацину – 0,19 од.ощ. (у 2-му розведенні), кларитроміцину – 0,36 од.ощ. (у 1-му розведенні), комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 2-му розведенні – 0,23 од.ощ. (табл. 5.11).

При порівнянні ОЩ *K. pneumoniae* після дії АБП на формування первинної біоплівки та ОЩ первинної біоплівки *K. pneumoniae* без дії АБП

було виявлено, що товщина первинної біоплівки під дією АБП була меншою за товщину первинної біоплівки без дії АБП: для цефтріаксону не було отримано статистично значущих результатів; для левофлоксацину результати такі: у 1-му розведенні – у 9 разів, у 2-му розведенні – у 9 разів, у 3-му – у 8 разів, у 4-му – в 11 разів, у 5-му – у 8 разів, у 6-му – у 8 разів, у 7-му – у 10 разів; результати для амікацину: у 1-му розведенні – в 11 разів, у 3-му розведенні – у 14 разів, у 4-му – у 12 разів, у 5-му – у 9 разів, у 6-му – у 8 разів; для кларитроміцину отримано такі результати: у 1-му розведенні – у 9 разів, у 2-му розведенні – у 6 разів; для комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) виявлено: у 1-му розведенні – у 7 разів, у 2-му – у 15 разів й у 3-му – у 7 разів (додаток, табл. Б.9).

Мінімальне значення ОЩ *K. pneumoniae* було виявлено після дії АБП на формування первинної біоплівки: цефтріаксону – 0,85 одиниць од.ощ. (у 5-му розведенні), левофлоксацину – 0,20 од.ощ. (у 4-му розведенні), амікацину – 0,15 од.ощ. (у 3-му розведенні), кларитроміцину – 0,23 од.ощ. (у 1-му розведенні), комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 2-му розведенні – 0,14 од.ощ. (табл. 5.9).

За допомогою світлової мікроскопії було вивчено морфологічні особливості біоплівки *K. pneumoniae* під дією на неї цефтріаксону, кларитроміцину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин), амікацину, левофлоксацину (рис. 5.4 (1-2)).

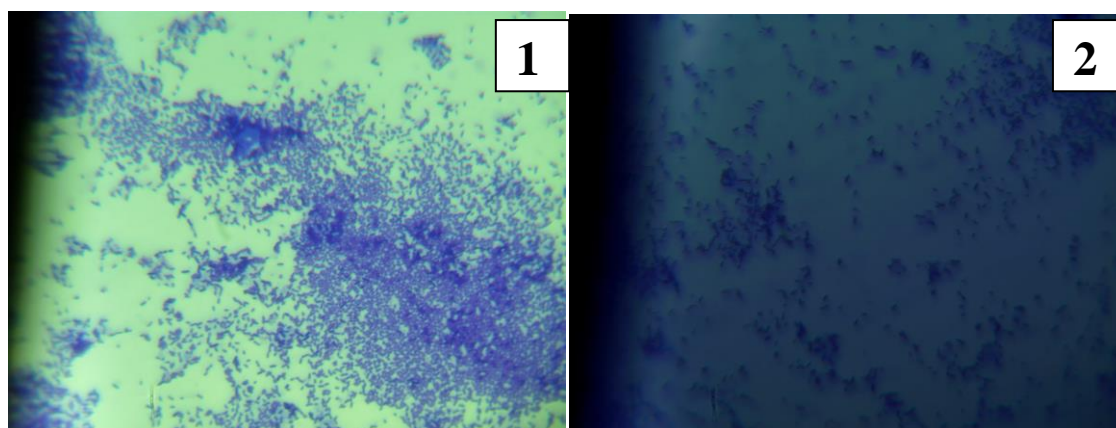


Рис. 5.4 Дія кларитроміцину (1), амікацину (2) на формування первинної біоплівки *K. pneumoniae*

При порівнянні ОЩ *K. pneumoniae* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *K. pneumoniae* без дії АБП не було отримано статистично значущих результатів.

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *K. pneumoniae* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку: цефтріаксону – у 8-му розведенні, левофлоксацину – у 7-му розведенні, амікацину – у 10-му розведенні, кларитроміцину – у 7-му розведенні, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 6-му розведенні (табл. 5.10).

Зіставлення ОЩ *K. pneumoniae* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *K. pneumoniae* без дії АБП не дало статистично значущих результатів.

Визначено мінімальне значення ОЩ *K. pneumoniae* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку: цефтріаксону – у 8-му розведенні, левофлоксацину – у 3-му розведенні, амікацину – у 10-му розведенні, кларитроміцину – в 11-му розведенні, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 6-му розведенні (табл. 5.10).

При порівнянні здатності *K. pneumoniae* формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *K. pneumoniae* без дії АБП виявлено, що в таких розведеннях товщина вторинної біоплівки під дією АБП була більшою від товщини вторинної біоплівки без дії АБП, а саме: цефтріаксону – не було виявлено статистично значущих результатів; левофлоксацину – не було статистично значущих результатів; амікацину – не було виявлено статистично значущих результатів; кларитроміцину – у 3-му розведенні (у 3 рази), у 7-му (у 3 рази), у 12-му (у 2 рази); комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – не було виявлено статистично значущих результатів (додаток, табл. Б.10).

Зафіксовано мінімальне значення ОЩ *K. pneumoniae* при порівнянні здатності цього мікроорганізму формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку: цефтріаксону – 0,71 од.ощ. (у 8-му розведенні), левофлоксацину – 0,23 од.ощ. (у 2-му розведенні), амікацину –

0,18 од.ощ. (у 2-му розведенні), кларитроміцину – 0,78 од.ощ. (у 1-му розведенні), комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,86 од.ощ. – у 7-му розведенні (табл. 5.11).

Під час зіставлення ОЩ *P. aeruginosa* після дії АБП на формування первинної біоплівки та ОЩ первинної біоплівки *P. aeruginosa* без дії АБП з'ясовано, що товщина первинної біоплівки під дією АБП була меншою від товщини первинної біоплівки без дії АБП: цефтріаксону – у 1-му (у 2 рази), 2-му (у 3 рази), 3-му (у 17 разів), 4-му (в 11 разів), 6-му (у 2 рази), 7-му (у 2 рази), 8-му (у 2 рази), 9-му (у 2 рази) розведенні; левофлораксацину – у 1-му (у 15 разів), 2-му (у 10 разів), 3-му (у 15 разів), 4-му (у 12 разів), 5-му (в 11 разів), 6-му (у 8 разів), 7-му (у 9 разів), 8-му (у 3 рази) розведенні; амікацину – у 1-му (у 17 разів), 2-му (у 17 разів), 3-му (у 21 раз), 4-му (у 15 разів), 5-му (у 9 разів), 6-му (у 9 разів), 7-му (у 2 рази) розведенні; кларитроміцину – у 1-му розведенні – у 23 рази; комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 1-му (у 8 разів), 2-му (в 11 разів), 3-му (у 10 разів), 4-му (у 9 разів), 5-му (у 5 разів), 6-му (у 2 рази), у 2 рази в 7-му розведенні (додаток, табл. Б.11).

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *P. aeruginosa* після дії АБП на формування первинної біоплівки: цефтріаксону – 0,20 од.ощ. (у 3-му розведенні), левофлораксацину – 0,21 од.ощ. (у 3-му розведенні), амікацину – 0,15 од.ощ. (у 3-му розведенні), кларитроміцину – 0,14 од.ощ. (у 1-му розведенні), комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,28 од.ощ. – у 2-му розведенні (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Мінімальне значення ОЩ мікроорганізмів при визначення здатності формувати первинну біоплівку за дії АБП на бактеріальні культури (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) та суспензійну культуру *S. pneumoniae*, од.ощ.

Антибактеріальні препарати	Mean±Std. Dev. <i>S. aureus</i>	Mean±Std. Dev. <i>S. pneumoniae</i>	Mean±Std. Dev. <i>K. pneumoniae</i>	Mean±Std. Dev. <i>P. aeruginosa</i>
Цефтріаксон	0,14±0,03	0,12±0,004	0,85±0,88	0,20±0,03
Левофлоксацин	0,22±0,11	0,13±0,02	0,20±0,04	0,21±0,05
Амікацин	0,21±0,10	0,11±0,02	0,15±0,02	0,15±0,02
Кларитроміцин	0,22±0,14	0,31±0,14	0,23±0,11	0,14±0,03
Цефтріаксон+ кларитроміцин	0,19±0,04	0,12±0,01	0,14±0,03	0,28±0,13

За допомогою світлової мікроскопії було вивчено морфологічні особливості біоплівки *P. aeruginosa* за дії на неї цефтріаксону, кларитроміцину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин), амікацину, левофлоксацину (рис. 5.5 (1-2), рис. 5.6 (1-3)).

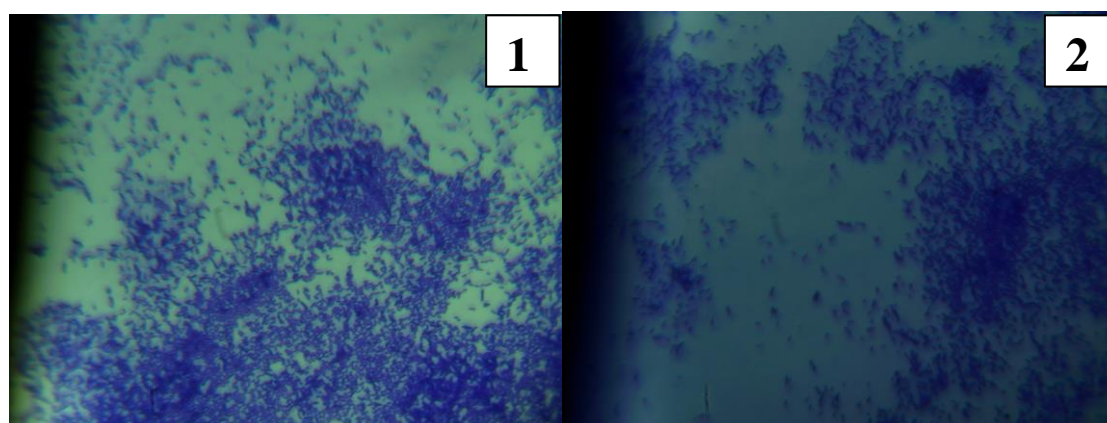


Рис. 5.5 Дія цефтріаксону (1), кларитроміцину (2) на формування первинної біоплівки *P. aeruginosa*.

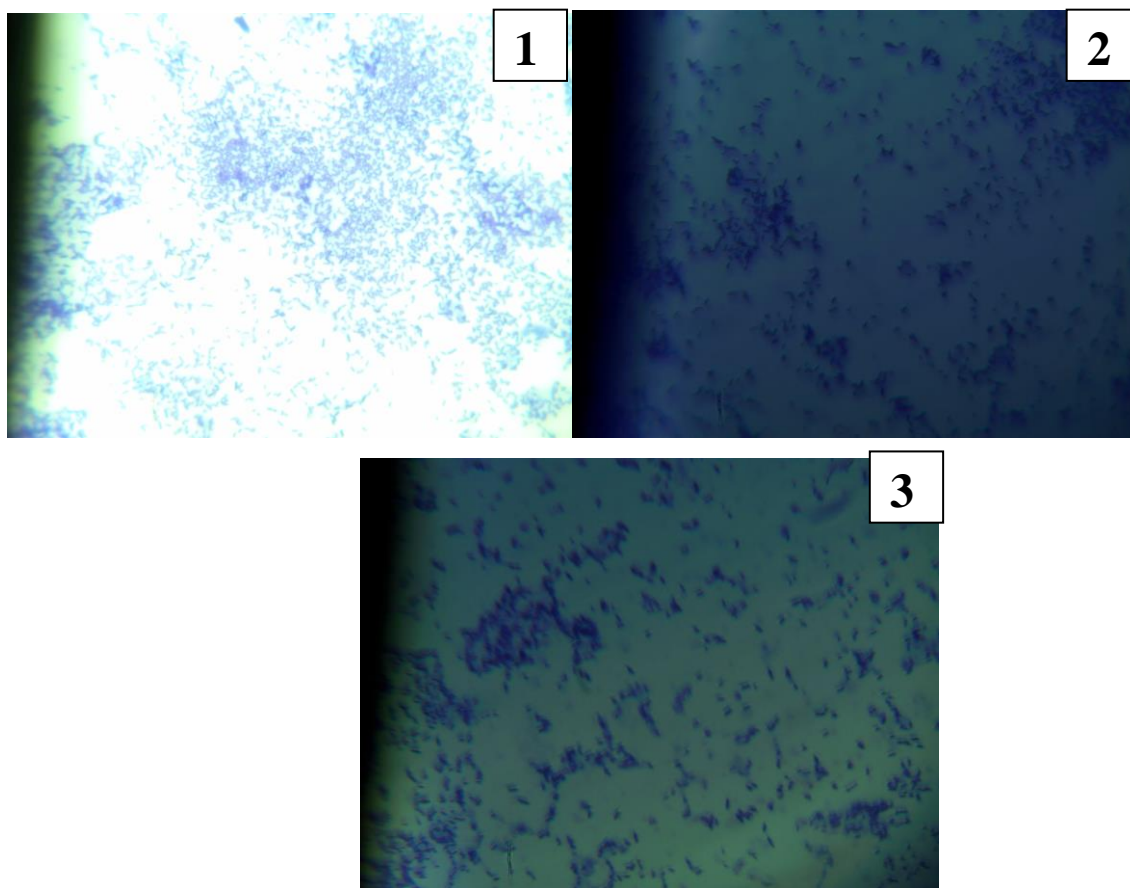


Рис. 5.6 Дія комбінації (1) препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин), амікацину (2), левофлоксацину (3) на формування первинної біоплівки *P. aeruginosa*.

Порівняння ОЩ *P. aeruginosa* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *P. aeruginosa* без дії АБП виявило, що в таких розведеннях товщина первинної біоплівки за дії АБП була меншою від товщини первинної біоплівки без дії АБП, а саме: цефтріаксону – у 6-му розведенні (у 2 рази), у 10-му (у 2 рази); левофлоксацину – не було статистично значущих результатів; амікацину – не було статистично значущих результатів; кларитроміцину – не було статистично значущих результатів; комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 7-му розведенні (в 1,5 раза), 9 (у 2 рази), у 2 рази у 12-му розведенні (додаток, табл. Б.12)

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *P. aeruginosa* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку: цефтріаксону – у 8-му розведенні, левофлоксацину – у 7-му розведенні, амікацину – у 9-му розведенні,

кларитроміцину – у 9-му розведенні, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 9-му розведенні (табл. 5.10).

Порівняння ОЩ *P. aeruginosa* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *P. aeruginosa* без дії АБП не дало статистично значущих результатів.

Було визначено мінімальне значення ОЩ *P. aeruginosa* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку: цефтріаксон – у 7-му розведенні, левофлоксацину – в 11-му розведенні, амікацину – у 1-му розведенні, кларитроміцину – в 11-му розведенні, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – у 9-му розведенні (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Мінімальне значення ОЩ мікроорганізмів після дії АБП на сформовану первинну та вторинну біоплівку, од.ощ.

Антибактеріальні препарати	Mean±Std. Dev. <i>S. aureus</i>	Mean±Std.Dev <i>S. pneumoniae</i>	Mean±Std. Dev. <i>K. pneumoniae</i>	Mean±Std.Dev <i>P. aeruginosa</i>
Первинна біоплівка				
Цефтріаксон	0,75±0,40	0,35±0,14	1,05±0,58	1,71±0,89
Левовфлоксацин	0,52±0,11	0,34±0,03	1,05±0,28	1,77±1,16
Амікацин	0,62±0,19	0,66±0,04	1,25±0,23	1,98±1,21
Кларитроміцин	1,20±0,54	0,96±0,09	1,39±0,45	2,35±0,94
Цефтріаксон+ кларитроміцин	0,47±0,16	0,40±0,10	1,16±0,51	1,81±0,61
Вторинна біоплівка				
Цефтріаксон	1,05±0,59	0,57±0,11	0,75±0,36	0,76±0,34
Левовфлоксацин	1,29±1,03	0,79±0,22	0,91±0,21	1,44±0,13
Амікацин	0,69±0,07	0,78±0,19	0,67±0,13	0,98±0,45
Кларитроміцин	1,32±0,53	0,86±0,20	0,83±0,13	1,76±0,48
Цефтріаксон+ кларитроміцин	0,51±0,17	0,45±0,04	1,08±0,72	0,70±0,15

При зіставленні здатності *P. aeruginosa* формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *P. aeruginosa* без дії АБП з'ясовано, що товщина вторинної біоплівки під дією

АБП була меншою від товщини вторинної біоплівки без дії АБП у 1-му та 2-му розведеннях левофлоксацину.

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *P. aeruginosa* при порівнянні здатності цього мікроорганізму формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку: цефтріаксону – 0,90 од.ощ. (у 6-му розведенні), левофлоксацину – 0,22 од.ощ. (у 2-му розведенні), амікацину – 1,02 од.ощ. (у 10-му розведенні), кларитроміцину – 0,55 од.ощ. (у 1-му розведенні), комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) – 0,30 од.ощ. – у 1-му розведенні (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Мінімальне значення ОЩ мікроорганізмів при порівнянні здатності мікроорганізмів формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку, од.ощ.

Антибактеріальні препарати	Mean±Std. Dev. <i>S. aureus</i>	Mean±Std. Dev. <i>S. pneumoniae</i>	Mean±Std. Dev. <i>K. pneumoniae</i>	Mean±Std. Dev. <i>P. aeruginosa</i>
Цефтріаксон	0,85±0,29	0,27±0,06	0,71±0,56	0,90±0,54
Левовфлоксацин	0,29±0,06	0,31±0,09	0,23±0,01	0,22±0,11
Амікацин	0,64±0,74	0,19±0,08	0,18±0,03	1,02±0,23
Кларитроміцин	0,55±0,19	0,36±0,04	0,78±0,25	0,55±0,21
Цефтріаксон+ кларитроміцин	0,55±0,29	0,23±0,06	0,86±0,33	0,30±0,13

5.3 Порівняння оптичної щільності планктонних клітин без дії та під дією антибактеріальних препаратів

При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією цефтріаксону на формування первинної біоплівки *S. aureus* було виявлено, що в 1-му (у 18,5 раза), 2-му (у 18,5 раза), 3-му (у 18,5 раза), 4-му (у 18,5 раза), 5-му (у 18,5 раза), 6-му (в 6,7 раза), 7-му (в 5,3 раза), 8-му (в 4,6 раза) розведенні ОЩ планктону під дією АБП була меншою за ОЩ планктону без дії

АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії левофлораксацину на формування первинної біоплівки *S. aureus* показало, що в 1-му (в 14,8 разів), 2-му (в 16 разів), 3-му (у 18,5 разів), 4-му (в 16 разів), 5-му (у 18,5 разів), 6-му (в 17 разів), 7-му (у 18,5 разів) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії амікацину на формування первинної біоплівки *S. aureus* демонструє, що в 1-му (в 17 разів), 2-му (у 18 разів), 3-му (у 19 разів), 4-му (у 18 разів), 5-му (у 18 разів), 6-му (в 14,8 разів), 7-му (у 12 разів), 8-му (в 4,9 разів), 9-му (у 2 рази) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Під час зіставлення ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії кларитроміцину на формування первинної біоплівки *S. aureus* було виявлено, що в 1-му (в 16 разів), 2-му (в 17 разів), 3-му (в 13,5 разів), 4-му (в 5,8 разів), 5-му (в 4,5 разів), 6-му (в 3 рази), 7-му (у 2 рази), 12-му (в 6 разів) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) на формування первинної біоплівки *S. aureus* було з'ясовано, що в 1-му (в 16 разів), 2-му (у 18,5 разів), 3-му (в 17,6 разів), 4-му (у 18 разів), 5-му (в 17,6 разів), 6-му (у 18,5 разів), 7-му (у 18 разів) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.1).

Під час зіставлення ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією цефтріаксону на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* було виявлено, що в 1-му (в 3,7 разів) та 3-му (в 4 рази) розведеннях ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії левофлораксацину на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* з'ясовано, що в 2-му розведенні (в 3 рази) ОЩ планктонних

клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії амікацину на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* виявило, що в 1-му (в 5 разів), 2-му (в 4 рази), 3-му (в 4 рази), 4-му (в 3,7 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії кларитроміцину на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* було зафіксовано, що в 1-му (в 4 рази), 2-му (в 3 рази), 3-му (в 3,5 раза), 4-му (в 3 рази), 5-му (у 2,5 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Під час порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* було виявлено, що в 2-му (в 6 разів), 3-му (в 5,7 раза), 4-му (в 4,6 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.2).

При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії цефтріаксону на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* було виявлено, що в 1-му (в 11,8 раза), 2-му (в 11 разів), 3-му (в 9 разів) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією левофлоксацину на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* було встановлено, що в 1-му (в 10 разів), 2-му (в 9 разів), 3-му (в 9 разів), 4-му (в 7,7 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії амікацину на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* було виявлено, що в 1-му (в 10,8 раза), 2-му (в 11,6 раза), 3-му (в 11,6 раза), 4-му (в 5

разів) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією кларитроміцину на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* було з'ясовано, що в 1-му (в 6,5 рази), 2-му (в 5,5 рази), 3-му (в 4 рази), 4-му (у 2 рази) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* було виявлено, що в 1-му (у 10 разів), 2-му (у 8 разів), 3-му (у 7 разів), 4-му (у 6 разів) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.3).

Зіставлення ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією цефтріаксону на сформовану вторинну біоплівку *S. aureus* демонструє, що ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$, у 1-му (в 4 рази), 2-му (в 3,7 рази), 3-му (в 3 рази) і 4-му (в 3 рази) розведенні. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії левофлоксацину на сформовану вторинну біоплівку *S. aureus* було виявлено, що в 1-му (в 3,6 рази), 2-му (у 2,9 рази), 3-му (у 2,6 рази) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Під час порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії амікацину на сформовану вторинну біоплівку *S. aureus* було встановлено, що в 1-му (в 3,2 рази), 2-му (в 3,3 рази), 3-му (у 2,2 рази) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При зіставленні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією кларитроміцину на сформовану вторинну біоплівку *S. aureus* було виявлено, що в 1-му (у 2,7 рази), 2-му (у 2,8 рази), 3-му (у 2,9 рази), 4-му (у 2,6 рази) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП

була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на сформувану вторинну біоплівку *S. aureus* було з'ясовано, що в 1-му (в 6,2 раза), 2-му (в 3,9 раза), 3-му (в 4,4 раза), 4-му (в 3,1 раза) розведенні ОЩ пл планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.4).

При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії цефтріаксону на здатність формувати біоплівку після дії на сформувану вторинну біоплівку *S. aureus* було виявлено, що в 1-му (в 9,3 раза), 2-му (в 9,3 раза), 3-му (в 5,8 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При зіставленні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії левофлоксацину на здатність формувати біоплівку після дії на сформувану вторинну біоплівку *S. aureus* було з'ясовано, що в 1-му (в 10 разів), 2-му (у 8,9 раза), 3-му (в 7,3 раза), 4-му (в 6,5 раза), 5-му (в 5,5 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії амікацину на здатність формувати біоплівку після дії на сформувану вторинну біоплівку *S. aureus* показало, що в 1-му (в 4,6 раза), 2-му (в 5,3 раза), 3-му (в 4,3 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При зіставленні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією кларитроміцину на здатність формувати біоплівку після дії на сформувану вторинну біоплівку *S. aureus* було виявлено, що в 1-му (в 6,7 раза), 2-му (в 4,4 раза), 3-му (у 2,9 раза), 4-му (у 2,5 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати біоплівку після дії на сформувану вторинну біоплівку *S. aureus* було встановлено, що в 1-му (в 11,8 раза), 2-му (у 8,9 раза), 3-му (в 5,9 раза), 4-му (в 4,4 раза), 5-му (у 2,3

раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.5).

Порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії цефтріаксону на суспензійну культуру *S. pneumoniae*, було виявлено, що в 1-му (в 16 разів), 2-му (в 16 разів), 3-му (у 20 разів), 4-му (у 20 разів), 5-му (у 20 разів), 6-му (в 7,3 раза), 7-му (в 6,2 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії левофлораксацину на суспензійну культуру *S. pneumoniae*, було виявлено, що в 1-му (в 16 разів), 2-му (в 16 разів), 3-му (у 20 разів), 4-му (у 20 разів), 5-му (в 16 разів), 7-му (в 13 разів), 8-му (в 1,8 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії амікацину на суспензійну культуру *S. pneumoniae*, показало, що в 1-му (у 20 разів), 2-му (у 20 разів), 3-му (у 20 разів), 4-му (у 8,9 раза), 5-му (в 6,2 раза), 6-му (в 4,4 раза), 7-му (в 4,2 раза), 8-му (у 2,5 раза), 12-му (в 4,7 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії кларитроміцину на суспензійну культуру *S. pneumoniae*, було виявлено, що в 1-му (в 16 разів), 2-му (в 13,3 раза), 3-му (в 6,2 раза), 4-му (в 4,7 раза), 5-му (в 3,5 раза), 6-му (у 2,1 раза), 7-му (в 1,8 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на суспензійну культуру *S. pneumoniae*, було

з'ясовано, що в 1-му (в 16 разів), 2-му (в 16 разів), 3-му (в 16 разів), 4-му (у 20 разів), 5-му (у 20 разів), 6-му (в 16 разів), 7-му (в 4 рази) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.6).

При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії цефтріаксону на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* було виявлено, що в 1-му (у 2,5 раза), 2-му (в 5 разів), 3-му (в 3,8 раза), 5-му (в 2,6 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією левофлоксацину на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* було з'ясовано, що в 1-му (в 4 рази), 2-му (в 3 рази), 3-му (у 2,6 раза), 4-му (у 2,5 раза), 5-му (в 1,8 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії амікацину на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* було встановлено, що в 1-му (в 5,3 раза), 2-му (в 5 разів), 3-му (в 4,7 раза), 4-му (в 4,2 раза), 5-му (у 2,9 раза), 6-му (у 2,2 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Під час зіставлення ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії кларитроміцину на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* було виявлено, що в 1-му (в 4,7 раза), 2-му (в 3,8 раза), 3-му (в 3,3 раза), 4-му (в 3,3 раза), 5-му (у 2,4 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин при дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* з'ясовано, що в 1-му (в 4,2 раза), 2-му (в 3,2 раза), 3-му (у 2,2 раза), 4-му (у 2,1 раза), 5-му (у 2,2 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Водночас у 10-му (в 1,4 раза) та 12-му (в 1,3 раза) розведеннях ОЩ планктонних клітин під дією

АБП була більшою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.7).

При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії цефтріаксону на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* було виявлено, що в 1-му (в 10 разів), 2-му (в 10 разів), 3-му (у 8,9 раза), 5-му (в 3,7 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією левофлоксацину на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* було з'ясовано, що в 1-му (у 8,9 раза), 2-му (в 7,9 раза), 3-му (в 7,1 раза), 4-му (в 4,7 раза), 5-му (в 4,4 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії амікацину на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* було встановлено, що в 1-му (у 8,9 раза), 2-му (в 10 разів), 3-му (у 8,9 раза), 4-му (в 5,3 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії кларитроміцину на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* показало, що в 1-му (в 10,1 раза), 2-му (в 7,2 раза), 3-му (в 5,5 раза), 4-му (в 3,4 раза) розведенні розведеннях ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* було виявлено, що в 1-му (у 8,9 раза), 2-му (в 5,9 раза), 3-му (в 5,1 раза), 4-му (в 3,4 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.8).

Зіставлення ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії цефтріаксону на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae* демонструє, що в 1-му (у 2,8 рази), 2-му (в 3,4 рази), 3-му (в 3,7 рази) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією левофлоксацину на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae* було виявлено, що в 1-му (в 3,1 рази), 2-му (у 2,5 рази), 3-му (в 3 рази), 4-му (в 3 рази), 5-му (у 2,4 рази), 6-му (у 2,3 рази) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Під час порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії амікацину на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae* встановлено, що в 1-му (в 3 рази), 2-му (в 3,1 рази), 3-му (у 2,1 рази) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При зіставленні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією кларитроміцину на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae* було виявлено, що в 1-му (у 2,7 рази), 2-му (в 3 рази), 3-му (в 3 рази), 4-му (в 3 рази), 5-му (у 2,8 рази), 6-му (у 2,4 рази), 8-му (у 2,2 рази) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae* було виявлено, що в 1-му (в 3,7 рази), 2-му (в 3,7 рази), 3-му (в 3,9 рази), 4-му (в 3,4 рази) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.9).

При зіставленні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії цефтріаксону на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae* було виявлено, що в 1-му (у 8,9 рази), 2-му (у 8,9 рази), 3-му (в 7,9 рази), 4-му (в 5,5 рази), 5-му (в 5,5 рази), 6-му (в 5,5 рази) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних

планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії левофлоксацину на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae* було встановлено, що в 1-му (в 7,9 раза), 2-му (в 7,1 раза), 3-му (в 7,9 раза), 4-му (в 7,1 раза), 5-му (в 4,4 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією амікацину на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae* демонструє, що в 1-му (в 10,1 раза), 2-му (у 8,9 раза), 3-му (в 5,9 раза), 4-му (у 2,6 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При зіставленні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії кларитроміцину на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae* було виявлено, що в 1-му (в 7,4 раза), 2-му (в 3,9 раза), 3-му (у 2,5 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae* було з'ясовано, що в 1-му (в 10,1 раза), 2-му (в 7,9 раза), 3-му (в 6,5 раза), 4-му (в 7,1 раза), 5-му (в 3,4 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.10).

При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії цефтріаксону на формування первинної біоплівки *K. pneumoniae*, було виявлено, що в 1-му (в 5,2 раза) та 2-му (в 4,9 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії левофлоксацину на формування первинної біоплівки

K. pneumoniae, показало, що в 1-му (в 13,8 раза), 2-му (в 16,6 раза), 3-му (в 16,6 раза), 4-му (в 16,6 раза), 5-му (в 16,6 раза), 6-му (в 13,8 раза), 7-му (в 16,6 раза), 8-му (у 2,3 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії амікацину на формування первинної біоплівки *K. pneumoniae*, було виявлено, що в 1-му (в 16,6 раза), 3-му (в 16,6 раза), 4-му (в 16,6 раза), 5-му (в 16,6 раза), 6-му (в 13,8 раза), 7-му (в 9 разів), 8-му (в 3,6 раза), 10-му (в 3,2 раза), 12-му (в 9,2 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії кларитроміцину на формування первинної біоплівки *K. pneumoniae*, демонструє, що в 1-му (в 16,6 раза), 2-му (в 16,6 раза), 3-му (в 9,2 раза), 4-му (в 5,5 раза), 5-му (в 4,2 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) на бактеріальну культуру *K. pneumoniae*, було виявлено, що в 1-му (в 16,6 раза), 2-му (в 16,6 раза), 3-му (в 10,4 раза), 4-му (в 9,2 раза), 5-му (в 5,9 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.11).

Порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії цефтріаксону на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* не дало статистично значущих результатів. Під час зіставлення ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії левофлоксацину на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* було виявлено, що в 1-му розведенні (більше в 3,1 раза) ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ

первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії амікацину на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* було з'ясовано, що в 1-му (в 4,3 раза), 2-му (в 4,2 раза), 3-му (в 4,4 раза), 4-му (в 3,2 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії кларитроміцину на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* продемонструвало, що в 1-му (в 3,8 раза), 2-му (у 2,9 раза), 3-му (у 2,9 раза), 4-му (у 2,5 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* було виявлено, що в 1-му (в 4,4 раза) та 3-му (у 2,9 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.12).

При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії цефтріаксону на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* не було виявлено статистично значущих результатів. При зіставленні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією левофлоксацину на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* з'ясовано, що в 1-му (в 9,6 раза) і 2-му (у 8 разів) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії амікацину на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* довело, що в 1-му (в 11 разів), 2-му (в 11 разів), 3-му (в 11 разів) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин при дії кларитроміцину на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* показало, що в 1-му розведенні

(у 12,8 раза) ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* було виявлено, що в 1-му розведенні (в 7,7 раза) ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.13).

Зіставлення ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії цефтріаксону, левофлоксацину, амікацину на сформовану вторинну біоплівку *K. pneumoniae* не дало статистично значущих результатів. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією кларитроміцину на сформовану вторинну біоплівку *K. pneumoniae* було виявлено, що в 3-му (в 3,9 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на сформовану вторинну біоплівку *K. pneumoniae* встановило, що в 1-му (в 4,8 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.14).

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії цефтріаксону на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *K. pneumoniae* не дало статистично значущих результатів. При зіставленні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією левофлоксацину на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *K. pneumoniae* було виявлено, що в 1-му (у 8,7 раза), 2-му (в 7,6 раза), 3-му (у 8,1 раза), 4-му (в 6,4 раза), 5-му (в 5,8 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії амікацину на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку

K. pneumoniae було з'ясовано, що в 1-му (у 12,8 разів), 2-му (в 11 разів), 3-му (в 11 разів) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії кларитроміцину на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *K. pneumoniae* довело, що в 1-му (у 8,6 разів), 2-му (в 5,1 разів), 3-му (в 5,5 разів) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *K. pneumoniae* встановлено, що в 1-му (у 8,6 разів) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.15).

При зіставленні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії цефтріаксону на бактеріальну культуру *P. aeruginosa*, було виявлено, що в 1-му (в 17 разів), 2-му (в 17 разів), 3-му (в 17 разів), 4-му (в 17 разів), 5-му (в 9,7 разів), 6-му (в 9,7 разів), 7-му (у 8,5 разів) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії левофлоксацину на бактеріальну культуру *P. aeruginosa*, було виявлено, що в 1-му (в 17 разів), 2-му (в 17 разів), 3-му (в 13,6 разів), 4-му (в 17 разів), 5-му (в 17 разів), 6-му (в 17 разів), 7-му (в 17 разів) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії амікацину на бактеріальну культуру *P. aeruginosa*, з'ясовано, що в 1-6-му розведеннях ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП у 17 разів, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ первинних

планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії кларитроміцину на бактеріальну культуру *P. aeruginosa*, показує, що в 1-му (в 17 разів), 2-му (в 13,6 раза), 3-му (у 8,5 раза), 4-му (в 6,2 раза), 5-му (в 5,7 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) на бактеріальну культуру *P. aeruginosa*, було встановлено, що в 1-му (в 17 разів), 2-му (в 17 разів), 3-му (в 17 разів), 4-му (в 17 разів), 5-му (в 13,6 раза), 6-му (у 8,5 раза), 7-му (в 5,7 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.16).

При порівнянні ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією цефтріаксону на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* було виявлено, що в 1-му (у 2,8 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії левофлоксацину на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* показало, що в 1-му розведенні (у понад 2,7 раза), 4 (у 2,7 раза) ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.17).

Зіставлення ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії амікацину, кларитроміцину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* не виявило статистично значущих результатів.

При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії цефтріаксону на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* було виявлено, що в 1-му (в 5,8 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою,

ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією левофлораксацину на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* демонструє, що в 1-4-му розведеннях ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП в 9,4 раза, $p < 0,05$. При зіставленні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії амікацину на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* було встановлено, що в 1-му (в 10,7 раза), 2-му (в 9,4 раза), 3-му (у 8,3 раза), 4-му (у 2,5 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією кларитроміцину на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* було виявлено, що в 1-му (в 9,4 раза), 2-му (в 5 разів), 3-му (в 3,3 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* показало, що в 1-му (у 12,5 раза), 2-му (у 8,3 раза), 3-му (в 7,5 раза), 4-му (в 6,3 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток, табл. В.18).

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії цефтріаксону на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa* не дало статистично значущих результатів. При зіставленні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії левофлораксацину на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa* було виявлено, що в 1-му (в 5 разів), 2-му (в 4,7 раза), 3-му (в 3,9 раза), 4-му (в 4,7 раза), 5-му (в 4,4 раза), 6-му (в 4,2 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних

планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією амікацину на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa* встановлено, що в 1-му (в 5,8 раза) та 2-му (в 4,7 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії кларитроміцину на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa* демонструє, що в 1-му (в 5,8 раза) і 2-му (в 3,9 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП (додаток, табл. В.19).

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa* не дало статистично значущих результатів. Зіставлення ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії цефтріаксону на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa* не дало статистично значущих результатів. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією левофлоксацину на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa* було виявлено, що в 1-му (в 10,7 раза), 2-му (в 10,7 раза), 3-му (в 9,4 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою від ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При зіставленні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії амікацину на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa* було з'ясовано, що в 1-му (в 4,7 раза) і 2-му (в 3,9 раза) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. При порівнянні ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії кларитроміцину на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa* було виявлено, що в 1-му (в 9,4 раза), 2-му (в 6,3 раза), 3-му (в 3 рази) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою, ніж ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$. Зіставлення ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за

дії комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa* показало, що в 1-му (в 10,7 разів) та 2-му (в 7,7 разів) розведенні ОЩ планктонних клітин під дією АБП була меншою за ОЩ планктонних клітин без дії АБП, $p < 0,05$ (додаток табл. В.20)

Аналіз ОЩ планктонних клітин, які виділилися за дії МПК АБП, демонструє, що під дією АБП ОЩ виділених планктонних клітин зменшувалася порівняно з ОЩ планктонних клітин, які виділилися при формуванні первинних та вторинних біоплівок мікроорганізмів.

Однак за дії МПК амікацину на первинну біоплівку *S. aureus* ОЩ виділених планктонних клітин збільшилася порівняно з ОЩ планктонних клітин, які виділилися при формуванні первинних біоплівок. Під дією МПК левофлоксацину, амікацину, комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати вторинну біоплівку ОЩ планктонних клітин під дією цих АБП збільшилася.

Крім того, під дією МПК цефтріаксону на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* було виявлено, що ОЩ планктонних клітин, які виділилися під дією цефтріаксону, була більшою за ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні первинної біоплівки *P. aeruginosa* без дії АБП.

Для виявлення плазмідного спектра мікроорганізмів, збудників ЗОД у дітей, було відібрано найбільш резистентні штами *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Однак, незважаючи на застосування двох методів, жодних плазмід виявлено не було. Отримані результати наведено на рис. 5.7-5.8.

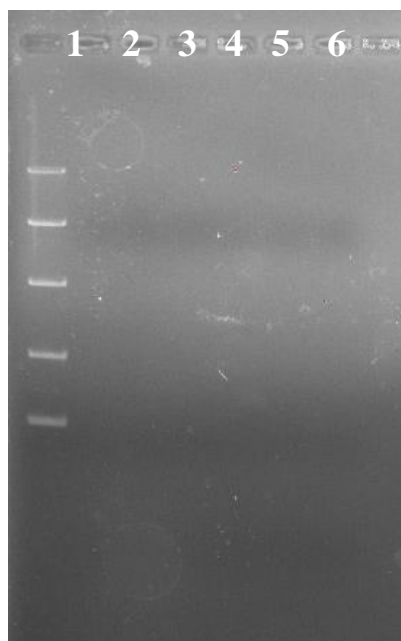


Рис. 5.7 Електрофореграма розподілу молекул ДНК в агарозному гелі 0,8%:
 1 – *K. pneumoniae*; 2 – *K. pneumoniae*; 3 – *P. aeruginosa*; 4 – *S. aureus*; 5 –
S. aureus; 6 – *S. aureus* (виділення плазмід комерційним набором GeneJET
 Plasmid Miniprep Kit виробництва Thermo Fisher Scientific, США)

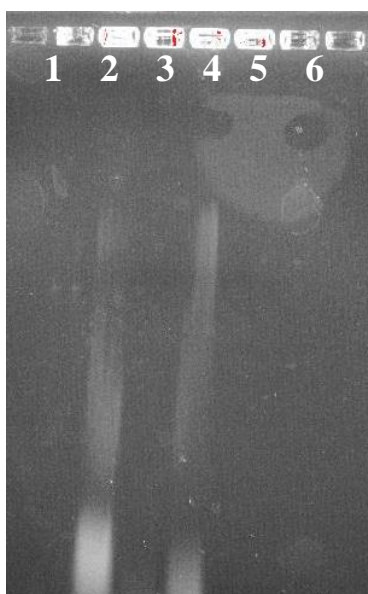


Рис. 5.8. Електрофореграма розподілу молекул ДНК в агарозному гелі 0,8%:
 1 – *K. pneumoniae*; 2 – *K. pneumoniae*; 3 – *P. aeruginosa*; 4 – *S. aureus*;
 5 – *S. aureus*; 6 – *S. aureus* (виділення плазмід фенол-хлороформним методом
 за Маніатісом)

Висновки до 5-го розділу:

1. Установлено збільшення МПК залежно від доби існування біоплівки при визначенні МПК АБП за дії на бактеріальні та суспензійну культуру (*S. pneumoniae*) на первинну, вторинну біоплівку.
2. Виявлено достовірне зниження ОЩ під дією МПК АБП, $p < 0,05$, шляхом порівняння ОЩ бактеріальних культур (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) та суспензійної культури (*S. pneumoniae*) під дією МПК АБП для визначення здатності формувати первинну біоплівку та ОЩ первинних біоплівок мікроорганізмів без дії АБП.
3. Статистично доведено, що за дії МПК АБП на сформовані первинні біоплівки *S. aureus*, *S. pneumoniae* (під дією цефтріаксону, левофлоксацину, кларитроміцину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин)), *P. aeruginosa* (за дії цефтріаксону) щільності біоплівок знижується, $p < 0,05$.
4. Установлено, що за дії МПК АБП на первинні біоплівки для визначення здатності формувати вторинні біоплівки та ОЩ вторинних біоплівок мікроорганізмів без дії АБП щільність біоплівок *S. aureus* (під дією цефтріаксону, амікацину), *S. pneumoniae* (за дії левофлоксацину, амікацину), *P. aeruginosa* (під дією амікацину) достовірно збільшувалася порівняно з ОЩ вторинних біоплівок без дії МПК АБП, $p < 0,05$.
5. Виявлено, що за дії МПК цефтріаксону на вторинну біоплівку для виявлення здатності формувати нову біоплівку *S. aureus* та ОЩ вторинної біоплівки без дії цефтріаксону щільність біоплівок під дією АБП збільшувалася, $p < 0,05$.
6. Доведено, що під дією АБП на первинні та вторинні біоплівки ОЩ планктонних клітин, що виділялася при цьому, була меншою за ОЩ планктонних клітин, виділених при формуванні біоплівок без дії АБП.

Проте за дії МПК амікацину на первинну біоплівку *S. aureus* ОЩ виділених планктонних клітин збільшилася порівняно з ОЩ планктонних клітин, які виділилися при формуванні первинних біоплівок; за дії МПК цефтріаксону на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* було виявлено, що ОЩ виділених планктонних клітин була більшою від ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні первинних біоплівок без дії АБП, $p < 0,05$.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Ісаєва Г.О., Мішина М.М., Мозгова Ю.А., Гончарь М.О., Логвінова О.Л., Басюк М.А. (2020). Вплив антибактеріальних препаратів на біоплівкову форму існування мікроорганізмів, виділених від дітей з поза лікарняною пневмонією. *Медицина сьогодні і завтра*. 2020. №4(89). С.4-12.
2. Isaieva Hanna. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in children. ISIC, Kharkiv, 18-20 September, 2019 P. 24-25.

РОЗДІЛ 6

ВИЗНАЧЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ КОНЦЕНТРАЦІЮ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ЩІЛЬНІСТЮ БІОПЛІВОК

За допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена було проаналізовано кореляційні зв'язки між концентрацією АБП та товщиною біоплівки.

1. Під дією АБП на суспензійну (*S. pneumoniae*) та бактеріальні культури мікроорганізмів (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) для виявлення здатності формувати первинну біоплівку було виявлено статистично значущі результати:

- за дії цефтріаксону ($R=+0,73$; $p=0,007$) на бактеріальну культуру *S. aureus* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.1.1);

- за дії левофлораксацину ($R=+0,77$; $p=0,003$) на бактеріальну культуру *S. aureus* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.1.2);

- за дії амікацину ($R=+0,80$; $p=0,002$) на бактеріальну культуру *S. aureus* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.1.3);

- за дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на бактеріальну культуру *S. aureus* ($R=+0,75$; $p=0,005$) при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.1.4);

- за дії цефтріаксону ($R=+0,87$; $p=0,0003$) на суспензійну культуру *S. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.2.1);

- за дії левофлораксацину ($R=+0,85$; $p=0,0005$) на суспензійну культуру *S. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.2.2);

- за дії амікацину ($R=+0,86$; $p=0,0003$) на суспензійну культуру *S. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.2.3);

- за дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на суспензійну культуру *S. pneumoniae* ($R=+0,81$; $p=0,001$) при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.2.4);

- за дії цефтріаксону ($R=+0,77$; $p=0,003$) на бактеріальну культуру *K. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.3.1);

- за дії левофлораксацину ($R=+0,80$; $p=0,002$) на бактеріальну культуру *K. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.3.2);

- за дії амікацину ($R=+0,70$; $p=0,01$) на бактеріальну культуру *K. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.3.3);

- за дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на бактеріальну культуру *K. pneumoniae* ($R=+0,85$; $p=0,0004$) при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.3.4);

- за дії цефтріаксону ($R=+0,73$; $p=0,007$) на бактеріальну культуру *P. aeruginosa* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.4.1);

- за дії левофлораксацину ($R=+0,92$; $p=0,00002$) на бактеріальну культуру *P. aeruginosa* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.4.2);

- за дії амікацину на бактеріальну культуру *P. aeruginosa* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки ($R=+0,84$; $p=0,0006$); (додаток, рис. Г.4.3)

- за дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на бактеріальну культуру *P. aeruginosa* ($R=+0,92$; $p=0,00003$) при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.4.4);

2. Під дією АБП на сформовану первинну біоплівку було виявлено статистично значущі результати, а саме:

- за дії цефтріаксону ($R=+0,62$; $p=0,03$) на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.5);

- за дії кларитроміцину ($R=-0,65$; $p=0,02$) на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* при зменшенні концентрації АБП зменшувалася товщина біоплівки (рис. 6.1).

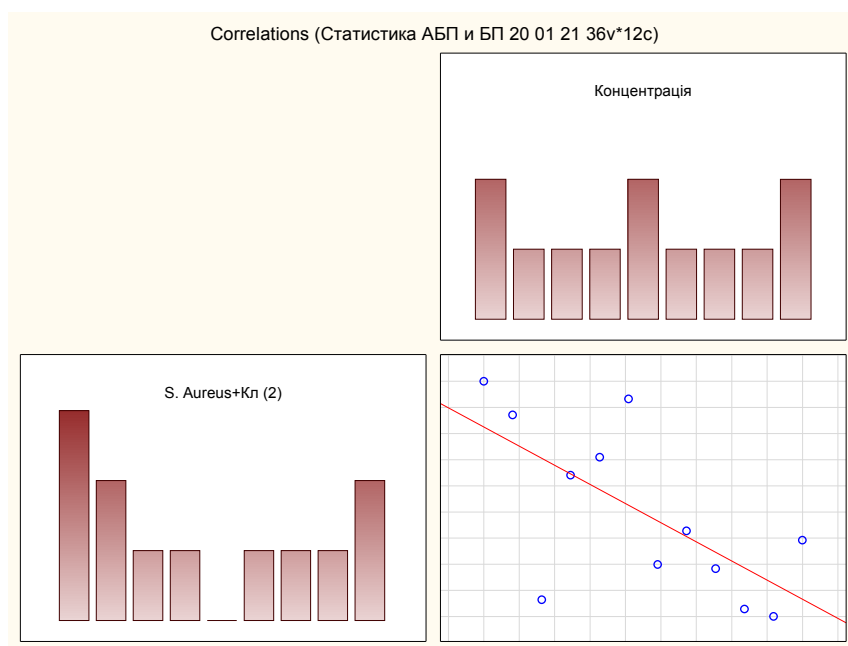


Рис. 6.1 Кореляційні зв'язки між концентрацією кларитроміцину та товщиною біоплівки *S. aureus*.

Примітка. * Кл (2) – дія кларитроміцину на сформовану первинну біоплівку *S. aureus*.

- за дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати первинну біоплівку *S. pneumoniae* ($R=+0,70$; $p=0,01$) при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівки (додаток, рис. Г.6);

- за дії цефтріаксону на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП зменшувалася товщина біоплівок ($R=-0,77$; $p=0,003$) (рис. 6.2);

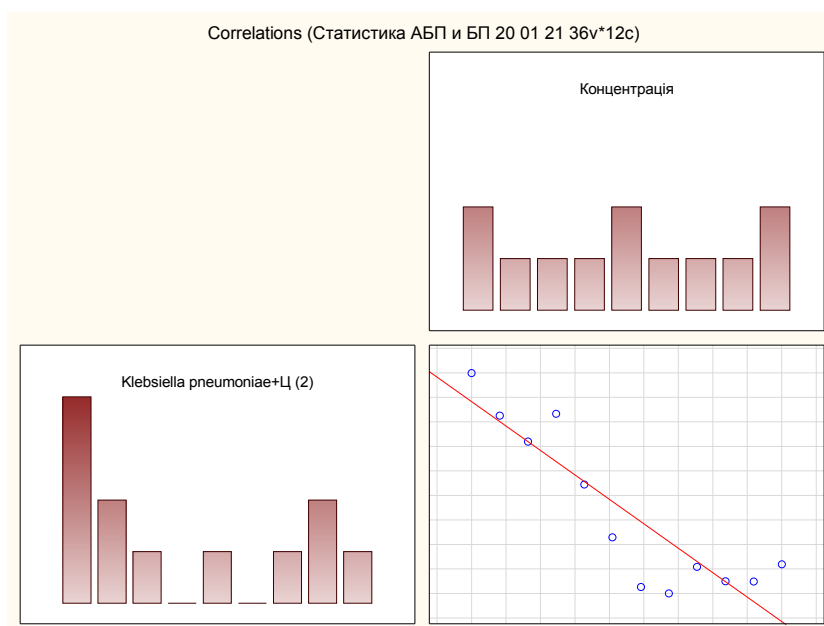


Рис. 6.2 Кореляційні зв'язки між концентрацією цефтріаксону та товщиною біоплівки *K. pneumoniae*.

Примітка. Ц (2) – дія цефтріаксону на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae*.

- за дії амікацину ($R=-0,63$; $p=0,03$) на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП зменшувалася товщина біоплівок (рис. 6.3);

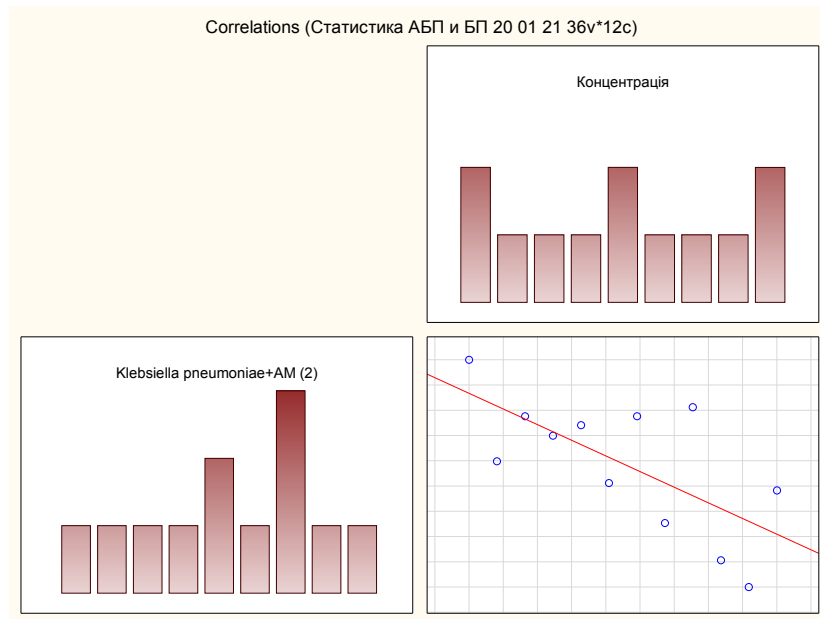


Рис. 6.3 Кореляційні зв'язки між концентрацією амікацину та товщиною біоплівки *K. pneumoniae*.

Примітка. АМ (2) – дія амікацину на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae*.

3. Під дією АБП на первинну біоплівку для виявлення здатності формувати вторинну біоплівку було виявлено статистично значущі результати, а саме:

- за дії цефтріаксону ($R=+0,85$; $p=0,0005$) на біоплівку *S. aureus* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.7.1);

- за дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на біоплівку *S. aureus* ($R=+0,88$; $p=0,0002$) при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.7.2);

- за дії цефтріаксону ($R=+0,96$; $p<0,05$) на біоплівку *S. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.8.1);

- за дії амікацину ($R=+0,80$; $p=0,002$) на біоплівку *S. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.8.2);

4. Під дією АБП на вторинну біоплівку мікроорганізмів було виявлено статистично значущі результати:

- за дії амікацину ($R=+0,76$; $p=0,004$) на вторинну біоплівку *S. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.9.1);

- за дії кларитроміцину ($R=+0,71$; $p=0,009$) на вторинну біоплівку *S. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.9.2);

- за дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на вторинну біоплівку *S. pneumoniae* ($R=+0,62$; $p=0,03$) при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.9.3);

- за дії левофлоксацину ($R=+0,77$; $p=0,003$) на вторинну біоплівку *K. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.10);

- за дії левофлоксацину ($R=-0,78$; $p=0,003$) на вторинну біоплівку *P. aeruginosa* при зменшенні концентрації АБП зменшувалась товщина біоплівок (рис. 6.4);

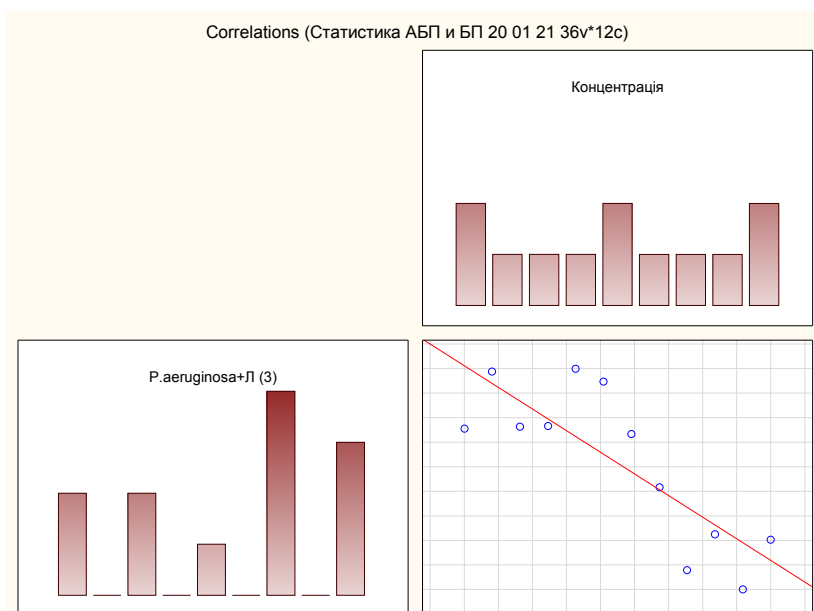


Рис. 6.4 Кореляційні зв'язки між концентрацією левофлоксацину та товщиною біоплівки *P. aeruginosa*.

Примітка. Л (3) – дія левофлоксацину на вторинну біоплівку *P. aeruginosa*.

- за дії кларитроміцину ($R=-0,76$, $p=0,005$) на вторинну біоплівку *P. aeruginosa* при зменшенні концентрації АБП зменшувалась товщина біоплівок (рис. 6.5);

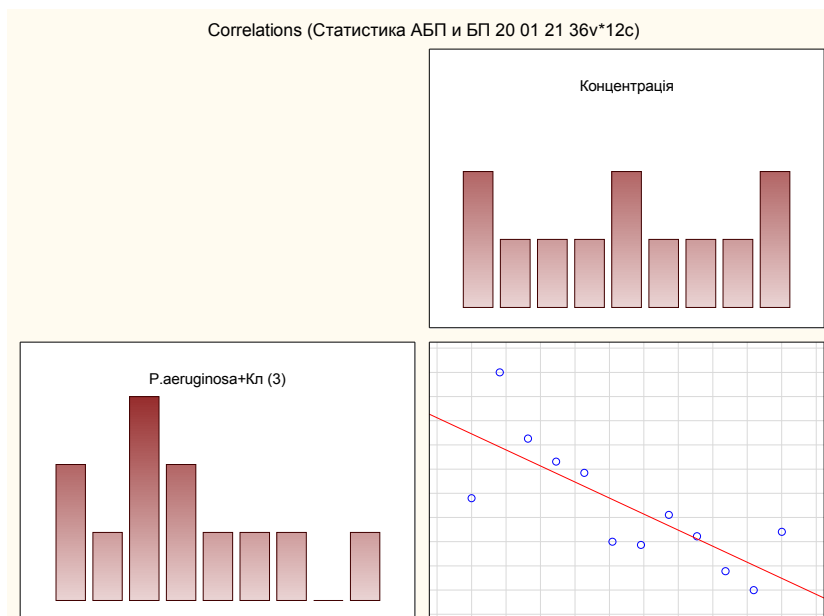


Рис. 6.5 Кореляційні зв'язки між концентрацією кларитроміцину та товщиною біоплівки *P. aeruginosa*.

Примітка. Кл (3) – дія кларитроміцину на вторинну біоплівку *P. aeruginosa*.

5. Під дією АБП на вторинну біоплівку мікроорганізмів для визначення здатності формувати нову біоплівку було виявлено статистично значущі результати, а саме:

- за дії цефтріаксону ($R=+0,83$; $p=0,0008$) на біоплівку *S. aureus* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.11.1);

- за дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на біоплівку *S. aureus* ($R=+0,93$; $p=0,00001$) при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.11.2);

- за дії левофлоксацину ($R=+0,62$; $p=0,03$) на біоплівку *S. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.12.1);

- за дії амікацину ($R=+0,87$; $p=0,0002$) на нову біоплівку *S. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.12.2);

- за дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на біоплівку *S. pneumoniae* ($R=+0,94$; $p=0,000004$) при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.12.3);

- за дії левофлоксацину ($R=+0,86$; $p=0,0003$) на біоплівку *K. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.13.1);

- за дії амікацину ($R=+0,94$; $p=0,000004$) на нову біоплівку *K. pneumoniae* при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.13.2);

- за дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на біоплівку *P. aeruginosa* ($R=+0,85$; $p=0,0004$) при зменшенні концентрації АБП збільшувалася товщина біоплівок (додаток, рис. Г.14).

Виявлено вірогідні прямі кореляційні зв'язки між концентрацією АБП та товщиною біоплівок за дії цефтріаксону, левофлоксацину, амікацину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на бактеріальні (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) культури та суспензійну культуру (*S. pneumoniae*), що свідчить про збільшення товщини біоплівок при зменшенні концентрації АБП ($p<0,05$).

Під дією цефтріаксону на сформовану первинну біоплівку *S. aureus*, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* виявлено прямі кореляційні зв'язки між концентрацією АБП та товщиною біоплівки ($p<0,05$).

За дії амікацину, кларитроміцину, комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) на вторинну біоплівку *S. pneumoniae*, левофлоксацину на вторинну біоплівку *K. pneumoniae* виявлено прямі кореляційні зв'язки між концентрацією АБП та товщиною біоплівки ($p<0,05$).

Під дією цефтріаксону, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати нову біоплівку після дії на вторинну біоплівку *S. aureus*; за дії левофлоксацину, амікацину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати нову біоплівку після дії на вторинну біоплівку *S. pneumoniae*; під дією левофлоксацину, амікацину на здатність формувати нову біоплівку після дії на вторинну біоплівку *K. pneumoniae*; за дії комбінації (цефтріаксон+кларитроміцин) ($R=+0,85$, $p<0,05$) на здатність формувати нову біоплівку після дії на вторинну біоплівку *P. aeruginosa* виявлено прямі кореляційні зв'язки між концентрацією АБП та товщиною біоплівки ($p<0,05$).

Однак під дією кларитроміцину на сформовану первинну біоплівку *S. aureus*, цефтріаксону й амікацину – на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae*; кларитроміцину та левофлоксацину – на вторинну біоплівку *P. aeruginosa* було виявлено непрямі кореляційні зв'язки, що свідчать про те, що при зниженні концентрації АБП зменшувалася товщина біоплівок. Це дає змогу припустити відсутність ефекту терапевтичних доз АБП на сформовані біоплівки й ефективність застосування МПК та суб-МПК-концентрацій АБП.

На підставі проведених досліджень, зокрема виявлення того, що первинні біоплівки, сформовані мікроорганізмами – збудниками захворювань органів дихання в дітей, були щільнішими за вторинні; що при збільшенні часу існування біоплівок збільшувалася мінімальна пригнічуюча концентрація антибактеріальних препаратів; з урахуванням результатів кореляційного аналізу запропоновано алгоритм прогнозування антибіотикорезистентності, який включав такі етапи:

Запроновано для розгляду алгоритм прогнозування антибіотикорезистентності, що включає такі етапи:

- I. Виділення мікроорганізмів від дітей із захворюваннями органів дихання.
- II. Визначення здатності виділених мікроорганізмів до біоплівкоутворення з вимірюванням оптичної щільності сформованих біоплівок.

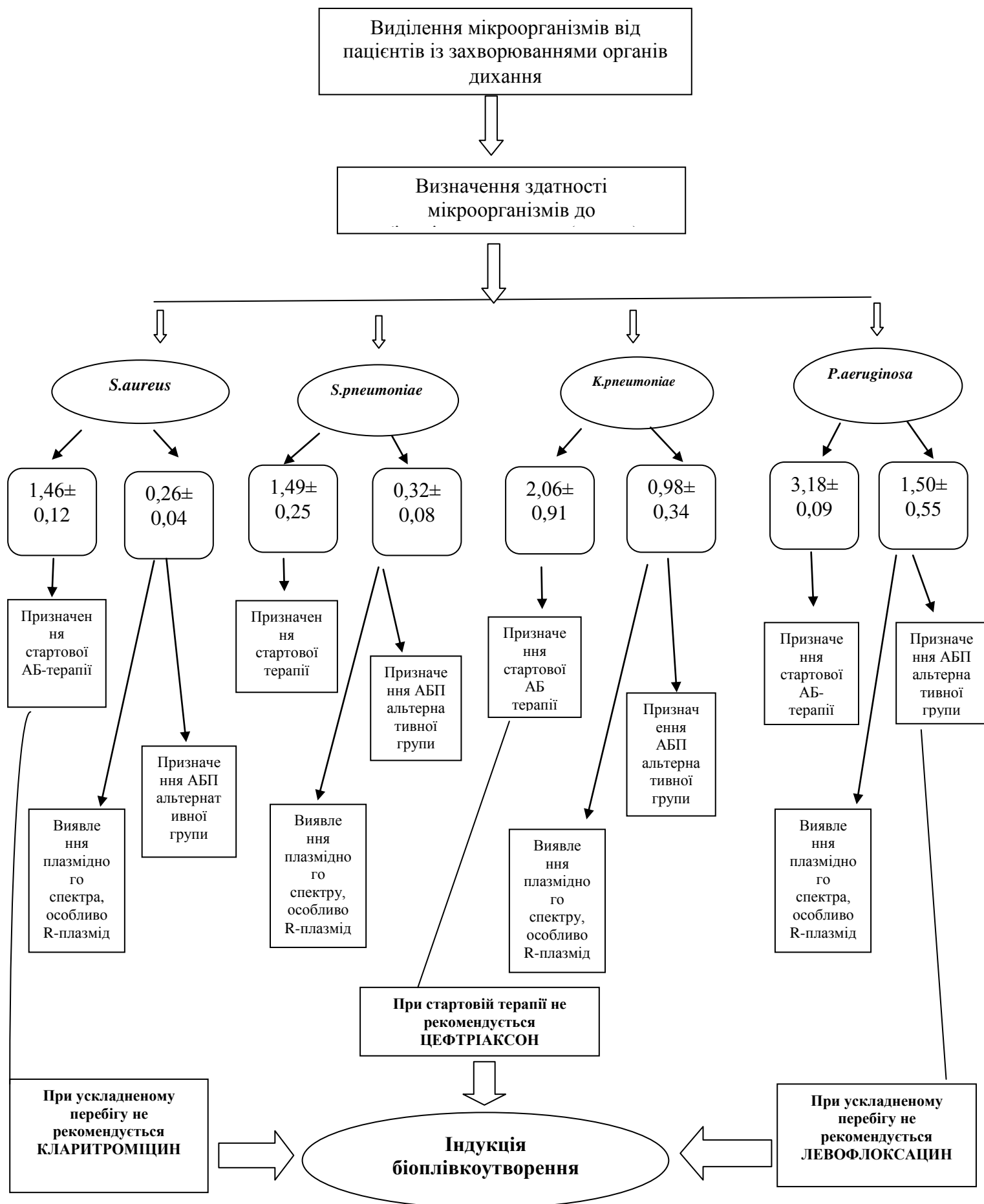
III. Залежно від товщини біоплівки призначення стартової терапії або препаратів резерву.

З урахуванням виявлених закономірностей:

- а) при ускладненому перебігу захворювань, викликаних *S. aureus*, не рекомендується прийом макролідів (зокрема кларитроміцину);
- б) при стартовій терапії захворювань органів дихання, викликаних *K. pneumoniae*, протипоказано застосування цефтріаксону;
- в) при ускладненому перебігу захворювань органів дихання, викликаних *P. aeruginosa*, не рекомендується прийом левофлоксацину.

Чим пізніше пацієнти звертаються до лікаря, тим більша вірогідність розвитку біоплівок, тому потрібно приділяти увагу саме процесам біоплівкоутворення у зв'язку з наявністю в біоплівках персистерів.

Алгоритм прогнозування антибіотикорезистентності мікроорганізмів



Висновки до розділу 6:

1. Доведено, що максимальні концентрації антибактеріальних препаратів (терапевтичні дози) пригнічують ріст біоплівки при дії на суспензійні та бактеріальні культури мікроорганізмів, на вторинну біоплівку та здатність формувати нову біоплівку.

2. Установлено, що максимальні концентрації антибактеріальних препаратів (терапевтичні дози) за дії на сформовані первинні біоплівки сприяють зростанню щільності біоплівки.

3. Розроблено алгоритм прогнозування антибіотикорезистентності мікроорганізмів з урахуванням їхньої здатності до формування біоплівки.

АНАЛІЗ Й УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі представлено матеріали щодо визначення основних збудників захворювань органів дихання в дітей, установлення факторів патогенності, особливо здатності до біоплівкоутворення як чинника антибіотикорезистентності.

Дослідження показало, що з мазків із зіву в дітей молодше 5 років з позалікарняними пневмоніями, які були підтвержені в усіх випадках позитивним рентгенологічним дослідженням грудної клітки, крім одного випадку, найбільш часто виявлено β -гемолітичні стрептококи групи А (52,9%), *Streptococcus pneumoniae* (23,5%) та *Staphylococcus aureus* (11,8%). Найпоширенішим мікроорганізмом, виділеним з носа в дітей з позалікарняною пневмонією, був *Staphylococcus aureus* (100%). The Pneumonia Etiology Research for Child Health Study Group [24], вивчаючи вікову групу дітей молодше 5 років в Африці та Азії, виявили, що в разі позитивної рентгенограми грудної клітки в пацієнтів з пневмонією найпоширенішими мікроорганізмами, виділеними з носоглотки, були *Streptococcus pneumoniae* (72,8%), *Haemophilus influenzae* (57,8%), та *Staphylococcus aureus* (15,4%).

Staphylococcus aureus був основним мікроорганізмом, виділеним із зіву та носа в дітей віком 0–5 з бронхітами, що збігається з даними Tine et al. [77], які досліджували мазки з зіву, носа для полімеразної ланцюгової реакції, та виявили, що *Staphylococcus aureus* був найбільш поширений патоген у віковій групі 1–5 у дітей з гострими респіраторними захворюваннями.

Ning et al. [78], які вивчали позалікарняну пневмонію серед дітей молодше 5 років та виділяли мікроорганізми з назальних аспіратів, мокротиння, виявили, що *Staphylococcus aureus* був ідентифікований у маленькій пропорції в дітей з позалікарняною пневмонією в Китаї, що збігається з даними цього

дослідження, а саме: *Staphylococcus aureus* у дітей молодше 5 років з позалікарняною пневмонією виявлявся з маленькою частотою.

У дослідженні *Staphylococcus aureus* був домінуючим мікроорганізмом, виділеним у дітей вікової групи 0–5 років з гострими бронхітами, БГСА – у віковій групі 0–5 років у дітей з позалікарняною пневмонією, *Streptococcus pneumoniae* – у віковій групі дітей старше 5 років з позалікарняною пневмонією. Ці дані суперечать результатам дослідження Knobee et al. [79], згідно з якими в дітей молодше 5 років виділений з ротоглотки *Streptococcus pneumoniae* асоціювався з гострим респіраторними інфекціями.

Переважання *Streptococcus pneumoniae*, можливо, обумовлено тим, що згідно з Наказом № 595 від 16.09.2011 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості і обігу медичних імунобіологічних препаратів» [80], вакцинація проти цього мікроорганізму тільки входить до рекомендованих для дітей та людей похилого віку. Тому превентивні дії проти цього мікроорганізму, особливо вакцинація, мають бути в пріоритеті.

Вчені з Європи Don et al. [81], вивчаючи етіологію позалікарняних пневмоній у дітей, що перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні, виявили, що найпоширенішими були *Mycoplasma pneumoniae* (27%) та *Streptococcus pneumoniae* (18%). Результати досліджень підтверджують роль *Streptococcus pneumoniae* у формуванні позалікарняної пневмонії в дітей усіх вікових груп. У цьому дослідженні *Streptococcus pneumoniae* був найбільш частим мікроорганізмом, виділеним від дітей з позалікарняною пневмонією старше 5 років.

Yadav & Awasthi [82] показали, що *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* були причиною більше ніж 50% випадків позалікарняної пневмонії в дітей молодше 5 років в Індії. Однак у цьому дослідженні *Streptococcus pneumoniae* був головним мікроорганізмом, виділеним з мокротиння в дітей старше 5 років.

Ning et al. [78] виявили, що найбільш характерним мікроорганізмом у дітей молодше 5 років був *Streptococcus pneumoniae* (5,2%), тоді як у цьому дослідженні *Streptococcus pneumoniae* був найбільш типовим мікроорганізмом у дітей з позалікарняною пневмонією старше 5 років.

β-гемолітичні стрептококи групи А найбільш часто виділялися від пацієнтів з позалікарняною пневмонією у віковій групі 0–5 років із зівом, що, очевидно, обумовлено носійством цього мікроорганізму. Такі дані суперечать результатам досліджень Delepech et al. [83], де вивчення мазків із зівом в дітей 5–13 років – асимптоматичних носіїв в Уганді, Східно-Центральна Африка, виявило, що основна вікова група була 8–10 років.

Високий рівень виявлення *β-гемолітичних стрептококів групи А* у віковій групі дітей 0–5 років може бути обумовлений відвідуванням дитячих садків, формуванням сімейних кластерів. Сімейні кластери незвичні, зазвичай мають включати 2 особи, найбільш часто дорослих [84,85].

Roy et al. [86] вивчали сімейні кластери 5 випадків *β-гемолітичних стрептококів групи А*, обумовлених пневмонією. Потенційна причина сімейних кластерів – тривалий контакт між індексним випадком та членами родини, що мають схильність до цього захворювання. Пролонгований тісний контакт індивідуалів – добре встановлений фактор ризику поширення інфекції, спричиненої *β-гемолітичними стрептококами групи А* [87].

Haemophilus influenzae був головним мікроорганізмом у групі дітей старше 5 років з позалікарняною пневмонією серед грамнегативних мікроорганізмів, незважаючи на те, що діти були вакциновані, згідно з Наказом № 595 від 16.09.2011 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості і обігу медичних імунобіологічних препаратів» [88].

Адгезивна активність грамнегативних мікроорганізмів (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) була вищою, ніж у грампозитивних. Адгезивна активність *Pseudomonas aeruginosa* була найбільшою серед 4 мікроорганізмів, що обумовлено наявністю джгутиків, білка FliC, відповідального за прикріплення до мембранного гліколіпиду asialo-

GM1 на верхній частині епітеліальних легневих клітин, та білка FliD, який медіює адгезію до людського респіраторного MUC1 муцину, альгінату, що відповідає за прикріплення до трахеобронхіального муцину, а також сприяє персистенції мікроорганізму в легенях за рахунок захисту від фагоцитозу [89].

Експериментально в дослідженнях *in vitro* було доведено здатність усіх штамів мікроорганізмів до біоплівкоутворення. Відомо, що біоплівки є одним з головних чинників патогенності мікроорганізмів, а біоплівкоутворення є фактором розвитку антибіотикорезистентості. Біоплівкоутворення може спричиняти рецидиви та сприяти хронізації запальних процесів в організмі людини.

Оптична щільність первинних та вторинних біоплівок грамнегативних мікроорганізмів при позалікарняних пневмоніях була вищою, ніж грампозитивних. Це може бути обґрунтоване тим, що біоплівкоутворення в грамнегативних мікроорганізмів регулюється системою c-di-GMP, а підвищення рівнів c-di-GMP асоціюється із запаленням та патологією легень. Крім того, як *Pseudomonas aeruginosa*, так і *Klebsiella pneumoniae* мають систему сидерофорів. Для цих мікроорганізмів наявність людського лактоферину в дихальних шляхах перешкоджає формування біоплівок, однак експресія капсульних протеїнів *Klebsiella pneumoniae* лімітує взаємозв'язок лактоферину з бактеріальною поверхнею, обмежуючи його ефект [89].

На підставі проведених досліджень, аналітичного огляду літератури результатів сучасних досліджень провідні фахівці виявили, що *Pseudomonas aeruginosa* має найбільший індекс адгезивної активності (що відповідає I стадії формування біоплівок), утворює найщільніші первинні та вторинні біоплівки в дітей з позалікарняною пневмонією та проявляє стійкість до антибактеріальних препаратів у формі вторинних біоплівок. Цей мікроорганізм також був здатний утворювати пігмент піоціанін, що зумовлює такі процеси: підвищує внутрішньоклітинні активні форми кисню та перекису водню, тим самим провокуючи оксидативний стрес і пошкоджуючи компоненти клітинного циклу, ферменти, ДНК, призводячи до лізису клітин;

вивільняє eDNA, сприяючи формуванню біоплівок та допомагаючи в персистенції інфекцій; індукує виділення мітохондріальних активних форм кисню, що сприяє нейтрофільному апоптозу; додатково пригнічує активність в'їчастого епітелію, підвищує секрецію слизу в респіраторному тракті, сприяючи колонізації легень, а також підвищує продукування IL-8 за рахунок альвеолярних макрофагів і нейтрофільного інфлюксу.

Установлено, що при порівнянні щільності *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa* після дії антибактеріальних препаратів на сформовану первинну біоплівку та щільності первинної біоплівки без дії антибактеріальних препаратів у досліджуваних розведеннях товщина первинної біоплівки під дією антибактеріальних препаратів була меншою за товщину первинної біоплівки без дії антибактеріальних препаратів.

При порівнянні дії антибактеріальних препаратів на сформовану вторинну біоплівку та щільності вторинної біоплівки без дії антибактеріальних препаратів виявлено, що щільність вторинної біоплівки під дією антибактеріальних препаратів була більшою від щільності вторинних біоплівок без дії антибактеріальних препаратів.

Порівняння здатності *Pseudomonas aeruginosa* формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та щільності вторинної біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* без дії АБП виявило, що в 1-му та 2-му розведеннях левофлорксацину товщина вторинної біоплівки під дією АБП була меншою від товщини вторинної біоплівки без дії АБП. Це може бути обумовлено тим фактом, що фторхінолони легко дифундують крізь біоплівку та доволі ефективно припиняють її ріст. В іншому експерименті було показано, що біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* здатні уповільнювати проникнення ципрофлоксацину: для поверхні, яка не була покрита біоплівкою *Pseudomonas aeruginosa* цей процес зайняв 40 секунд, тоді як для поверхні, яка була покрита біоплівкою *Pseudomonas aeruginosa*, знадобилася 21 хвилина.

Для більшості антибактеріальних препаратів максимальна індукція (стимулювання) біоплівкоутворення виникає при концентраціях антибактеріальних препаратів $\leq \frac{1}{2}$ МПК, але деякі антибактеріальні препарати спонукають максимальні рівні формування біоплівок у концентраціях $\geq \frac{1}{2}$ МПК.

У дослідженнях Bisognano et al. [90] було показано, що експресія фібронектин-зв'язуючого протеїну *Staphylococcus aureus* збільшувалася в деяких високорезистентних до фторхінолонів штамів (1/4 МПК ципрофлоксацину).

Індукція біоплівкоутворення штамів *Pseudomonas aeruginosa* може бути викликана дією β -лактамів, макролідів, аміноглікозидів [91]. У дослідженні Garey et al. [92] було показано, що суб-МПК макролідів (кларитроміцину) сприяло формуванню у 25 разів щільніших біоплівок у 44 ізолятів *Pseudomonas aeruginosa* при тестуванні концентрацій від 1/32 до $\frac{1}{2}$ МПК.

Ahmed M.N. et al [93] показали, що пролонгована дія на біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* суб-МПК ципрофлоксацину призвели до мутацій, які асоціювалися зі значними фенотиповими змінами. Вони також виявили, що під дією «антибактеріального стресу» мутаційна резистентність до ципрофлоксацину асоціювалася з мутацією в декількох генах, що може відіграти роль у персистенції біоплівок упродовж лікування антибактеріальними препаратами.

Dunphy et al. [94] вивчали метаболічну функціональність еволюційованих антибіотик-резистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa* та виявили, що ципрофлоксацин-еволюційований рід показав довшу lag-фазу та довший час подвоєння.

Важливість lag-фази у відповіді бактерій на дію антибактеріальних препаратів була раніше показана Fridman et al. [95], який доповідав, що «толерантність за допомогою lag» дає змогу бактеріям виживати під дією високих концентрацій антибактеріальних препаратів та може сприяти розвитку резистентності.

При аналізі визначення мінімальної пригнічуючої концентрації антибактеріальних препаратів залежно від доби біоплівки (первинна, вторинна, нова) було виявлено збільшення мінімальної пригнічуючої концентрації обраних антибактеріальних препаратів для штамів *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, а також збільшення мінімальної пригнічуючої концентрації левофлоксацину та кларитроміцину при дії на штами *Streptococcus pneumoniae*, амікацину – на штами *Klebsiella pneumoniae*.

ВИСНОВКИ

У роботі представлено теоретичне узагальнення й обґрунтовано науково-практичне вирішення актуального завдання – удосконалення мікробіологічної діагностики захворювань органів дихання в дітей (позалікарняних пневмоній і гострих бронхітів). На підставі вивчення біологічних особливостей збудників встановлено прямий зв'язок між чутливістю до антибактеріальних препаратів та їх фенотиповими ознаками, зокрема до здатністю біоплівкоутворення, насамперед адгезивними властивостями.

1. Дослідження етіологічної структури збудників захворювань органів дихання в дітей різних вікових груп виявило, що *Streptococcus pneumoniae* був провідним збудником позалікарняних пневмоній у дітей старше 5 років, β -гемолітичні стрептококи групи А – у дітей молодше 5 років. Провідними збудниками при гострих бронхітах у дітей старше 5 років були β -гемолітичні стрептококи групи А та *Staphylococcus aureus*, у дітей молодше 5 років – *Staphylococcus aureus*.
2. При порівнянні щільності формування первинних біоплівок у мікроорганізмів, виділених при позалікарняних пневмоніях (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), максимальне значення цього показника було в *Pseudomonas aeruginosa*, мінімальне – у *Staphylococcus aureus* (H=13,29; $p=0,0041$). Зіставлення щільності вторинних біоплівок при позалікарняних пневмоніях у таких видів мікроорганізмів виявило максимальне значення в *Pseudomonas aeruginosa*, мінімальне – у *Staphylococcus aureus* (H=27,34; $p<0,05$). При порівнянні щільності первинних біоплівок, які формували мікроорганізми, виділені від дітей з гострими бронхітами (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*), максимальне значення було виявлено в штамів *Staphylococcus aureus*, мінімальне – у *Klebsiella pneumoniae* (H=24,53;

$p < 0,05$). При порівнянні щільності вторинних біоплівочок, що формували мікроорганізми, виділені від дітей з гострими бронхітами, максимальне значення було в штамів *Klebsiella pneumoniae*, мінімальне – у *Staphylococcus aureus* ($H=22,69$; $p < 0,05$).

3. Експериментально доведено, що під дією МПК антибактеріальних препаратів щільність первинних біоплівочок *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pneumoniae* зменшувалася, тоді як щільність вторинних біоплівочок, навпаки, збільшувалася. Статистично доведено, що щільність біоплівочок *Klebsiella pneumoniae* під дією МПК антибактеріальних препаратів була статистично меншою порівняно зі щільністю первинних та вторинних біоплівочок без дії обраних антибактеріальних препаратів. Щільність біоплівочок під дією МПК антибактеріальних препаратів була вищою тільки при використанні МПК амікацину, а саме при визначенні здатності формувати вторинну біоплівочку після дії амікацину на первинну біоплівочку.
4. Установлено, що за дії антибактеріальних препаратів на сформовану первинну біоплівочку *Pseudomonas aeruginosa* її щільність була достовірно меншою порівняно зі щільністю первинних біоплівочок без дії антибактеріальних препаратів. При зіставленні щільності біоплівочок під дією МПК антибактеріальних препаратів та щільністю біоплівочок без дії антибактеріальних препаратів *Pseudomonas aeruginosa* було виявлено, що за дії антибактеріальних препаратів на сформовану вторинну біоплівочку її щільність була достовірно більшою, ніж щільність первинних біоплівочок без дії антибактеріальних препаратів.
5. Визначення плазмідного профілю в досліджуваних мікроорганізмів виявило відсутність плазмід антибіотикорезистентності, отже не можна виключити, що біоплівочкоутворення в обраних мікроорганізмів було основним фактором патогенності та антибіотикорезистентності.

6. На підставі проведених досліджень розроблено алгоритм прогнозування антибіотикорезистентності мікроорганізмів – основних етіологічних чинників захворювань органів дихання в дітей.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Практичне значення одержаних результатів полягає в науковому обґрунтуванні ранньої діагностики антибіотикорезистентності, яку доцільно проводити з урахуванням визначення здатності мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання в дітей, до біоплівкоутворення.

Рекомендовано проводити визначення здатності збудників захворювань органів дихання в дітей до біоплівкоутворення в лабораторіях закладів охорони здоров'я.

На підставі визначення здатності мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання в дітей, до біоплівкоутворення та чутливості мікроорганізмів у біоплівкових формах до антибактеріальних препаратів може бути обґрунтовано нові підходи терапії захворювань органів дихання і рекомендовано алгоритм визначення антибіотикорезистентності для подальшого використання в лікувальних закладах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Сенаторова А.С., Лупальцова О.С., 2014 р. Функциональные взаимосвязи между иммунологическими показателями крови у детей с бронхолегочной патологией. Электронный периодический научный журнал Sci-article.ru. №12. С.53-58.
2. Taylor, S.L., Wesselingh, S., & Rogers, G.B. (2016). Host-microbiome interactions in acute and chronic respiratory infections. *Cellular microbiology*, 18(5), 652-662 doi:10.1111/cmi.12589
3. de Steenhuijsen Pijters, W.A., Sanders, E.A., & Bogaert, D. (2015). The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philosophical transactions of the royal society of London. Series B, Biological sciences*, 370(1675), 20140294. doi: 10.1098/rstb.2014.0294
4. O'Dwyer, D.N., Dickson, R.P., & Moore, B.B. (2016). The Lung Microbiome, Immunity and the Pathogenesis of Chronic Lung Disease. *Journal of Immunology*, 196(12), 4839-4847. doi:10.4049/jimmunol.1600279
5. Леженко Г.А., Пашкова О.Є. (2016). Вибір раціональної антибактеріальної терапії в дітей з бактеріальними захворюваннями органів дихання в умовах зростання рівня антибіотикорезистентності. «Новости медицины и фармации». 2(562).
6. Prat, C., & Lacombe, A. (2016). Review Bacteria in the respiratory tract—how to treat? Or do not treat? *International Journal of Infectious Diseases*, 51,113-122
7. O'Brien, K. L., Wolfson, L. J., Watt, J. P., Henkle, E., Deloria-Knoll, M., McCall, N., Lee, E., Mulholland, K., Levine, O. S., Cherian, T., Hib, Pneumococcal Global Burden of Disease Study team. (2009). Burden of disease caused by Streptococcus

pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*, 374(9693), 893-902. doi:10.1016/S0140-6736(09)61204-6

8. Poll, T. Van Der, & Opal, S. M. (2009). Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *The Lancet*, 374(9700), 1543-1556. doi:10.1016/S0140-6736(09)61114-4

9. Navne, J. E., Borresen, M. L., Slotved, H. C., Andersson, M., Melbye, M., Ladefoged, K., Koch, A. (2016). Nasopharyngeal bacterial carriage in young children in Greenland: a population at high risk of respiratory infections 2016. *Epidemiology and Infection*, 144(15), 3226-3236. doi: 10.1017/S0950268816001461

10. Lacombe, A., Gomes-Fernandes, M., Mesalles, E., Arméstar, F., Hernández, R.V., Casas, I., Molinos, S., Giménez, M., Ausina, V., Aymerich, C.P. (2015). Persistence of *Staphylococcus aureus* in lower respiratory tract in patients undergoing mechanical ventilation. *European Respiratory Journal*, 46 (Suppl 59), PA2640.

11. Перовський, В.С., Христич, М.М., Ломага, Ю.Є., Клименко, М.М., Мізерний, Р.О., Петрук, А.В. (2016) Діагностика та антибактеріальна терапія негоспітальних пневмоній у дітей. *Young Scientist*, 10 (37), 66-69

12. Chaudhary, B.L., Shailja, S., Singh, B. N., & Shukla, S. (2014). Nosocomial Infection due to Multidrug Resistant (MDR) *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Intensive Care Unit. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 3(8), 630-635

13. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>

14. Al Hazzani, A. A., Bawazeer, R. A. B., & Shehata, A. I. (2018). Epidemiological characterization of serotype group B Streptococci neonatal infections associated with interleukin-6 level as a sensitive parameter for the early diagnosis. *Saudi Journal of Biological Science*, 25(7), 1356-1364. doi:10.1016/j.sjbs.2015.10.015

15. Arif, F. (2018). Updated recommendations of RcoG on prevention of early onset neonatal Group B Streptococcus infection. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad-Pakistan*, 30(3), 490.
16. Chen, J. C., Jenkins-Marsh, S., Flenady, V., Ireland, S., May, M., Grimwood, K., Liley, H. G. (2019). Early-onset group B streptococcal disease in a risk factor-based prevention setting: A 15-year population-based study. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 59(3), 422-429. doi: doi.org/10.1111/ajo.12891
17. Cutts, F. T., Zaman, S. M., Enwere, G., Jaffar, S., Levine, O. S., Okoko, J. B., Oluwalana, C., Vaughan, A., Obaro, S. K., Leach, A., McAdam, K. P., Biney, E., Saaka, M., Onwuchekwa, U., Yallop, F., Pierce, N. F., Greenwood, B. M., Adegbola, R. A., & Gambian Pneumococcal Vaccine Trial Group. (2005). Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 365(9465), 1139-46. doi:10.1016/S0140-6736(05)71876-6
18. Gessner, B. D., Sutanto, A., Linehan, M., Djelantik, I. G., Fletcher, T., Gerudug, I. K., Ingerani, Mercer, D., Moniaga, V., Moulton, L. H., Moulton, L. H., Mulholland, K., Nelson, C., Soemohardjo, S., Steinhoff, M., Widjaya, A., Stoeckel, P., Maynard, J., & Arjoso, S. (2005). Incidences of vaccine-preventable Haemophilus influenzae type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. *The Lancet*, 365(9453), 43-52. doi:10.1016/s0140-6736(04)17664-2
19. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. (2018). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(11), 1191-1210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4

20. del Rosal, T., Caminoa, M.B., González-Guerrero, A., Falces-Romero, I., Romero-Gómez, M.P., Baquero-Artigao, F., Sainz, T., Méndez-Echevarría, A., Escosa-García, L., Aracil, F.J., Calvo, C. (2020). Outcomes of severe bacterial pneumonia in the era of pneumococcal vaccination. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 576519. doi: 10.3389/fped.2020.576519
21. Azzari, C., Serranti, D., Nieddu, F., Moriondo, M., Casini, A., Lodi, L., de Benedictis, F.M., De Vitis, E., Cavone, F., Cortimiglia, M., Indolfi, G., Lombardi, E., Carloni, I., Cutrera, R., Lucenteforte, E., Resti, M., Ricci, S. (2019). Significant impact of pneumococcal conjugate vaccination on pediatric parapneumonic effusion: Italy 2006-2018. *Vaccine*, 37, 2704-11. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.012
22. Bénet, T., Sánchez-Picot, V., Messaoundi, M., Chou, M., Eap T., Wang, J. (2017). Microorganisms associated with pneumonia in children <5 years of age in developing and emerging countries: the GABRIEL pneumonia multicenter, prospective, case-control study, *Clinical Infectious Diseases*, 65, 604-612
23. Nascimento-Carvalho, C. M. (2020). Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *Jornal de Pediatria*. 96, 29-38. doi: 10.1016/j.jped.2019.08.003
24. The Pneumonia Etiology Research for Children Health (PERCH) Study Group. (2019). Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *The Lancet*, 394(10200), 757-779, doi: 10.1016/S0140-6736(19)30721-4
- 25 Fritz, C.Q., Edwards, K.M., Self, W.H., Grijalva, C.G., Zhu, Y., Arnold, S.R., McCullers, J.A., Ampofo, K., Pavia, A.T., Wunderink, R.G., Anderson, E.J., Bramley, A.M., Jain, S., Williams, D.J. (2019). Prevalence, risk factors, and outcomes of bacteremic pneumonia in children. *Pediatrics*, 144:e20183090. doi: 10.1542/peds.2018-3090

26. Paczosa, M.K., & Meccas, J. (2016). *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 80(3), 629-661. doi:10.1128/MMBR.00078-15.
27. Willsey, G. G., Ventrone, S., Schutz, K.C., Wallace, A.M., Ribis, J.W., Suratt, B.T., Wargo, M.J. (2018). Pulmonary surfactant promotes virulence gene expression and biofilm formation in *Klebsiella pneumoniae*. *Infection and Immunology*, 86(7), e00135-18. doi: 10.1128/IAI.00135-18
28. Grousd, J.A., Rich, H.E., Alcorn, J.F. (2019). Host-Pathogen Interactions in Gram-Positive Bacterial Pneumonia. *Clinical Microbiology Reviews*, 32, e00107–e00118. doi: 10.1128/CMR.00107-18.
29. Doudoulakakis, A.G., Bouras, D., Drougka, E., Kazantzi, M., Michos, A., Charisiadou, A., Spiliopoulou, I., Lebessi, E., Tsolia, M. (2016). Community-associated *Staphylococcus aureus* pneumonia among greek children: epidemiology, molecular characteristics, treatment, and outcome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases:official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 35(7),1177-85. doi: 10.1007/s10096-016-2651-7
30. Frush, J.M., Zhu, Y., Edwards, K.M., Grijalva, C.G., Thomsen, I.P., Self, W.H., Jain, S., Anderson, E.J., Ampofo, K., Pavia, A.T., Arnold, S.R., McCullers, J.A., Williams, D.J. (2018). Prevalence of staphylococcus aureus and use of antistaphylococcal therapy in children hospitalized with pneumonia. *Journal of Hospital Medicine*, 13(12), 848-52. doi: 10.12788/jhm.3093
31. Behzadi, P., Baráth, Z., & Gajdács, M. (2021). It's not easy being green: a narrative review of the microbiology, virulence and therapeutic prospects of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics*, 10(1), 42 doi: 10.3390/antibiotics10010042
32. Hall, S., McDermott, C., Anoopkumar-Dukie, S., McFarland, A.J., Forbes, A., Perkins, A.V., Davey, A.K., Chess-Williams, R., Kiefel, M.J., Arora, D., Grant, G.D.

(2016). Cellular Effects of Pyocyanin, a Secreted Virulence Factor of *Pseudomonas aeruginosa*. *Toxins*, 8,236. doi: 10.3390/toxins8080236

33. Aticle Jurado-Martin, I., Sainz-Mejias, M., & McClean, S. (2021). *Pseudomonas aeruginosa*: an audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors. *International Journal of Molecular Science*, 22(6), 3128, doi: 10.3390/ijms22063128

34. Thuenauer, R., Landi, A., Trefzer, A., Altmann, S., Wehrum, S., Elerhoff, T., Diedrich, B., Dengjel, J., Nyström, A., Imberty, A., Römer, W. (2020). The *Pseudomonas aeruginosa* Lectin LecB Causes Integrin Internalization and Inhibits Epithelial Wound Healing. *mBio*, 11, e03260-19. doi: 10.1128/mBio.03260-19

35. Littlewood-Evans, A., Sarret, S., Apfel, V., Loesle, P., Dawson, J., Zhang, J., Muller, A., Tigani, B., Kneuer, R., Patel, S., Valeaux, S., Gommermann, N., Rubic-Schneider, T., Junt, T., Carballido, J.M. (2016) GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis. *Journal of Experimental Medicine*, 213, 1655-62. doi: 10.1084/jem.20160061

36. Gleeson L.E, Sheedy, F.J., Palsson-McDermott, E.M., Triglia, D., O'Leary, S.M., O'Sullivan, M.P., O'Neill, L.A.J., Keane, J. (2016). Cutting Edge: Mycobacterium tuberculosis induces aerobic glycolysis in human alveolar macrophages that is required for control of intracellular bacillary replication. *Journal of Immunology*, 196, 2444-9. doi: 10.4049/jimmunol.1501612.

37. Riffelmacher, T., Richter, F.C., Simon, A.K. (2018). Autophagy dictates metabolism and differentiation of inflammatory immune cells. *Autophagy*, 14,199-206. doi: 10.1080/15548627.2017.1362525

38. Riquelme, S. A., Wong Fok Lung, T., & Prince, A. (2020). Pulmonary pathogens adapt to immune signaling metabolites in the airway. *Frontiers in Immunology*, 11,385 doi: 10.3389/fimmu.2020.00385

39. Josse, J., Laurent, F., & Diot, A. (2017). Staphylococcal adhesion and host cell invasion: fibronectin-binding and other mechanisms. *Frontiers in Microbiology*, 8, 2433. doi: 10.3389/fmicb.2017.02433
40. Morgenea, M. F., Botelho-Neversa, E., Grattarda, F., Pillea, S., Berthelota, P., Pozzetto, B. Verhoeven, P. O. (2018). Staphylococcus aureus colonization and non-influenza respiratory viruses: Interactions and synergism mechanisms. *Virulence*, 9(1), 1354-1363 doi: 10.1080/21505594.2018.1504561
41. Li, B, Zhao, Y, Liu, C, Chen, Z, Zhou, D. (2014). Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. *Future Microbiology*, 9(9),1071-1081. doi: 10.2217/fmb.14.48.
42. Murphy, C.N., Clegg, S. (2012). *Klebsiella pneumoniae* and type 3 fimbriae: nosocomial infection, regulation and biofilm formation. *Future Microbiology*, 7(8),991-1002. doi: 10.2217/fmb.12.74.
43. Brooks, L.R.K., & Mias, G.I. (2018). *Streptococcus pneumoniae*'s virulence and host immunity: aging, diagnostics, and prevention. *Frontiers in Immunology*,9, 1366 doi: 10.3389/fimmu.2018.01366
44. Keller, L.E., Bradshaw, J.L., Pipkins, H., & McDaniel, L.S. (2016). Surface proteins and pneumolysin of encapsulated and nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* mediate virulence in a chinchilla model of otitis media. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6, 55. doi: 10.3389/fcimb.2016.00055
45. Lemon, J.K., & Weiser, J.N. (2015). Degradation products of the extracellular pathogen *Streptococcus pneumoniae* access the cytosol via its pore-forming toxin. *MBio* 6(1), e2110-14. doi: 10.1128/mBio.02110-14

46. Moradali, M.F., Rehm, B.H.A. (2020). Bacterial biopolymers: from pathogenesis to advanced materials. *Nature Reviews Microbiology*, 18,195-210. doi: 10.1038/s41579-019-0313-3.
47. Al-Wrafiy, F, Brzozowska, E., Górska, S, Gamian, A. (2016). Pathogenic factors of *Pseudomonas aeruginosa* – the role of biofilm in pathogenicity and as a target for phage therapy. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej* (online), 71(0): 78-91. doi: 10.5604/01.3001.0010.3792
48. Stempel, N., Neidig, A., Nusser, M., Geffers, R., Vieillard, J., Lesouhaitier, O., Brenner-Weiss, G., Overhage, J. (2013). Human host defense peptide LL-37 stimulates virulence factor production and adaptive resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS ONE*, 8:e82240. doi: 10.1371/journal.pone.0082240.
49. Boisvert, A.A., Cheng, M.P., Sheppard, D.C., Nguyen, D. (2016). Microbial Biofilms in Pulmonary and Critical Care Diseases. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(9),1615-1623. doi: 10.1513/AnnalsATS.201603-194FR
50. Nirwati, H., Sinanjung, K., Fahrnissa, F., Wijaya, F., Napitupulu, S., Hati, V.P., Hakim, M.S., Meliala, A., Aman, A.T., Nuryastuti, T. (2019). Biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a tertiary care hospital, Klaten, Indonesia. *BMC Proceedings*, 13 (Supplement 11), Article 20. doi: 10.1186/s12919-019-0176-7
51. Clegg, S., & Murphy, C.N. (2016). Epidemiology and Virulence of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiology Spectrum*, 4(1) doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0005-2012
52. Article Wang, G., Zhao, G., Chao, X., Xie, L., & Wang, H. (2020). The characteristic of virulence, biofilms and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17), 6278 doi: 10.3390/ijerph17176278

53. Mostafavi, M., Wang, L., Xie, L., Takeoka, K.T., Richie, D.L., Casey, F., Ruzin, A., Sawyer, W.S., Rath, C.M., Wei, J.R., Dean, C.R. (2018). Interplay of *Klebsiella pneumoniae* fabZ and lpxC Mutations Leads to LpxC Inhibitor-Dependent Growth Resulting from Loss of Membrane Homeostasis. *mSphere*, 3(5), e00508-18. doi: 10.1128/mSphere.00508-18
54. Hsieh, P.F., Hsu, C.R., Chen, C.T., Lin, T.L., & Wang, J.T. (2016). The *Klebsiella pneumoniae* YfgL (BamB) lipoprotein contributes to outer membrane protein biogenesis, type-1 fimbriae expression, anti-phagocytosis, and in vivo virulence. *Virulence*, 7, 587-601. doi: 10.1080/21505594.2016.1171435
55. Ghafoor A., Hay I.D., Rehm B.H. Role of exopolysaccharides in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and architecture. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011;77:5238–5246. doi: 10.1128/AEM.00637-11.
56. Billings N., Millan M., Caldara M., Rusconi R., Tarasova Y., Stocker R., Ribbeck K. The extracellular matrix Component Psl provides fast-acting antibiotic defense in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *PLoS Pathog.*2013;9:e1003526. doi: 10.1371/journal.ppat.1003526.
57. Каримджанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. (2016). Диагностика и лечение внебольничной пневмонии у детей. *Здоровье ребенка*, 1 (69),133-138.
58. Bradley, J.S., Byington, C.L., Samir, S. Shah, S.S. (2011). The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 53(7),617-630.
59. Jacobs, M.R., Felmingham, D., Appelbaum, P.C., Grúneberg, R.N., Alexander Project group (2003). The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community–acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *The Journal of Antimicrobial*

Chemotherapy, 52(2),229-246.

60. Mathur, S., Fuchs, A., Bielicki, J., Van Den Anker, J., & Sharland, M. (2018). Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review. *Paediatric and International Child Health*, 38(Sup1), S66-S75. doi: 10.1080/20469047.2017.1409455.
61. Yamaki, J., Synold, T., & Wong-Beringer A. (2013). Tigecycline induction of phenol-soluble modulins by invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents and Chemotherapy*, **57**,4562-4565. doi:10.1128/AAC.00470-13
62. Tang, H-J, Chen, C-C, Cheng, K-C, Wu, K-Y, Lin, Y-C, Zhang, C-C, Weng, T-C, Yu, W-L, Chiu, Y-H, Toh, H-S, Chiang, S-R, Su, BA, Ko, W-C, Chuang, Y-C. 2013. In vitro efficacies and resistance profiles of rifampin-based combination regimens for biofilm-embedded methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents and Chemotherapy*, **57**,5717-5720. doi:10.1128/AAC.01236-13
63. Hodille, E., Rose, W., Diep, B.A., Goutelle, S., Lina, G., Dumitrescu, O. (2017). The role of antibiotics in modulating virulence in *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(4), 887-917 doi: 10.1128/CMR.00120-16
64. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
65. Huang, X-Z, Frye, J.H., Chahine, M.A., Glenn, L.A., Ake, J.A., Su, W., Nikolich, M.P., Lesho, E.P. (2012). Characteristics of Plasmids in Multi-Drug-Resistant *Enterobacteriaceae* Isolated during Prospective Surveillance of a Newly Opened Hospital in Iraq. *PLoS One*, 7(7): e40360. doi: 10.1371/journal.pone.0040360
66. Medernach, R.L., & Logan, L.K. (2018). The growing threat of antibiotic resistance in children. *Infectious Disease clinics of North America*, 32(1), 1-17 doi: 10.1016/j.idc.2017.11.001

67. Logan, L.K., Gandra, S., Mandal, S., Gandra, S., Mandal, S., Klein, E.Y., Levinson, J., Weinstein, R.A., Laxminarayan, R., Prevention Epicenters Program, US Centers for Disease Control and Prevention (2017). Multidrug- and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in children, United States, 1999-2012, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 6(4), 352-359. doi: 10.1093/jpids/piw064
68. Brilis, V. I., Brilis, T.A., & Lentsner, H.P. (1986). Method for studying the adhesive process of microorganisms. *Laborie. business*, 4, 210-212
69. O'Toole, G, Kaplan, H B, & Kolter, R. (2000). Biofilm formation as microbial development. *Annual review of microbiology*, 54, 49-79. doi:10.1146/annurev.micro.54.1.49.
70. Romanova, Iu. M., Alekseeva, N.V., Smirnova, T.A., Andreev, A.L., Didenko, L.V., Gintsburg, A.L. (2006). Biofilms formation by different strains of *Salmonella typhimurium* in artificial systems. *Zhurnal Microbiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 4, 38-42
71. Maniatis, T., Fritsch, E.E., & Sambrook, J. (1982). Molecular cloning. A laboratory manual, 480
72. Robinson, J. (2004). Colonization and infection of the respiratory tract: what do we know? *Paediatrics & Child Health*, 9(1), 21-24. doi: 10.1093/pch/9.1.21
73. Azmon, A-S, Mawang, C-I, & Abubakar, S. (2018). Bacterial pigments: the bioactivities and as an alternative for therapeutic application. *Natural Product Communication*, 13(12), 1747-1754.
74. Wagner T, Soong G, Sokol S, et al. Effects of azithromycin on clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *Chest*. 2005;128(2):912-919. Medline doi:10.1378/chest.128.2.912

75. Clement A, Tamalet A, Leroux E, et al. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax*. 2006;61(10):895-902. Medline doi:10.1136/thx.2005.057950
76. Favre-Bonte S, Kohler T, Van Delden C. Biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*: role of the C4-HSL cell-to-cell signal and inhibition by azithromycin. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(4):598-604. Medline doi:10.1093/jac/dkg397
77. Tine, R. C., Ndiaye, L. A., Niang, M. N., Kiori, D. E., Dia, N., Gaye, O., & Broutin, H. (2018). Upper respiratory infections in a rural area with reduced malaria transmission in Senegal: a pathogens community study. *BMC Infectious diseases*, 18(459). doi:10.1186/s12879-018-3362-8
78. Ning, G., Wang, X., Wu, D., Yin, Z., Li, Y., Wang, H., & Yang, W. (2017). The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in mainland China, 2001–2015: A systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13(11), 2742-2750 doi:10.1080/21645515.2017.1371381
79. Knobee, R. B., Diallo, A., Fall, A., Gueye, A. D., Dieng, A., D van Immerzeel, T., Ba, A., Diop, A., Diop, A., Niang, M., & Boye, C. S. B. (2019). Pathogens causing respiratory tract infections in children less than 5 years of age in Senegal. *Microbiology Insights*, 12, 1-8 doi:10.1177/1178636119890885
80. Наказ №595 від 16.09.2011 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості і обігу медичних імунобіологічних препаратів»
81. Don, M., Fasoli, L., Paldanius, M., Vainionpaa, R., Kleemola, M., Raty, R., Leinonen, M., Korppi, M., Tenore, A., & Canciani, M. (2005). Aetiology of community-acquired pneumonia: serological results of a paediatric survey. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 37(1-12), 806-12. doi:10.1080/00365540500262435

82. Yadav, K. K., & Awasthi, S. (2016). The current status of community-acquired pneumonia management and prevention in children under 5 years of age in India: a review. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 3 (3-4), 83-97. doi:10.1177/2049936116652326
83. Delpech, G., Sparo, M., Baldaccini, B., Pourcel, G., Lissarrague, S., & Allende, L. G. (2017). Throat Carriage Rate and Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pyogenes* In Rural Children in Argentina. *Journal of preventive medicine & Public health*, 50(2), 127-132. <https://doi.org/10.3961/jpmph.15.073>
84. DiPersio, J. R., File, T. M., Jr., Stevens, D.L., Gardner, W. G., Petropoulos, G., & Dinsa, K. (1996). Spread of serious disease-producing M3 clones of group A streptococcus among family members and health care workers. *Clinical Infectious Diseases*, 22(3), 490-495. doi:10.1093/clinids/22.3.490
85. Recco, R. A., Zaman, M. M., Cortes, H., Colucci, J., Poomkudy, G., & Kaplan, E. L. (2002). Intra-familial transmission of life-threatening group A streptococcal infection. *Epidemiology & Infection*, 129(2), 303-306. doi:10.1017/s0950268802007343
86. Roy, S., Kaplan, E. L., Rodriguez, B., Schreiber, J. R., Salata, R. A., Palavecino, E., & John, C. C. (2003). A family cluster of five cases of Group A streptococcal pneumonia. *Pediatrics*, 112(1), e61-65. doi:10.1542/peds.112.1.e61
87. Schwartz, B., Elliott, J. A., Butler, J. C., Simon, P. A., Jameson, B. L., Welch, G. E., & Facklam, R. R. (1992). Clusters of invasive group A streptococcal infections in family, hospital, and nursing home settings. *Clinical Infectious Diseases*, 15(2), 277-284. doi:10.1093/clinids/15.2.277
88. Наказ №595 від 16.09.2011 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості і обігу медичних імунобіологічних препаратів»

89. Jurado-Martín, I., Sainz-Mejías, M., & McClean, S. (2021). *Pseudomonas aeruginosa*: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 3128 doi: 10.3390/ijms22063128
90. Bisognano C, Vaudaux PE, Lew DP, et al. Increased expression of fibronectin-binding proteins by fluoroquinolone-resistant *Staphylococcus aureus* exposed to subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(5):906-913.
91. Kaplan, J.B. (2011). Antibiotic-induced biofilms formation. *International Journal of artificial organs*.34(9), 737-751. doi: 10.5301/ijao.5000027
92. Garey, K.W., Vo, Q.P., Lewis, R.E., Saengcharoen, W., LaRocco, M.T., Tam, V.H. (2009). Increased bacterial adherence and biomass in *Pseudomonas aeruginosa* bacteria exposed to clarithromycin. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 63(1), 81-86. doi:10.1016/j.diagmicrobio. 2008.09.007
93. Ahmed, M.N., Abdelsamad, A., Wassermann, T., Porse, A., Becker, J., Sommer, M.O.A., Hoiby, N., Ciofu O. (2020). The evolutionary trajectories of *P. aeruginosa* in biofilms and planktonic growth models exposed to ciprofloxacin: beyond selection of antibiotic resistance. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 6:28. doi: 10.1038/s41522-020-00138-8
94. Dunphy, L.J., Yen, P., & Papin J.A. (2019) Integrated experimental and computational analyses reveal differential metabolic functionality in antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Cell Systems*, 8,3-14. doi: 10.1016/j.cels.2018.12.002

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ НДР

1. Ісаєва Г.О., Мінухін В.В., Гончарь М.О., Логвінова О.Л., Басюк М.А. Етіологія гнійно-запальних захворювань у дітей з бронхолегеневою патологією. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016. №4 (73). С.20-22
2. Ісаєва Г.О., Мішина М.М. Перспективи застосування озона та світлодіодного випромінення для запобігання утворення біоплівки умовно-патогенними мікроорганізмами, збудниками захворювань органів дихання у дітей. *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю: «Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології присвячена 90-річчю акад.А.Я.Циганенко»*, 24-26 червня, 2019 р., Харків. С. 27-28
3. Isaieva Hanna. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in children. ISIC, Kharkiv, 18-20 September, 2019 P. 24-25
4. Mishyna M.M. Distribution of the causative agents of respiratory tract infections in children/ Mishyna M.M. Gonchar M.A., Logvinova O.L., Isaieva H.O., Basiuk M.A.// *Inter Collegas Vol.1 № 7, 2020 - p.39-45*
5. Ісаєва Г.О. Питома вага мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання у дітей. *Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів Харків, 20-22 січня 2020*. С. 41-42
6. Ісаєва Г.О. Видовий склад мікроорганізмів, які були виділені з респіраторного тракту у дітей з захворюваннями органів дихання/ Ісаєва Г.О., Мішина М.М., Павлова О.О.// *Всеукраїнської науково-практичної конференції “Довкілля і здоров'я”*, 23-25 квітня 2020. С.64-65

7. Isaieva H.O., Mishyna M.M. Predominance of microorganisms which were isolated from respiratory tract in children with respiratory diseases. Information technologies: science, engineering, technology, education, health: abstracts of XXVIII International scientific-practical conference MicroCAD-2020, in five parts. P.II. Kharkiv, 2020. P. 319.
8. Isaieva, H. O., Mishyna, M. M., Gonchar, M. O., Logvinova, O. L., & Basiuk, M. A. (2020). Microorganisms causing respiratory diseases in children in relation to age and diagnosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(4), 552-556. <https://doi.org/10.15421/022085>
9. Ісаєва Г.О. Здатність мікроорганізмів, що викликають захворювання органів дихання у дітей, формувати біоплівки. *Мікробіологія-перспективи розвитку.: матеріали наук.- практ. конф. студентів та молодих вчених, присвяч.140-річчю проф. Д.П. Гриньова.* Харків, 10 грудня 2020 р. С. 34-35.
- 10.Ісаєва Г.О., Мішина М.М., Мозгова Ю.А., Гончарь М.О., Логвінова О.Л., Басюк М.А. (2020). Вплив антибактеріальних препаратів на біоплівкову форму існування мікроорганізмів, виділених від дітей з поза лікарняною пневмонією. *Медицина сьогодні і завтра.* 2020. №4(89). С. 4-12.
- 11.Ісаєва Г.О. Визначення здатності мікроорганізмів, що викликають пневмонії у дітей, до біоплівкоутворення. *Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів Харків, 18-20 січня 2021* С.23-24.
12. Isaieva H. O., Mishyna M. M., Mozgova Y. A., Gonchar M. O., Logvinova O. L., & Basiuk M. A. (2021). Ability of microorganisms, causing respiratory infections in children, to form biofilms *in vitro*. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2021. Т 6, № 1 (29). С. 177-183.

ДОДАТОК Б

Для виявлення ефективності дії обраних АБП на біоплівки, що формували збудники захворювань органів дихання в дітей, було зіставлено ОЩ біоплівок без дії АБП та після дії АБП. Для цього було обчислено t-test, результати вважалися статистично значущими при $p < 0.05$.

При порівнянні ОЩ *S. aureus* після дії АБП на бактеріальну культуру для визначення здатності формувати певинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *S. aureus* без дії АБП було виявлено, що за дії обраних АБП у різних розведеннях товщина первинної біоплівки за дії АБП була меншою за товщину первинної біоплівки без дії АБП (табл. Б.1).

Таблиця Б.1

Порівняння ОЩ *S. aureus* після дії АБП на здатність формувати первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *S. aureus* без дії АБП, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. первинної біоплівки за дії АБП на здатність формувати первинну біоплівку <i>S. aureus</i>	t-test	<i>p</i>
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,35±0,26	3,39	0,002
2	0,19±0,05	5,73	0,000007
3	0,16±0,07	5,62	0,000009
4	0,14±0,03	6,40	0,000001
5	0,17±0,03	6,20	0,000002
6	0,27±0,04	5,59	0,000009
7	0,29±0,13	4,40	0,0002
8	0,23±0,08	5,16	0,00003
10	0,61±0,17	2,98	0,007
Левофлоксацин			
1	0,24±0,13	4,52	0,0001
2	0,25±0,08	5,04	0,00004
3	0,26±0,16	4,26	0,0003
4	0,31±0,14	4,21	0,0003
5	0,31±0,19	3,86	0,0008

Продовж. табл. Б.1

1	2	3	4
6	0,35±0,20	3,67	0,001
7	0,22±0,11	4,79	0,00007
11	0,69±0,37	2,07	0,0496
Амікацин			
1	0,27±0,20	3,98	0,0006
2	0,21±0,10	5,04	0,00004
3	0,26±0,14	4,43	0,0002
4	0,22±0,11	4,88	0,00006
5	0,22±0,049	5,66	0,000008
6	0,28±0,05	5,29	0,00002
7	0,27±0,06	5,26	0,00002
Кларитроміцин			
1	0,29±0,14	4,30	0,0002
2	0,22±0,14	4,60	0,0001
12	0,45±0,22	3,23	0,004
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,24±0,08	5,10	0,000003
2	0,19±0,04	5,86	0,00005
3	0,21±0,10	4,97	0,00004
4	0,19±0,04	6,01	0,000003
5	0,307±0,13	4,32	0,0002
6	0,20±0,11	4,93	0,000049
7	0,197±0,07	5,36	0,00002
8	0,78±0,05	3,08	0,005
12	0,91±0,01	2,81	0,0098

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинної біоплівки *S. aureus* при ПЛП становить 1,46±0,12 (од.ощ.).

При порівнянні оптичної щільності (ОЩ) *S. aureus* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *S. aureus* без дії АБП виявлено, що в розведеннях, наведених у табл. А.2, товщина первинної біоплівки під дією АБП була меншою від товщини первинної біоплівки без дії АБП.

Таблиця Б.2

Порівняння ОЩ *S. aureus* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *S. aureus* без дії АБП, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. первинної біоплівки за дії АБП на сформовану первинну біоплівку <i>S. aureus</i>	t-test	<i>p</i>
1	2	3	4
Цефтріаксон			
2	0,76±0,053	3,14	0,004
5	0,79±0,23	2,12	0,04
Левофлоксацин			
1	0,75±0,17	2,48	0,02
2	0,58±0,21	2,85	0,009
5	0,51±0,11	3,68	0,001
7	0,66±0,08	3,32	0,003
8	0,75±0,08	2,91	0,008
9	0,69±0,06	3,44	0,002
11	0,76±0,186	2,36	0,03
Амікацин			
5	0,74±0,32	2,07	0,049
11	0,62±0,19	2,85	0,009
12	0,77±0,11	2,72	0,01
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,68±0,07	3,37	0,003
3	0,47±0,163	3,49	0,0019
4	0,66±0,25	2,45	0,02
5	0,57±0,34	2,48	0,02
7	0,60±0,46	2,11	0,045

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинної біоплівки *S. aureus* при ПЛП становить 1,46±0,12 (од.ощ.).

При порівнянні ОЩ *S. aureus* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *S. aureus* без дії АБП виявлено, що в низці розведень товщина вторинної біоплівки під дією АБП була більшою, ніж товщина вторинної біоплівки без дії АБП (табл. Б.3).

Таблиця Б.3

Порівняння ОЩ *S.aureus* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *S.aureus* без дії АБП, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. біоплівки за дії АБП на сформовану вторинну біоплівку <i>S. aureus</i>	t-test	p
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	1,83±0,81	3,24	0,004
2	1,06±0,42	2,22	0,04
3	1,14±0,38	2,57	0,02
5	1,25±0,35	2,99	0,006
6	1,28±0,68	2,28	0,03
7	1,16±0,61	2,12	0,04
10	1,56±1,02	2,40	0,02
11	1,80±0,699	3,41	0,002
12	2,08±0,67	4,10	0,0004
Левофлоксацин			
1	1,57±0,91	2,56	0,02
3	1,68±1,196	2,42	0,02
4	1,55±1,15	2,25	0,03
5	1,59±0,95	2,54	0,02
6	1,38±0,82	2,28	0,03
8	1,44±0,898	2,30	0,03
9	1,53±1,11	2,25	0,03
10	1,47±0,89	2,38	0,03
11	1,55±0,53	3,23	0,004
12	1,80±0,97	2,91	0,008
Амікацин			
1	1,09±0,52	2,10	0,046
2	1,14±0,58	2,12	0,04
3	0,69±0,07	2,48	0,02
4	1,39±0,27	3,86	0,0008
5	1,39±0,39	3,28	0,003
6	1,50±0,37	3,67	0,001
7	1,37±0,199	4,30	0,0002
8	1,36±0,28	3,67	0,001
9	1,11±0,18	3,42	0,002
10	1,17±0,29	3,02	0,006
11	1,28±0,46	2,74	0,01

Продовж. табл. Б.3

1	2	3	4
12	1,90±0,71	3,60	0,001
Кларитроміцин			
1	1,54±0,56	3,13	0,005
2	1,93±0,82	3,42	0,002
3	2,30±0,44	5,57	0,0000009
4	2,61±0,36	7,07	0,0000003
5	2,39±0,69	4,74	0,000008
6	2,096±0,48	4,82	0,000065
7	2,18±0,54	4,80	0,000069
8	1,99±0,67	3,90	0,0007
9	1,52±0,39	3,65	0,001
10	1,32±0,53	2,66	0,01
11	1,64±0,41	3,88	0,0007
12	2,11±0,57	4,48	0,0002
Цефтріаксон+ кларитроміцин			
1	1,00±0,21	2,80	0,0098
2	0,86±0,14	2,66	0,01
3	1,36±0,39	3,19	0,004
4	0,90±0,21	2,45	0,02
9	1,52±0,55	3,12	0,005
10	1,81±0,63	3,60	0,001
11	1,64±0,57	3,35	0,003
12	1,64±0,23	5,03	0,00004

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинної біоплівки *S. aureus* при ПЛП 0,26±0,04 од.ощ.

При порівнянні здатності *S. aureus* формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *S.aureus* без дії АБП виявлено, що в деяких розведеннях товщина вторинної біоплівки під дією АБП була більшою від товщини вторинної біоплівки без дії АБП (табл. Б.4).

Таблиця Б.4

Порівняння здатності *S. aureus* формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки

***S. aureus* без дії АБП, од.ощ.**

Розведення	Mean±Std.Dev. біоплівки за дії АБП на здатність формувати нову біоплівку <i>S. aureus</i>	t-test	p
1	2	3	4
Цефтріаксон			
3	1,22±0,68	2,15	0,04
4	1,997±0,51	4,45	0,00017
5	1,56±0,27	4,47	0,00016
6	1,67±0,50	3,63	0,001
7	1,53±0,44	3,49	0,002
8	1,37±0,44	3,05	0,005
9	1,94±0,92	3,27	0,003
10	2,02±0,46	4,75	0,00008
11	2,14±0,541	4,67	0,00009
12	2,69±0,24	8,74	0,000000006
Левофлоксацин			
7	0,89±0,25	2,23	0,04
8	1,43±0,84	2,36	0,027
9	1,25±0,35	2,98	0,007
10	1,19±0,198	3,62	0,001
11	1,57±0,21	4,97	0,00005
12	1,95±0,49	4,41	0,0002
Амікацин			
4	3,12±0,13	12,91	0,000000000002
5	2,16±0,81	3,91	0,0007
6	2,00±0,75	3,71	0,001
7	1,36±0,35	3,35	0,003
8	1,39±0,24	4,01	0,0005
9	1,73±0,44	4,002	0,0005
10	1,42±0,43	3,23	0,004
11	1,81±0,57	3,75	0,0009
12	2,18±0,44	5,24	0,00002
Кларитроміцин			
2	1,77±0,37	4,48	0,0002

Продовж. табл. Б.4

1	2	3	4
3	2,82±0,36	7,67	0,00000007
4	2,89±0,35	8,01	0,0000003
5	3,34±0,195	12,02	0,00000000001
6	2,62±0,55	5,81	0,000005
7	3,01±0,096	14,13	0,000000000000003
8	3,16±0,24	10,34	0,0000000003
9	2,39±0,57	5,17	0,00003
10	2,04±0,33	5,55	0,00001
11	2,07±0,43	5,01	0,00004
12	2,46±0,69	4,90	0,00005
Цефтріаксон+ кларитроміцин			
6	1,26±0,66	2,26	0,03
7	1,57±0,48	3,45	0,002
8	1,66±0,85	2,81	0,0096
9	1,75±0,86	2,98	0,007
10	2,27±0,82	4,10	0,0004
11	2,28±0,84	4,097	0,00041
12	2,39±0,18	8,68	0,000000007

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинної біоплівки *S. aureus* при ПЛП 0,26±0,04 од.ощ.

При порівнянні ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на суспензійну культуру для визначення здатності формувати певинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП було виявлено, що за дії обраних АБП у таких розведеннях (табл. Б.5) товщина первинної біоплівки за дії АБП була меншою за товщину первинної біоплівки без дії АБП.

Таблиця Б.5

Порівняння ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на формування первинної біоплівки та ОЩ первинної біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. первинної біоплівки за дії АБП на здатність формувати первинну біоплівку <i>S. pneumoniae</i>	t-test	p
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,15±0,04	5,64	0,0000007

Продовж. табл. Б.5

1	2	3	4
2	0,16±0,08	5,26	0,000003
3	0,12±0,004	6,19	0,000000095
4	0,18±0,095	5,10	0,000005
5	0,22±0,15	4,61	0,00003
6	0,39±0,18	3,82	0,0004
7	0,43±0,22	3,53	0,0009
Левофлоксацин			
1	0,22±0,06	5,22	0,000003
2	0,16±0,04	5,60	0,0000008
3	0,13±0,02	5,96	0,0000002
4	0,13±0,02	5,95	0,0000002
5	0,18±0,05	5,41	0,000002
6	0,46±0,37	2,97	0,004
7	0,20±0,08	5,10	0,000005
Амікацин			
1	0,197±0,04	5,495	0,000001
2	0,19±0,04	5,56	0,00000096
3	0,11±0,02	6,08	0,0000001
4	0,61±0,12	3,33	0,002
5	0,85±0,16	2,24	0,03
Кларитроміцин			
1	0,31±0,14	4,32	0,00007
2	0,398±0,199	3,71	0,0005
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,15±0,06	5,51	0,000001
2	0,12±0,01	6,01	0,0000001
3	0,13±0,03	5,84	0,0000003
4	0,14±0,06	5,55	0,00000098
5	0,14±0,02	5,93	0,0000002
6	0,34±0,24	3,75	0,0005
7	0,7±0,46	2,12	0,04

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинної біоплівки *S. pneumoniae* при ПЛП 1,49±0,25 од.ощ.

Зіставлення ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП демонструє, що в низці розведень товщина первинної біоплівки під дією АБП була меншою від товщини первинної біоплівки без дії АБП (табл. Б.6).

Таблиця Б.6

Порівняння ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. первинної біоплівки за дії АБП на сформовану первинну біоплівку <i>S. pneumoniae</i>	t-test	p
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,70±0,09	3,094	0,0032
3	0,82±0,11	2,52	0,015
4	0,71±0,11	2,96	0,005
5	0,76±0,14	2,65	0,01
6	0,45±0,12	3,90	0,0003
7	0,35±0,14	4,12	0,00014
8	0,397 ±0,11	4,17	0,00012
9	0,48±0,095	3,92	0,0003
10	0,68±0,41	2,26	0,028
11	0,81±0,24	2,22	0,03
Левофлоксацин			
1	0,93±0,12	2,10	0,04
2	0,80±0,20	2,32	0,02
3	0,84±0,14	2,37	0,02
4	0,61±0,21	2,98	0,0044
5	0,63±0,18	3,00	0,0042
6	0,53±0,20	3,24	0,002
7	0,34±0,03	4,95	0,000008
8	0,47±0,12	3,80	0,0004
9	0,56±0,14	3,36	0,002
10	0,63±0,19	2,94	0,005
11	0,45±0,05	4,35	0,000006
Кларитроміцин			
2	0,96±0,09	2,06	0,04
Амікацин			
1	0,69±0,15	2,88	0,006
2	0,85±0,17	2,22	0,03
9	0,799±0,19	2,38	0,02
10	0,72± 0,05	3,21	0,002

Продовж. табл. Б.6

1	2	3	4
11	0,66±0,04	3,55	0,0008
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,395 ±0,099	4,22	0,000098
2	0,65± 0,24	2,74	0,008
3	0,42±0,09	4,18	0,0001
4	0,46±0,06	4,25	0,00009
5	0,62±0,24	2,83	0,007
6	0,42±0,21	3,59	0,0007
7	0,41± 0,16	3,84	0,0003
8	0,59±0,17	3,15	0,003
11	0,90± 0,15	2,11	0,04

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинної біоплівки *S. pneumoniae* при ПЛП 1,49±0,25 од.ощ.

При порівнянні ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП виявлено розведення, у яких товщина вторинної біоплівки під дією АБП була більшою за товщину вторинної біоплівки без дії АБП (табл. Б.7).

Таблиця Б.7

Порівняння ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. біоплівки за дії АБП на сформовану вторинну біоплівку <i>S. pneumoniae</i>	t-test	p
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,896±0,17	2,64	0,01
2	0,85±0,09	2,90	0,005
3	0,77± 0,14	2,23	0,03
4	0,87±0,17	2,49	0,02
5	0,73±0,08	2,29	0,03
6	0,68±0,08	2,05	0,045
10	0,99± 0,25	2,68	0,0099
11	0,95± 0,05	3,97	0,00022
12	1,07±0,10	3,95	0,0002

Продовж. табл. Б.7

1	2	3	4
Левофлоксацин			
1	0,93±0,09	3,36	0,001
2	0,82±0,097	2,70	0,009
3	0,84±0,16	2,42	0,02
4	0,95±0,23	2,56	0,01
5	0,897±0,19	2,54	0,01
6	0,82±0,09	2,72	0,0088
8	0,86±0,08	3,12	0,003
9	0,83±0,09	2,86	0,006
10	0,87±0,13	2,72	0,0089
11	1,02±0,28	2,65	0,01
12	1,01±0,17	3,11	0,003
Амікацин			
2	0,91±0,18	2,66	0,01
3	0,96± 0,23	2,60	0,01
5	0,78± 0,19	2,03	0,047
7	0,97±0,43	2,08	0,04
8	1,07±0,24	3,00	0,004
9	1,19±0,44	2,75	0,008
10	1,14±0,32	2,98	0,004
11	1,13±0,19	3,54	0,0009
12	1,41±0,67	2,88	0,006
Кларитроміцин			
1	0,94±0,297	2,31	0,02
2	0,86±0,198	2,34	0,02
3	1,25±0,57	2,63	0,01
4	1,00±0,38	2,30	0,03
5	1,20±0,51	2,62	0,01
6	2,13±0,23	7,38	0,000000001
7	1,43±0,47	3,42	0,001
8	1,81±0,07	8,79	0,000000000007
9	1,58±0,33	4,50	0,00004
10	1,39±0,24	4,29	0,00008
11	1,44±0,34	3,92	0,0003
12	1,60± 0,42	4,12	0,0001
Цефтріаксон+ кларитроміцин			
5	0,77±0,08	2,57	0,01
9	1,18±0,42	2,79	0,007
10	1,18±0,26	3,36	0,001

Продовж. табл. Б.7

1	2	3	4
11	1,26±0,22	3,91	0,0003
12	1,61±0,16	6,00	0,0000002

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинної біоплівки *S. pneumoniae* при ПЛП була 0,32±0,08 (од.ощ.)

При порівнянні здатності *S. pneumoniae* формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП виявлено розведення, у яких товщина вторинної біоплівки під дією АБП була більшою від товщини вторинної біоплівки без дії АБП (табл. Б.8).

Таблиця Б.8

Порівняння здатності *S. pneumoniae* формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. біоплівки за дії АБП на здатність формувати нову біоплівку <i>S. pneumoniae</i>	t-test	p
1	2	3	4
Цефтріаксон			
9	0,79± 0,09	2,56	0,01
10	1,37±0,33	3,76	0,0004
11	1,52±0,35	4,16	0,0001
12	1,07±0,46	2,35	0,02
Амікацин			
4	1,10±0,35	2,73	0,009
6	0,96±0,34	2,24	0,03
7	1,47±0,46	3,55	0,0008
8	1,30±0,09	5,37	0,000002
9	1,86±0,74	3,88	0,0003
10	1,34±0,295	3,78199	0,0004
11	1,39±0,35	3,71	0,0005
12	1,61±0,53	3,76	0,0004
Кларитроміцин			
2	1,21±0,79	2,18	0,03
3	2,47±0,68	5,60	0,0000008
4	1,11±0,59	2,197	0,03

Продовж. табл. Б.8

1	2	3	4
5	2,01±0,88	3,94	0,0002
6	2,13±0,88	4,21	0,0001
7	2,37±0,29	7,654381	0,0000000004
8	2,04±0,40	5,64	0,0000007
9	2,06±0,51	5,17	0,000004
10	1,79±0,49	4,42	0,00005
11	1,38±0,58	2,99	0,004
12	2,45±0,44	6,696	0,00000001
Цефтріаксон+кларитроміцин			
10	1,04±0,22	2,98	0,004
11	0,91±0,37	2,01	0,049
12	1,57±0,35	4,33	0,00007

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинної біоплівки *S. pneumoniae* при ПЛП була 0,32±0,08 (од.ощ.)

При порівнянні ОЩ *K. pneumoniae* після дії АБП на формування первинної біоплівки та ОЩ первинної біоплівки *K. pneumoniae* без дії АБП було виявлено, що товщина первинної біоплівки під дією АБП була меншою за товщину первинної біоплівки без дії АБП (табл. Б.9).

Таблиця. Б.9

Порівняння ОЩ *K. pneumoniae* після дії АБП на формування первинної біоплівки та ОЩ первинної біоплівки *K. pneumoniae* без дії АБП, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. первинної біоплівки за дії АБП на здатність формувати первинну біоплівку <i>K. pneumoniae</i>	t-test	p
1	2	3	4
Левофлоксацин			
1	0,22±0,097	2,86	0,017
2	0,22±0,09	2,88	0,016
3	0,25±0,20	2,68	0,02
4	0,195±0,04	2,99	0,01
5	0,25±0,095	2,82	0,018
6	0,26±0,08	2,83	0,0178
7	0,20±0,08	2,91	0,016

Продовж. табл. Б.9

1	2	3	4
Амікацин			
1	0,18±0,056	2,99	0,013
3	0,15±0,02	3,09	0,011
4	0,17±0,03	3,05	0,012
5	0,23±0,07	2,88	0,016
6	0,27±0,15	2,71	0,02
Кларитроміцин			
1	0,23±0,11	2,84	0,018
2	0,35±0,25	2,48	0,03
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,29±0,02	2,86	0,017
2	0,14±0,03	3,096	0,011
3	0,28±0,18	2,66	0,024

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинної біоплівки *K. pneumoniae* при ПЛП 2,06±0,91 (од.ощ.)

При порівнянні здатності *K. pneumoniae* формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *K. pneumoniae* без дії АБП виявлено низку розведень, у яких товщина вторинної біоплівки під дією АБП була більшою, ніж товщина вторинної біоплівки без дії АБП (табл. Б.10).

Таблиця Б.10

Порівняння здатності *K. pneumoniae* формувати нову біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *K. pneumoniae* без дії АБП, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. біоплівки за дії АБП на здатність формувати нову біоплівку <i>K. pneumoniae</i>	t-test	p
Кларитроміцин			
3	2,74±0,34	3,35	0,007
7	2,56±0,53	2,65	0,02
12	2,34±0,097	3,23	0,009

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинної біоплівки *K. pneumoniae* при ПЛП 0,98±0,34 од.ощ.

При порівнянні ОЩ *P. aeruginosa* після дії АБП на формування первинної біоплівки та ОЩ первинної біоплівки *P. aeruginosa* без дії АБП виявлено, що товщина первинної біоплівки під дією АБП була меншою від товщини первинної біоплівки без дії АБП (табл. Б.11).

Таблиця Б.11

При порівняння ОЩ *P. aeruginosa* після дії АБП на формування первинної біоплівки та ОЩ первинної біоплівки *P. aeruginosa* без дії АБП, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. первинної біоплівки за дії АБП на здатність формувати первинну біоплівку <i>P. aeruginosa</i>	t-test	<i>p</i>
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	1,46±0,99	2,50	0,037
2	1,02±0,97	3,14	0,014
3	0,196±0,03	12,71	0,000001
4	0,30±0,16	8,61	0,00003
6	1,57±0,93	2,39	0,04
7	1,35±1,03	2,59	0,03
8	1,87±0,303	3,13	0,014
9	1,34±0,72	3,06	0,016
Левофлоксацин			
1	0,21±0,11	9,84	0,000009
2	0,32±0,15	8,74	0,00002
3	0,21±0,05	11,91	0,000002
4	0,26±0,10	9,98	0,000008
5	0,28±0,14	9,02	0,00002
6	0,39±0,16	8,33	0,00003
7	0,35±0,09	9,98	0,000009
8	1,03±0,49	4,21	0,003
Амікацин			
1	0,19±0,07	10,995	0,000004
2	0,19±0,02	13,44	0,000009
3	0,15±0,02	13,61	0,0000008
4	0,21±0,08	10,89	0,000004
5	0,34±0,094	9,91	0,000009
6	0,35±0,084	10,12	0,000008
7	1,56±0,96	2,36	0,046

Продовж. табл. Б.11

1	2	3	4
Кларитроміцин			
1	0,14±0,03	13,19	0,000001
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,41±0,15	8,53	0,00003
2	0,28±0,13	9,24	0,000002
3	0,33±0,13	9,02	0,00002
4	0,34±0,05	11,16	0,000004
5	0,61±0,43	5,33	0,0007
6	1,71±0,79	2,34	0,048
7	1,76±0,09	4,94	0,001

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинної біоплівки *P. aeruginosa* при ПЛП 3,18±0,09 од.ощ.

При порівнянні ОЩ *P. aeruginosa* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *P. aeruginosa* без дії АБП виявлено розведення, у яких товщина первинної біоплівки за дії АБП була меншою за товщину первинної біоплівки без дії АБП (табл. Б.12).

Таблиця Б.12

Порівняння ОЩ *P. aeruginosa* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *P. aeruginosa* без дії АБП, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. первинної біоплівки за дії АБП на сформовану первинну біоплівку <i>P. aeruginosa</i>	t-test	<i>p</i>
1	2	3	4
Цефтріаксон			
6	1,78±0,63	2,47	0,04
10	1,94±0,51	2,39	0,04
Цефтріаксон+кларитроміцин			
7	2,11±0,37	2,36	0,045
9	1,81±0,61	2,45	0,04
12	2,02±0,19	3,26	0,01

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинної біоплівки *P. aeruginosa* при ПЛП 3,18±0,09 од.ощ.

ДОДАТОК В

Було проведено порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії АБП на формування первинної біоплівки *S. aureus* (табл. В.1).

Таблиця В.1

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні первинних біоплівок штамами *S. aureus*, та планктонних клітин, виділених при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії АБП на бактеріальну культуру *S. aureus*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати первинну біоплівку <i>S. aureus</i>	t-test	<i>p</i>
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,04±0,001	6,20	0,000002
2	0,04±0,002	6,14	0,000002
3	0,04±0,004	6,06	0,000003
4	0,04±0,004	6,05	0,000003
5	0,04±0,0005	6,27	0,0000018
6	0,11±0,004	5,39	0,000015
7	0,14±0,09	4,95	0,00005
8	0,16±0,001	4,58	0,00012
Левофлоксацин			
1	0,05±0,006	5,88	0,000005
2	0,045±0,005	5,94	0,0000004
3	0,04±0,017	6,18	0,000002
4	0,045±0,006	5,88	0,000005
5	0,04±0,006	6,17	0,000002
6	0,043±0,005	5,97	0,0000037
7	0,04±0,003	6,07	0,0000028
Амікацин			
1	0,043±0,002	6,16	0,000002
2	0,041±0,002	6,16	0,000002
3	0,039±0,00129	6,23	0,0000019
4	0,041±0,00125	6,22	0,00000198
5	0,0407±0,001	6,23	0,00000196
6	0,05±0,008	5,76	0,000006

Продовж. табл. В.1

1	2	3	4
7	0,06±0,001	5,42	0,000015
8	0,15±0,025	4,24	0,0003
9	0,303±0,072	2,43	0,023
Кларитроміцин			
1	0,045±0,0037	6,03	0,000003
2	0,043±0,002	6,13	0,0000025
3	0,055±0,011	5,54	0,00001
4	0,128±0,014	4,80	0,00007
5	0,166±0,013	4,55	0,0001
6	0,234±0,020	3,78	0,0009
7	0,331±0,035	2,76	0,01
12	0,121±0,049	3,84	0,0008
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,046±0,006	5,90	0,000004
2	0,04±0,00	6,30	0,0000016
3	0,042±0,0007	6,26	0,0000018
4	0,041±0,002	6,17	0,000002
5	0,042±0,001	6,21	0,0000021
6	0,04±0,002	6,17	0,000002
7	0,041±0,002	6,17	0,0000023

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинних планктонних клітин *S. aureus* при ПЛП 0,74±0,04 од.ощ.

Порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* (табл. В.2).

Таблиця В.2

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні первинних біоплівок штамами *S. aureus*, та планктонних клітин за дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. aureus*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на сформовану первинну біоплівку <i>S. aureus</i>	t-test	p
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,20±0,16	2,26	0,03
3	0,17±0,06	3,40	0,002
Левофлоксацин			

Продовж. табл. В.2

1	2	3	4
2	0,24±0,15	2,13	0,04
Амікацин			
1	0,14±0,099	2,98	0,006
2	0,17±0,068	3,21	0,0038
3	0,18±0,081	2,997	0,006
4	0,20±0,128	2,47	0,02
Кларитроміцин			
1	0,18±0,08	2,995	0,006
2	0,22±0,037	3,47	0,0019
3	0,21±0,066	3,01	0,006
4	0,23±0,08	2,77	0,01
5	0,295±0,08	2,39	0,025
Цефтріаксон+кларитроміцин			
2	0,12±0,059	3,63	0,001
3	0,13±0,078	3,33	0,003
4	0,16±0,104	2,85	0,009

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинних планктонних клітин *S. aureus* при ПЛП 0,74±0,04 од.ощ.

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* наведено в табл. В.3.

Таблиця В.3

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні вторинних біоплівок, та планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. aureus*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на формування вторинної біоплівки після дії АБП на сформовану первинну біоплівку <i>S. aureus</i>	t-test	p
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,06±0,0029	6,19	0,000002

Продовж. табл. В.3

1	2	3	4
2	0,065±0,0067	5,87	0,000005
3	0,076±0,02	5,19	0,00003
Левофлоксацин			
1	0,068±0,015	5,36	0,00002
2	0,076±0,02	4,91	0,00005
3	0,079±0,02	4,89	0,00005
4	0,092±0,056	3,84	0,0008
Амікацин			
1	0,066±0,008	5,78	0,000006
2	0,061±0,002	6,26	0,000002
3	0,061±0,008	5,82	0,000005
4	0,143±0,068	3,32	0,003
Кларитроміцин			
1	0,11±0,03	4,22	0,0003
2	0,13±0,04	4,05	0,0005
3	0,17±0,04	3,70	0,001
4	0,30±0,09	2,14	0,04
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,07±0,002	6,198	0,000002
2	0,09±0,025	4,71	0,00009
3	0,098±0,03	4,45	0,0002
4	0,124±0,059	3,59	0,001

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинних планктонних клітин *S. aureus* при ПЛП 0,71±0,04 од.ощ.

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин при дії цефтріаксону на сформувану вторинну біоплівку *S. aureus* наведено в табл. В.4.

Таблиця В.4

Порівняння планктонних клітин, що виділилися при формуванні вторинних біоплівок, та планктонних клітин за дії АБП на сформувану вторинну біоплівку *S. aureus*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на сформувану вторинну біоплівку <i>S. aureus</i>	t-test	<i>p</i>
1	2	3	4

Продовж. табл. В.4

Цефтріаксон			
1	0,179±0,03	4,03	0,00048
2	0,193±0,02	3,97	0,0006
3	0,225±0,015	4,04	0,00047
4	0,215±0,045	3,27	0,003
Левофлоксацин			
1	0,200±0,0498	3,28	0,003
2	0,246±0,072	2,67	0,01
3	0,271±0,081	2,42	0,02
Амікацин			
1	0,222±0,055	3,05	0,006
2	0,213±0,081	2,74	0,011
3	0,329±0,031	2,77	0,01
Кларитроміцин			
1	0,259±0,05	2,87	0,008
2	0,250±0,05	3,04	0,006
3	0,247±0,03	3,47	0,0019
4	0,277±0,05	2,78	0,01
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,114±0,036	4,19	0,0003
2	0,18±0,038	3,66	0,001
3	0,162±0,0479	3,56	0,002
4	0,231±0,077	2,68	0,01

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинних планктонних клітин *S. aureus* при ПЛП 0,71±0,04 од.ощ.

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією АБП на здатність формувати біоплівку після дії на сформовану вторинну біоплівку *S. aureus* наведено в табл. В.5.

Таблиця В.5

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні вторинних біоплівок, та планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *S. aureus*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати біоплівку <i>S. aureus</i>	t-test	<i>p</i>
1	2	3	4

Продовж. табл. В.5

1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,076±0,01	5,51	0,00001
2	0,076±0,004	5,97	0,000004
3	0,122±0,03	4,23	0,0003
Левофлуксацин			
1	0,07±0,011	5,61	0,000008
2	0,08±0,011	5,41	0,000001
3	0,097±0,030	4,66	0,000009
4	0,11±0,030	4,38	0,0002
5	0,13±0,04	3,95	0,00059
Амікацин			
1	0,156±0,174	2,28	0,03
2	0,135±0,118	2,76	0,01
3	0,169±0,095	2,82	0,0095
Кларитроміцин			
1	0,106±0,011	5,23	0,00002
2	0,162±0,028	4,09	0,0004
3	0,249±0,029	3,41	0,002
4	0,288±0,035	2,97	0,007
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,06±0,010	5,65	0,0000081
2	0,08±0,008	5,64	0,0000082
3	0,12±0,026	4,45	0,0002
4	0,16±0,026	4,12	0,0004
5	0,31±0,09	2,16	0,04

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинних планктонних клітин *S. aureus* при ПЛП 0,71±0,04 од.ощ.

Порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії АБП, на суспензійну культуру *S. pneumoniae* наведено в табл. В.6.

Таблиця В.6

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні первинних біоплівок штамами *S. pneumoniae*, та планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії АБП на суспензійну культуру *S. pneumoniae*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати первинну біоплівку <i>S. pneumoniae</i>	t-test	p
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,05±0,001	8,19	0,0000000006
2	0,05±0,004	7,93	0,0000000002
3	0,04±0,001	8,19	0,0000000006
4	0,04±0,004	7,96	0,0000000001
5	0,04±0,003	8,04	0,0000000001
6	0,11±0,018	6,35	0,000000005
7	0,13±0,007	6,81	0,000000009
Левофлоксацин			
1	0,05±0,008	7,62	0,0000000005
2	0,05±0,003	8,02	0,0000000001
3	0,04±0,004	7,96	0,0000000001
4	0,04±0,004	8,02	0,0000000001
5	0,05±0,012	7,32	0,0000000001
7	0,06±0,013	7,17	0,0000000002
8	0,45±0,063	2,46	0,02
Амікацин			
1	0,04±0,008	7,63	0,0000000004
2	0,04±0,008	7,60	0,0000000005
3	0,04±0,008	7,67	0,0000000004
4	0,09±0,017	6,66	0,000000001
5	0,13±0,02	5,91	0,00000002
6	0,18±0,03	5,08	0,0000005
7	0,19±0,04	4,96	0,0000007
8	0,32±0,06	3,32	0,002
12	0,17±0,03	5,26	0,0000002
Кларитроміцин			
1	0,05±0,003	8,02	0,0000000001
2	0,06±0,015	7,01	0,000000004
3	0,13±0,006	4,73	0,000018

Продовж. табл. В.6

1	2	3	4
4	0,17±0,005	4,68	0,00002
5	0,23±0,006	4,11	0,0001
6	0,39±0,141	2,16	0,04
7	0,44±0,090	2,22	0,03
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,05±0,003	8,01	0,0000000001
2	0,05±0,003	8,01	0,0000000001
3	0,05±0,004	7,92	0,0000000002
4	0,04±0,002	8,14	0,00000000007
5	0,04±0,008	7,59	0,0000000006
6	0,05±0,002	6,68	0,00000002
7	0,197±0,184	2,87	0,006

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинних планктонних клітин *S. pneumoniae* при ПЛП 0,80±0,04 од.ощ.

Порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією АБП на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* наведено в табл. В.7.

Таблиця В.7

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні первинних біоплівок штамами *S. pneumoniae*, та планктонних клітин за дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на сформовану первинну біоплівку <i>S. pneumoniae</i>	t-test	p
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,32±0,178	2,31	0,025
2	0,16±0,008	4,23	0,000095
3	0,21±0,098	3,59	0,00074
5	0,31±0,007	3,32	0,0016
Левовфлоксацин			
1	0,196±0,03	5,27	0,000003
2	0,247±0,03	4,72	0,00002
3	0,313±0,03	4,19	0,0001
4	0,324±0,14	2,53	0,014

Продовж. табл. В.7

1	2	3	4
5	0,451±0,10	2,06	0,044
Амікацин			
1	0,15±0,02	6,01	0,00000002
2	0,16±0,01	6,08	0,0000001
3	0,17±0,05	4,79	0,00001
4	0,19±0,06	4,35	0,00006
5	0,28±0,11	2,97	0,004
6	0,37±0,03	3,56	0,0008
Кларитроміцин			
1	0,17±0,01	5,996	0,0000002
2	0,21±0,02	5,43	0,000002
3	0,24±0,06	3,91	0,0003
4	0,24±0,06	3,96	0,0002
5	0,33±0,08	2,99	0,0043
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,19±0,03	4,98	0,0000007
2	0,25±0,05	4,20	0,0001
3	0,36±0,02	3,92	0,00026
4	0,38±0,07	2,85	0,0063
5	0,36±0,04	3,38	0,0014
10	1,13±0,05	2,50	0,016
12	1,01±0,01	2,15	0,036

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинних планктонних клітин *S. pneumoniae* при ПЛП 0,80±0,04 од.ощ.

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* наведено в табл. В.8.

Таблиця В.8

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні вторинних біоплівок штамами *S. pneumoniae*, та планктонних клітин при дії АБП на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати вторинну біоплівку	t-test	p

Продовж. табл. В.8

1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,07±0,005	4,08	0,00016
2	0,07±0,02	3,83	0,0003
3	0,08±0,009	3,95	0,0002
5	0,19±0,10	2,48	0,016
Левофлоксацин			
1	0,08±0,002	4,04	0,00018
2	0,09±0,009	3,87	0,0003
3	0,10±0,001	3,69	0,0005
4	0,15±0,033	3,20	0,002
5	0,16±0,022	3,31	0,0017
Амікацин			
1	0,08±0,012	3,92	0,00026
2	0,07±0,003	4,12	0,00014
3	0,08±0,017	3,87	0,00031
4	0,135±0,04	3,23	0,0021
Кларитроміцин			
1	0,07±0,01	3,94	0,00024
2	0,099±0,006	3,87	0,0003
3	0,13±0,03	3,32	0,0017
4	0,21±0,11	2,35	0,023
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,08±0,003	4,06	0,00016
2	0,12±0,033	3,38	0,0014
3	0,14±0,02	3,41	0,0013
4	0,21±0,08	2,50	0,015

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинних планктонних клітин *S. pneumoniae* при ПЛП 0,71±0,12 од.ощ.

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією АБП на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae* наведено в табл. В.9.

Таблиця В.9

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні вторинних біоплівок штами *S. pneumoniae*, та планктонних клітин за дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на сформовану вторинну біоплівку <i>S. pneumoniae</i>	t-test	<i>p</i>
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,25±0,13	2,08	0,043
2	0,21±0,02	3,06	0,0035
3	0,19±0,04	2,96	0,0046
Левофлоксацин			
1	0,23±0,05	2,56	0,013
2	0,28±0,08	2,15	0,036
3	0,24±0,10	2,24	0,029
4	0,24±0,12	2,17	0,035
5	0,29±0,07	2,19	0,033
6	0,31±0,06	2,11	0,04
Амікацин			
1	0,24±0,03	2,74	0,0084
2	0,23±0,03	2,78	0,0076
3	0,34±0,03	2,15	0,036
Кларитроміцин			
1	0,26±0,05	2,47	0,017
2	0,24±0,03	2,74	0,008
3	0,24±0,04	2,64	0,0109
4	0,24±0,03	2,74	0,0083
5	0,25±0,03	2,65	0,0107
6	0,30±0,03	2,33	0,02
8	0,32±0,06	2,07	0,04
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,19±0,05	2,81	0,0069
2	0,19±0,03	3,06	0,0035
3	0,18±0,01	3,27	0,0019
4	0,21±0,03	2,86	0,006

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинних планктонних клітин *S. pneumoniae* при ПЛП 0,71±0,12од.ощ.

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae* вміщено в табл. В.10.

Таблиця В.10

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні вторинних біоплівок штамами *S. pneumoniae*, та планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати біоплівку після дії АБП на вторинну біоплівку <i>S. pneumoniae</i>	t-test	<i>p</i>
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,08±0,02	3,80	0,00038
2	0,08±0,01	3,93	0,00025
3	0,09±0,02	3,80	0,000379
4	0,13±0,05	3,18	0,0025
5	0,13±0,06	3,08	0,0033
6	0,13±0,01	3,61	0,00069
Левофлоксацин			
1	0,09±0,02	3,72	0,00049
2	0,10±0,03	3,59	0,0007
3	0,09±0,03	3,62	0,00067
4	0,10±0,04	3,42	0,0012
5	0,16±0,04	3,14	0,0028
Амікацин			
1	0,07±0,02	3,88	0,00029
2	0,08±0,01	3,91	0,00027
3	0,12±0,02	3,56	0,0008
4	0,27±0,09	2,16	0,036
Кларитроміцин			
1	0,096±0,003	3,93	0,00025
2	0,18±0,005	3,33	0,0016
3	0,28±0,105	2,02	0,049
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,07±0,01	3,97	0,00022

Продовж. табл. В.10

1	2	3	4
2	0,09±0,0009	3,99	0,00021
3	0,11±0,02	3,64	0,00063
4	0,10±0,02	3,63	0,00066
5	0,21±0,06	2,65	0,011

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинних планктонних клітин *S. pneumoniae* при ПЛП 0,71±0,12од.ощ.

Порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, що виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії АБП на формування первинної біоплівки *K. pneumoniae*, наведено в табл. В.11.

Таблиця В.11

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні первинних біоплівок штамами *K. pneumoniae*, та планктонних клітин, які виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії АБП на бактеріальну культуру *K. pneumoniae*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати первинну біоплівку <i>K. pneumoniae</i>	t-test	<i>p</i>
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,16±0,13	2,55	0,029
2	0,17±0,16	2,35	0,041
Левофлоксацин			
1	0,06±0,006	5,96	0,00014
2	0,05±0,009	5,78	0,00018
3	0,05±0,008	5,84	0,00016
4	0,05±0,006	5,998	0,00013
5	0,05±0,008	5,84	0,00016
6	0,06±0,007	5,88	0,000155
7	0,05±0,0096	5,77	0,00018
8	0,36±0,02	3,25	0,0087
Амікацин			

Продовж. табл. В.11

1	2	3	4
1	0,05±0,007	5,97	0,00014
3	0,05±0,010	5,75	0,00018
4	0,05±0,006	6,09	0,00012
5	0,05±0,005	6,16	0,0001
6	0,06±0,023	4,94	0,0006
7	0,09±0,064	3,65	0,004
8	0,23±0,007	2,91	0,016
10	0,26±0,077	2,67	0,024
12	0,09±0,034	4,42	0,0013
Кларитроміцин			
1	0,05±0,002	6,31	0,00009
2	0,05±0,006	6,03	0,0001
3	0,09±0,013	5,24	0,0004
4	0,15±0,031	4,15	0,002
5	0,197±0,029	3,91	0,003
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,05±0,004	6,16	0,00011
2	0,05±0,006	5,95	0,00014
3	0,08±0,039	4,297	0,0016
4	0,09±0,045	4,098	0,002
5	0,14±0,104	2,89	0,016

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинних планктонних клітин *K. pneumoniae* при ПЛП 0,83±0,03 од.ощ.

Порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією АБП на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* наведено в табл. В.12.

Таблиця В.12

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні первинних біоплівок штамами *K. pneumoniae*, та планктонних клітин за дії АБП на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на сформовану первинну біоплівку <i>K. pneumoniae</i>	t-test	<i>p</i>

Продовж. табл. В.12

1	2	3	4
Левофлоксацин			
1	0,27±0,052	2,98	0,014
Амікацин			
1	0,194±0,068	3,08	0,012
2	0,198±0,087	2,82	0,02
3	0,189±0,043	3,59	0,0049
4	0,262±0,096	2,44	0,03
Кларитроміцин			
1	0,22±0,04	3,43	0,006
2	0,29±0,05	2,85	0,017
3	0,29±0,04	3,06	0,012
4	0,33±0,05	2,61	0,026
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,19±0,02	4,18	0,0019
3	0,29±0,03	3,20	0,009

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинних планктонних клітин *K. pneumoniae* при ПЛП 0,83±0,03 од.ощ.

Порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії АБП на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* наведено в табл. В.13.

Таблиця В.13

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні вторинних біоплівок штамами *K. pneumoniae*, та планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae*, од. ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку <i>K. pneumoniae</i>	t-test	p
1	2	3	4
Левофлоксацин			
1	0,08±0,009	2,85	0,017

Продовж. табл. В.13

1	2	3	4
2	0,096±0,017	2,69	0,023
Амікацин			
1	0,07±0,002	2,96	0,0143
2	0,07±0,005	2,93	0,0149
3	0,07±0,003	2,94	0,0147
Кларитроміцин			
1	0,06±0,01	2,88	0,016
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,10±0,04	2,48	0,03

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинних планктонних клітин *K. pneumoniae* при ПЛП 0,77±0,14 од.ощ.

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією АБП на сформовану вторинну біоплівку *K. pneumoniae* наведено в табл. В.14.

Таблиця В.14

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні вторинних біоплівок штамами *K. pneumoniae*, та планктонних клітин за дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *K. pneumoniae*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на сформовану вторинну біоплівку <i>K. pneumoniae</i>	t-test	p
1	2	3	4
Кларитроміцин			
3	0,20±0,02	2,23	0,049
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,16±0,04	2,29	0,045

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинних планктонних клітин *K. pneumoniae* при ПЛП 0,77±0,14 од.ощ.

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *K. pneumoniae* наведено в табл. В.15.

Таблиця В.15

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин, що формували штами *K. pneumoniae*, та планктонних клітин під дією АБП на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *K. pneumoniae*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку <i>K. pneumoniae</i>	t-test	p
Левофлоксацин			
1	0,089±0,0097	2,79	0,019
2	0,101±0,009	2,75	0,021
3	0,095±0,018	2,69	0,023
4	0,121±0,027	2,52	0,030
5	0,133±0,022	2,51	0,031
Амікацин			
1	0,06±0,007	2,92	0,015
2	0,07±0,006	2,90	0,016
3	0,07±0,004	2,94	0,0149
Кларитроміцин			
1	0,09±0,012	2,77	0,019
2	0,15±0,005	2,27	0,047
3	0,14±0,002	2,48	0,032
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,09±0,028	2,65	0,025

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинних планктонних клітин *K. pneumoniae* при ПЛП 0,77±0,14 од.ощ.

Порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин, виділених при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії АБП на бактеріальну культуру *P. aeruginosa*, наведено в табл. В.16.

Таблиця В.16

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні первинних біоплівок штамами *P. aeruginosa*, та планктонних клітин, які виділилися при визначенні здатності формувати первинну біоплівку за дії АБП на бактеріальну культуру *P. aeruginosa*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати первинну біоплівку <i>P. aeruginosa</i>	t-test	<i>p</i>
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,04±0,002	2,92	0,0194
2	0,04±0,003	2,91	0,0196
3	0,04±0,005	2,88	0,021
4	0,04±0,004	2,895	0,02
5	0,07±0,045	2,35	0,047
6	0,07±0,028	2,52	0,036
7	0,08±0,018	2,58	0,033
Левофлуксацин			
1	0,04±0,001	2,94	0,0187
2	0,04±0,001	2,95	0,0186
3	0,05±0,011	2,79	0,0237
4	0,04±0,0009	2,95	0,0184
5	0,04±0,003	2,92	0,0191
6	0,04±0,004	2,91	0,0196
7	0,04±0,012	2,78	0,0239
Амікацин			
1	0,04±0,004	2,90	0,0199
2	0,04±0,003	2,92	0,0192
3	0,04±0,005	2,89	0,02
4	0,04±0,002	2,94	0,0187
5	0,04±0,003	2,91	0,0196
6	0,04±0,005	2,87	0,02
Кларитроміцин			
1	0,04±0,0005	2,94	0,0188
2	0,05±0,007	2,80	0,023
3	0,08±0,023	2,52	0,036
4	0,11±0,019	2,43	0,041
5	0,12±0,025	2,34	0,048

Продовж. табл. В.16

1	2	3	4
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,04±0,003	2,90	0,0198
2	0,04±0,001	2,92	0,0194
3	0,04±0,001	2,93	0,0189
4	0,04±0,002	2,92	0,0194
5	0,05±0,009	2,796	0,023
6	0,08±0,015	2,61	0,031
7	0,12±0,024	2,33	0,048

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинних планктонних клітин *P. aeruginosa* при ПЛП 0,68±0,11 од.ощ.

Порівняння ОЩ первинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією АБП на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* наведено в табл. В.17.

Таблиця В.17

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні первинних біоплівок штамами *P. aeruginosa*, та планктонних клітин за дії АБП на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на сформовану первинну біоплівку <i>P. aeruginosa</i>	t-test	<i>p</i>
1	2	3	4
Цефтріаксон			
1	0,24±0,06	2,36	0,046
Левофлоксацин			
1	0,25±0,05	2,42	0,042
4	0,25±0,04	2,50	0,037

Примітка. * – Mean±Std.Dev. первинних планктонних клітин *P. aeruginosa* при ПЛП 0,68±0,11 од.ощ.

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин під дією АБП на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* наведено в табл. В.18.

Таблиця В.18

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин, що формували штами *P. aeruginosa*, виділені від дітей з ПЛП, та планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати вторинну біоплівку після дії АБП на сформовану первинну біоплівку <i>P. aeruginosa</i>	t-test	p
Цефтріаксон			
1	0,13±0,03	3,56	0,005
Левофлоксацин			
1	0,08±0,01	4,17	0,0031
2	0,08±0,01	4,28	0,0027
3	0,08±0,01	4,16	0,0032
4	0,08±0,03	3,80	0,005
Амікацин			
1	0,07±0,03	4,69	0,002
2	0,08±0,0095	4,33	0,003
3	0,09±0,02	3,97	0,004
4	0,297±0,04	2,32	0,049
Кларитроміцин			
1	0,08±0,04	4,56	0,002
2	0,15±0,01	3,70	0,006
3	0,23±0,04	2,62	0,03
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,06±0,003	4,76	0,001
2	0,09±0,011	4,18	0,003
3	0,10±0,018	3,88	0,0047
4	0,12±0,016	3,80	0,005

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинних планктонних клітин *P. aeruginosa* при ПЛП 0,75±0,04 од.ощ.

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин при дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa* наведено в табл. В.19.

Таблиця В.19

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні вторинних біоплівок штамами *P. aeruginosa*, та планктонних клітин при дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на сформовану вторинну біоплівку <i>P. aeruginosa</i>	t-test	<i>p</i>
Левофлоксацин			
1	0,15±0,02	3,54	0,007
2	0,16±0,009	3,80	0,005
3	0,19±0,02	3,28	0,01
4	0,16±0,013	3,72	0,006
5	0,17±0,03	3,22	0,01
6	0,18±0,03	3,05	0,02
Амікацин			
1	0,13±0,01	3,86	0,0047
2	0,16±0,02	3,36	0,0099
Кларитроміцин			
1	0,13±0,03	3,38	0,0097
2	0,19±0,009	3,66	0,006

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинних планктонних клітин *P. aeruginosa* при ПЛП 0,75±0,04 од.ощ.

Порівняння ОЩ вторинних планктонних клітин та ОЩ планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa* наведено в табл. В.20.

Таблиця В.20

Порівняння ОЩ планктонних клітин, що виділилися при формуванні вторинних біоплівки штамми *P. aeruginosa*, та планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa*, од.ощ.

Розведення	Mean±Std.Dev. планктонних клітин за дії АБП на здатність формувати біоплівку після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку <i>P. aeruginosa</i>	t-test	<i>p</i>
Левофлоксацин			
1	0,07±0,021	3,98	0,004
2	0,07±0,006	4,51	0,0019
3	0,08±0,009	4,34	0,002
Амікацин			
1	0,16±0,007	2,53	0,035
2	0,19±0,056	2,65	0,029
Кларитроміцин			
1	0,08±0,02	4,12	0,003
2	0,12±0,02	3,59	0,007
3	0,25±0,04	2,64	0,03
Цефтріаксон+кларитроміцин			
1	0,07±0,002	4,79	0,001
2	0,098±0,009	4,21	0,0029

Примітка. * – Mean±Std.Dev. вторинних планктонних клітин *P. aeruginosa* при ПЛП 0,75±0,04 од.ощ.

ДОДАТОК Г

За допомогою рангового коефіцієнту кореляції Спірмена було виявлено прямі кореляційні зв'язки між концентрацією АБП та товщиною біоплівки під дією цефтріаксону, левофлораксацину, амікацину та комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на бактеріальну культуру *S. aureus* (рис. Г.1 (1-4));

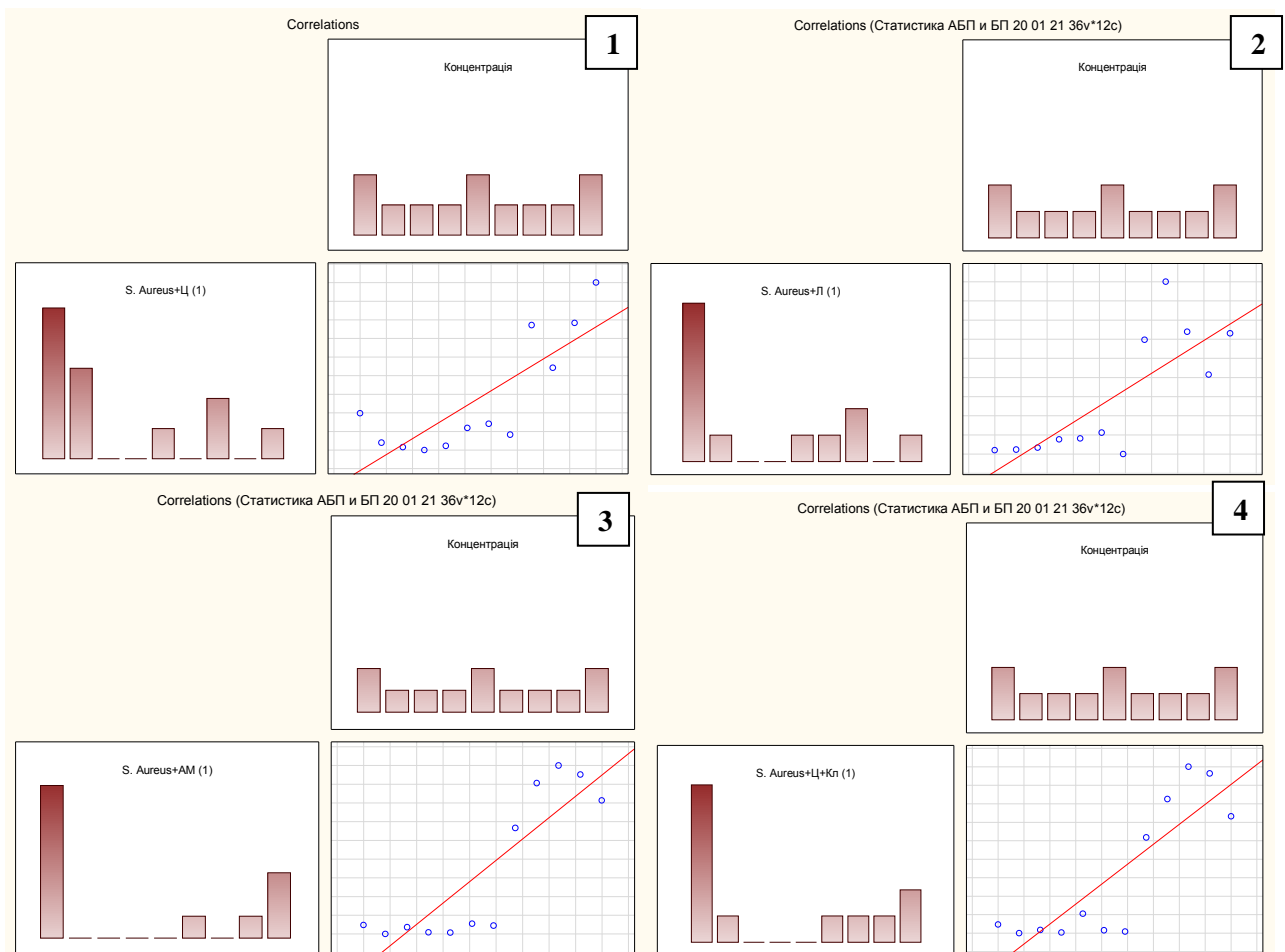


Рис. Г.1(1-4) Кореляційні зв'язки між концентрацією АБП та товщиною біоплівки *S. aureus*.

Примітки:

1. Ц (1) – дія цефтріаксону на бактеріальну культуру *S. aureus*.
2. Л (1) – дія левофлораксацину на бактеріальну культуру *S. aureus*.
3. АМ (1) – дія амікацину на бактеріальну культуру *S. aureus*.
4. Ц+Кл (1) – дія комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на бактеріальну культуру *S. aureus*.

Під дією цефтріаксону, левофлоксацину, амікацину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на суспензійну культуру *S. pneumoniae* отримано результати, наведені на рис. Г.2 (1-4).

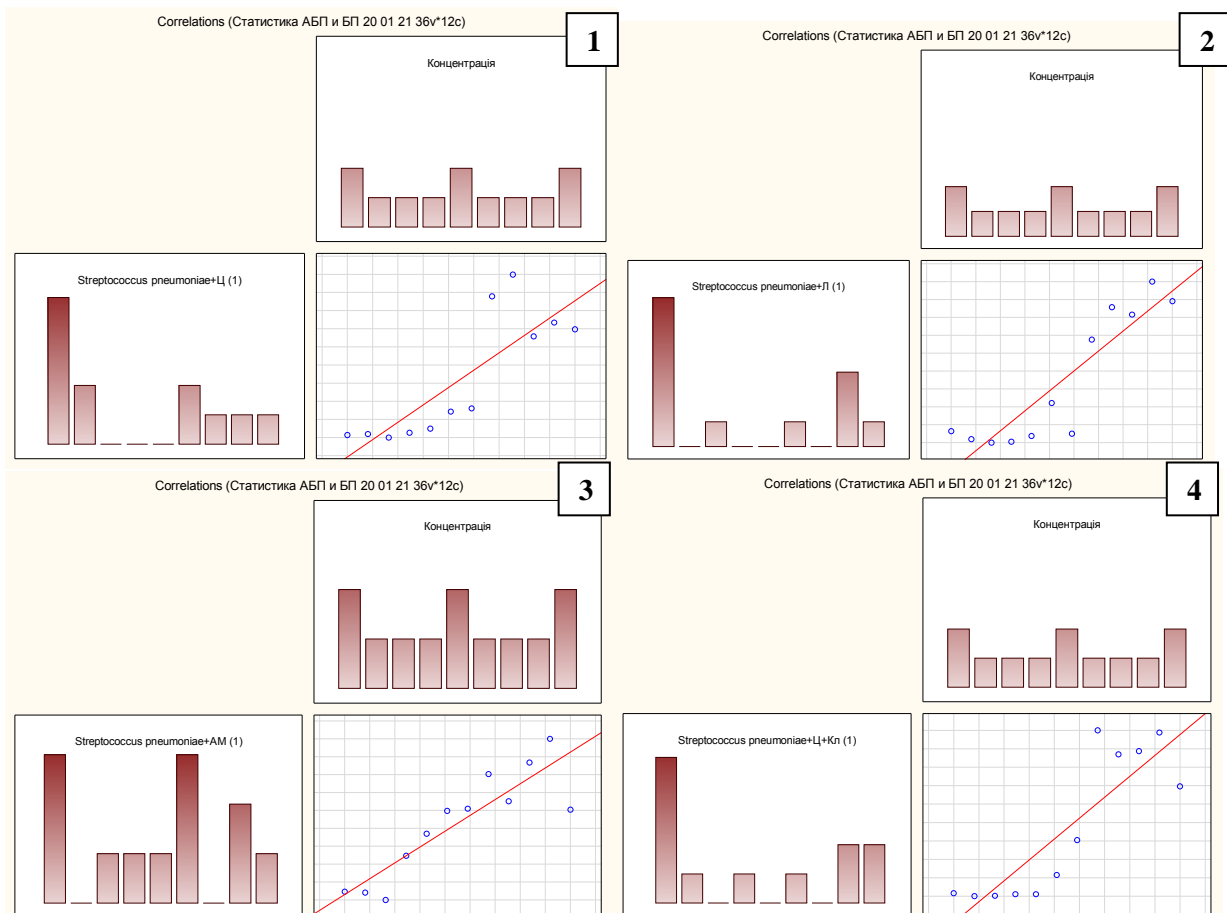


Рис. Г.2 Кореляційні зв'язки між концентрацією АБП та товщиною біоплівки *S. pneumoniae*.

Примітки:

1. Ц (1) – дія цефтріаксону на суспензійну культуру *S. pneumoniae*.
2. Л (1) – дія левофлоксацину на суспензійну культуру *S. pneumoniae*.
3. АМ (1) – дія амікацину на суспензійну культуру *S. pneumoniae*.
4. Ц+Кл (1) – дія комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на суспензійну культуру *S. pneumoniae*.

За дії цефтріаксону, левофлоксацину, амікацину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на бактеріальну культуру *K. pneumoniae* отримано результати, наведені на рис. Г.3 (1-4).

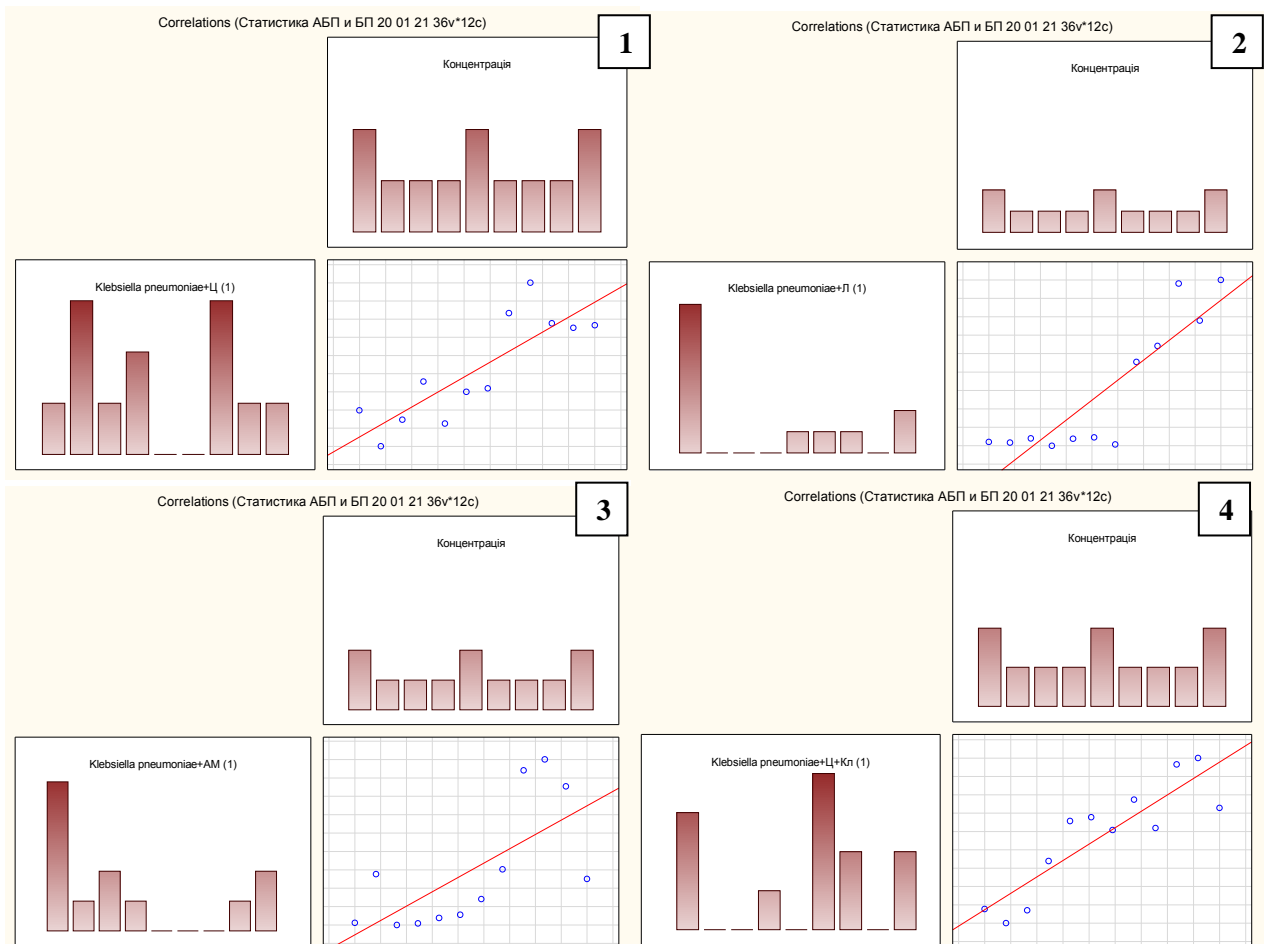


Рис. Г.3 Кореляційні зв'язки між концентрацією АБП та товщиною біоплівки *K. pneumoniae*.

Примітки:

1. Ц (1) – дія цефтріаксону на бактеріальну культуру *K. pneumoniae*.
2. Л (1) – дія левофлоксацину на бактеріальну культуру *K. pneumoniae*.
3. АМ (1) – дія амікацину на бактеріальну культуру *K. pneumoniae*.
4. Ц+Кл (1) – дія комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на бактеріальну культуру *K. pneumoniae*.

Наслідки дії цефтріаксону, левофлоксацину, амікацину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на бактеріальну культуру *P. aeruginosa* наведено на рис. Г.4 (1-4).

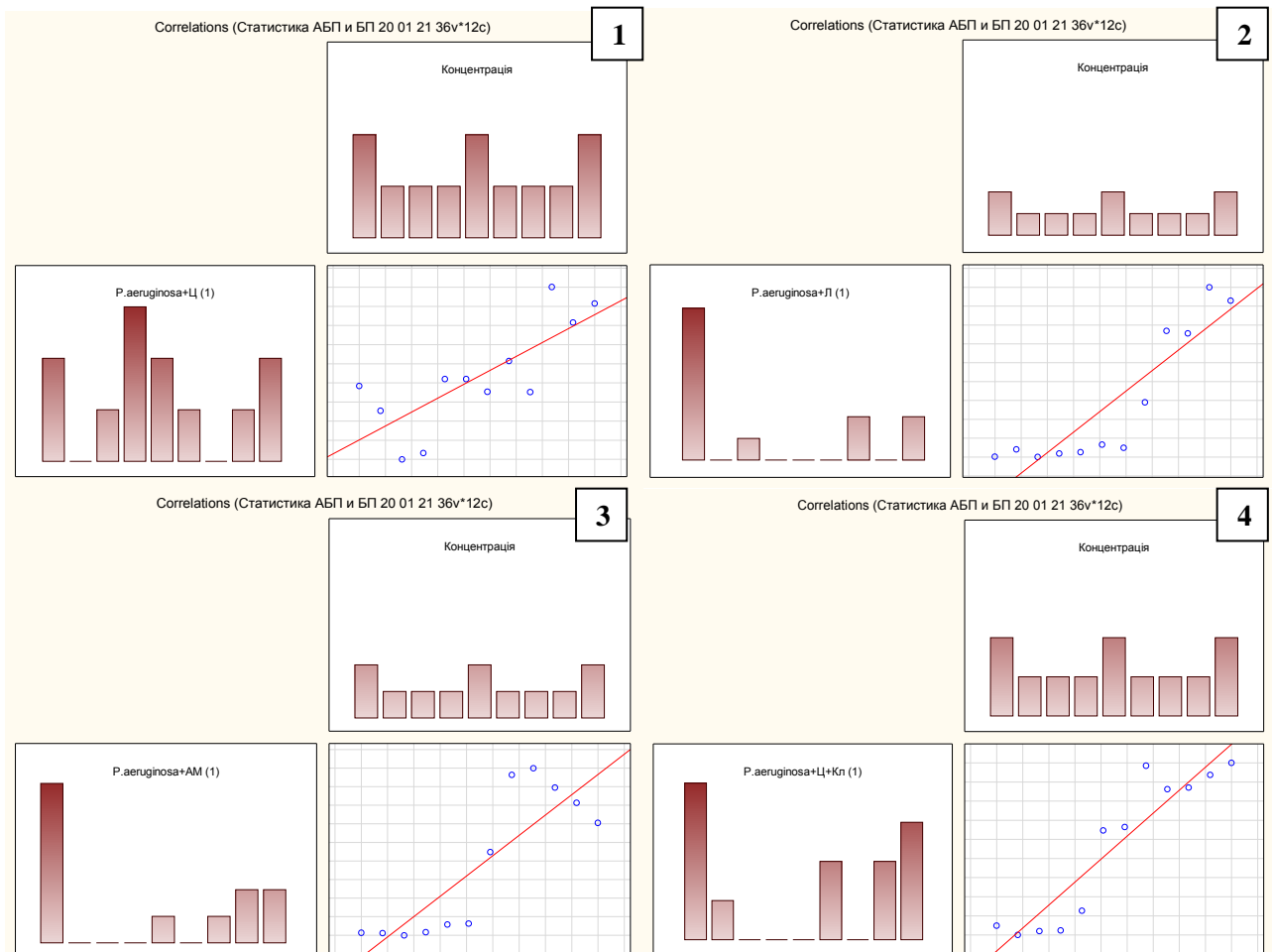


Рис. Г.4 Кореляційні зв'язки між концентрацією АБП та товщиною біоплівки *P. aeruginosa*.

Примітки:

1. Ц (1) – дія цефтріаксона на бактеріальну культуру *P. aeruginosa*.
2. Л (1) – дія левофлоксацину на бактеріальну культуру *P. aeruginosa*.
3. АМ (1) – дія амікацину на бактеріальну культуру *P. aeruginosa*.
4. Ц+Кл (1) – дія комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на бактеріальну культуру *P. aeruginosa*.

Дію цефтріаксону на сформовану первинну біоплівку *S. aureus* наведено на рис. Г.5.

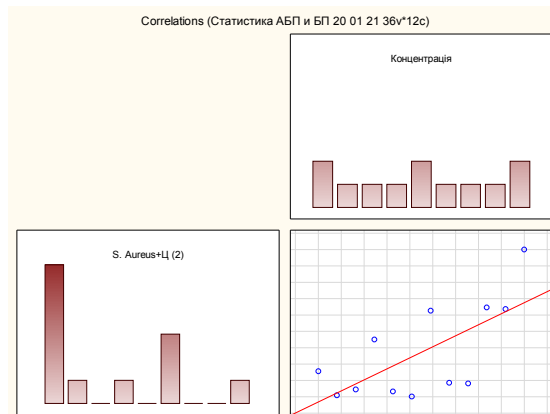


Рис. Г.5 Кореляційні зв'язки між концентрацією цефтріаксону та товщиною біоплівки *S. aureus*.

Примітка. Ц (2) – дія цефтріаксону на сформовану первинну біоплівку *S. aureus*.

Наслідки дії комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на здатність формувати первинну біоплівку *S. pneumoniae* наведено на рис. Г.6.

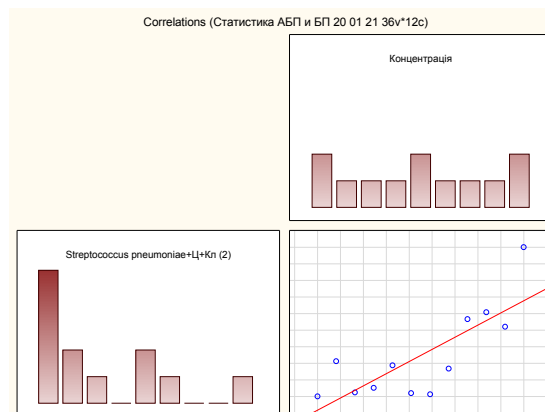


Рис. Г.6 Кореляційні зв'язки між концентрацією комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) та товщиною біоплівки *S. pneumoniae*.

Примітка. Ц+Кл (2) – дія комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae*.

При дії цефтріаксону, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на біоплівку *S. aureus* отримано результати, наведені на рис. Г.7.

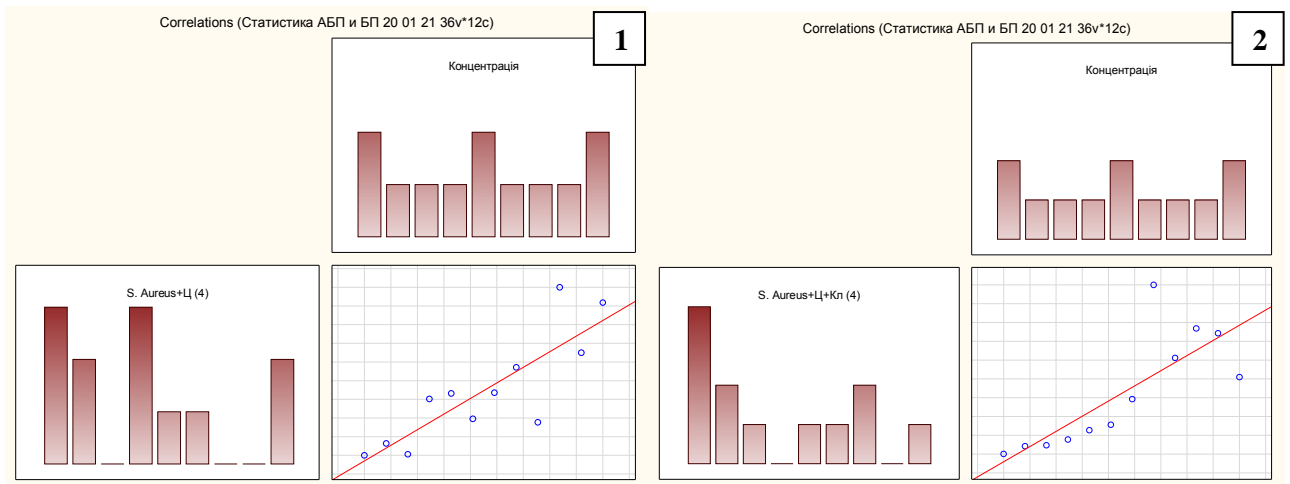


Рис. Г.7 Кореляційні зв'язки між концентрацією цефтріаксону та товщиною біоплівки *S. aureus*.

Примітки:

1. Ц (4) – дія цефтріаксону на первинну біоплівку *S. aureus* для виявлення здатності формувати вторинну біоплівку.
2. Ц+Кл (4) – дія комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на первинну біоплівку *S. aureus* для виявлення здатності формувати вторинну біоплівку.

Дію цефтріаксону й амікацину на біоплівку *S. pneumoniae* наведено на рис. Г.8 (1-2).

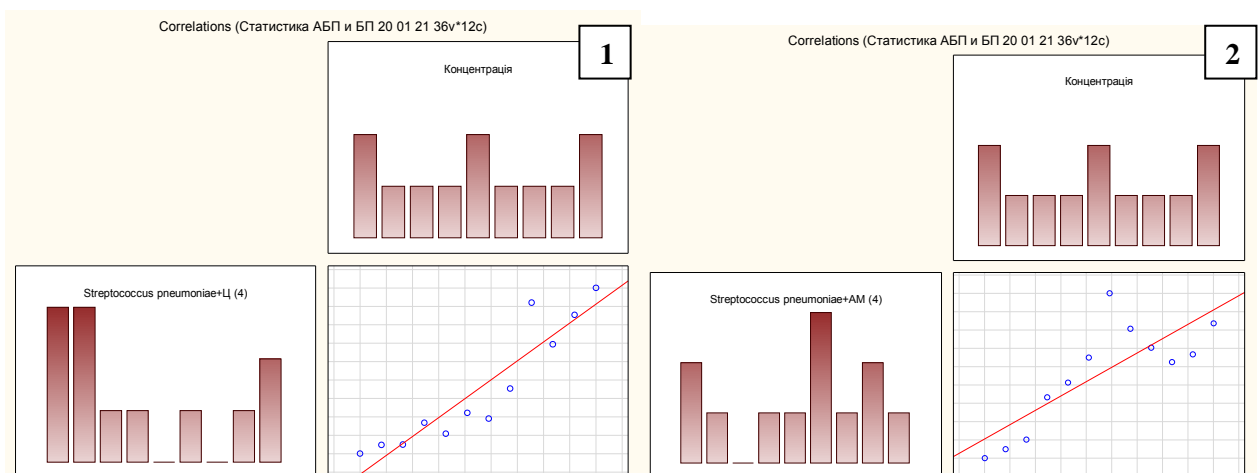


Рис. Г.8 Кореляційні зв'язки між концентрацією цефтріаксону, амікацину та товщиною біоплівки *S. pneumoniae*.

Примітки:

1. Ц (4) – дія цефтріаксону на первинну біоплівку *S. pneumoniae* для виявлення здатності формувати вторинну біоплівку.

2. Ц+Кл (4) – дія амікацину на первинну біоплівку *S. pneumoniae* для виявлення здатності формувати вторинну біоплівку.

Дію амікацину, кларитроміцину та комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на вторинну біоплівку *S. pneumoniae* наведено на рис. Г.9 (1-3).

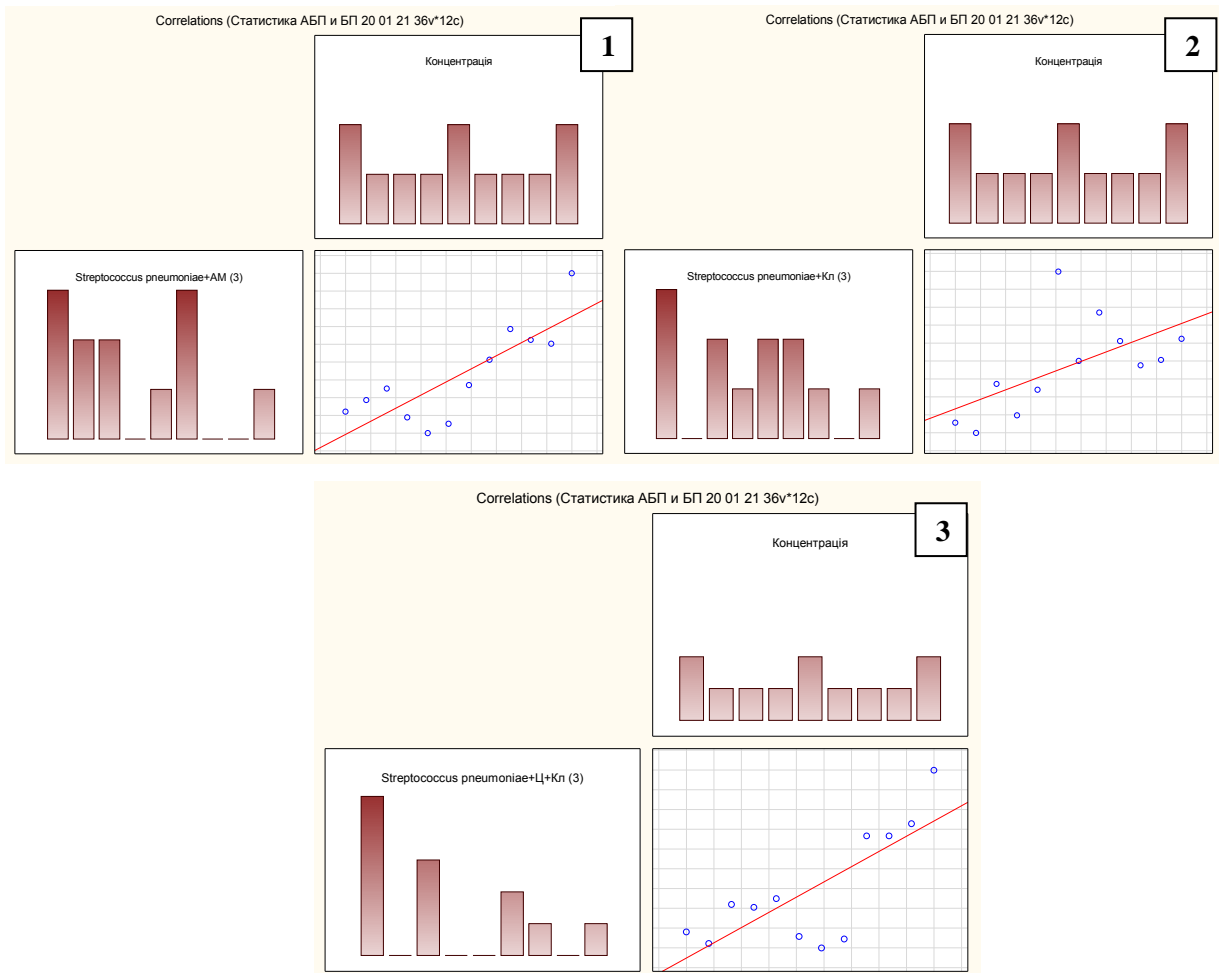


Рис. Г.9 Кореляційні зв'язки між концентрацією амікацину та товщиною біоплівки *S. pneumoniae*.

Примітки:

1. AM (3) – дія амікацину на вторинну біоплівку *S. pneumoniae*.

2. Кл (3) – дія кларитроміцину на вторинну біоплівку *S. pneumoniae*.

3. Ц+Кл (3) – дія комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на вторинну біоплівку *S. pneumoniae*.

На рис. Г.10 наведено результати дії левофлоксацину на вторинну біоплівку *K. pneumoniae*.

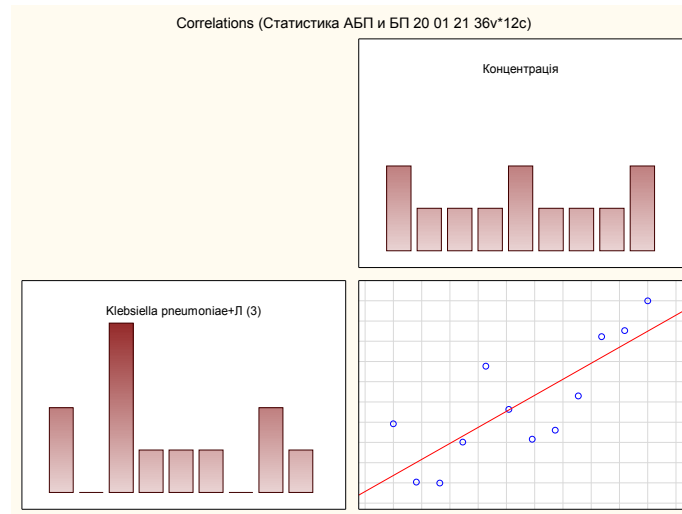


Рис. Г.10 Кореляційні зв'язки між концентрацією левофлоксацину та товщиною біоплівки *K. pneumoniae*.

Примітка. Л (3) – дія левофлоксацину на вторинну біоплівку *K. pneumoniae*.

Результати дії цефтріаксону та комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на вторинну біоплівку *S. aureus* для виявлення здатності формувати нову біоплівку наведено на рис. Г.11 (1-2).

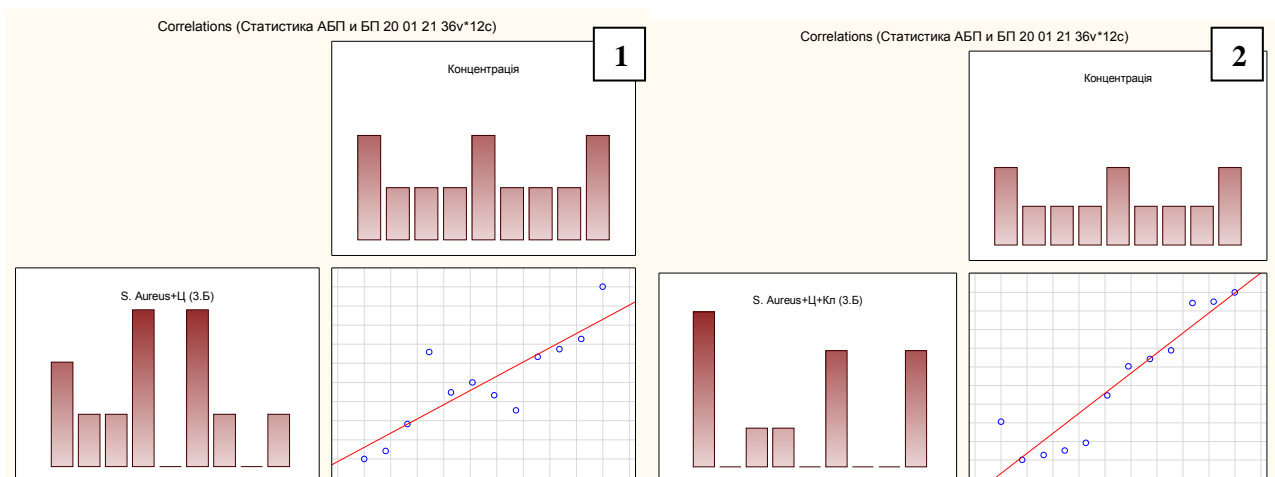


Рис. Г.11 Кореляційні зв'язки між концентрацією цефтріаксону, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) та товщиною біоплівки *S. aureus*.

Примітки:

1. Ц(3Б) – дія цефтріаксону на вторинну біоплівку *S. aureus* для визначення здатності формувати нову біоплівку.

2. Ц+Кл (ЗБ) – дія комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на вторинну біоплівку *S. aureus* для визначення здатності формувати нову біоплівку.

При дії левофлоксацину, амікацину, комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на біоплівку *S. pneumoniae* отримано результати, наведені на рис. Г.12 (1-3).

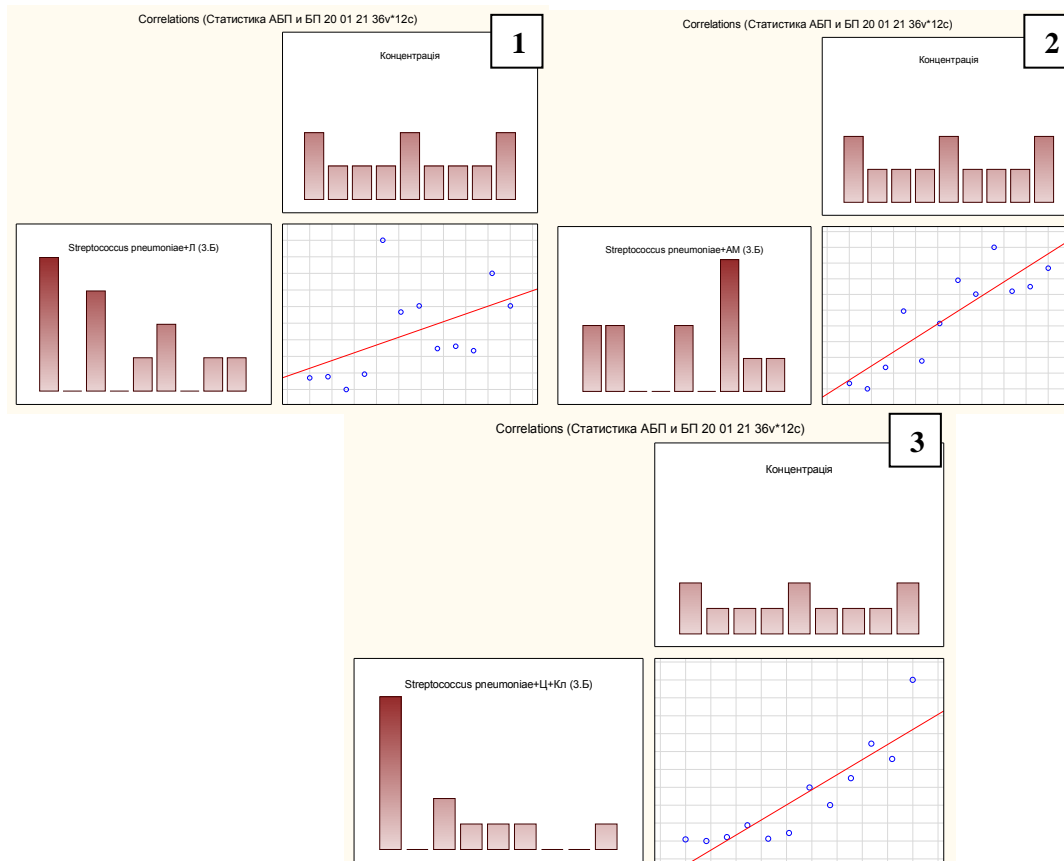


Рис. Г.12 Кореляційні зв'язки між концентрацією левофлоксацину та товщиною біоплівки *S. pneumoniae*.

Примітки:

1. Л (ЗБ) – дія левофлоксацину на вторинну біоплівку *S. pneumoniae* для визначення здатності формувати нову біоплівку.
2. АМ (ЗБ) – дія амікацину на вторинну біоплівку *S. pneumoniae* для визначення здатності формувати нову біоплівку.
3. Ц+Кл (ЗБ) – дія комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на вторинну біоплівку *S. pneumoniae* для визначення здатності формувати нову біоплівку.

Під дією левофлоксацину на біоплівку *K. pneumoniae* отримано результати, наведені на рис. Г.13 (1-2).

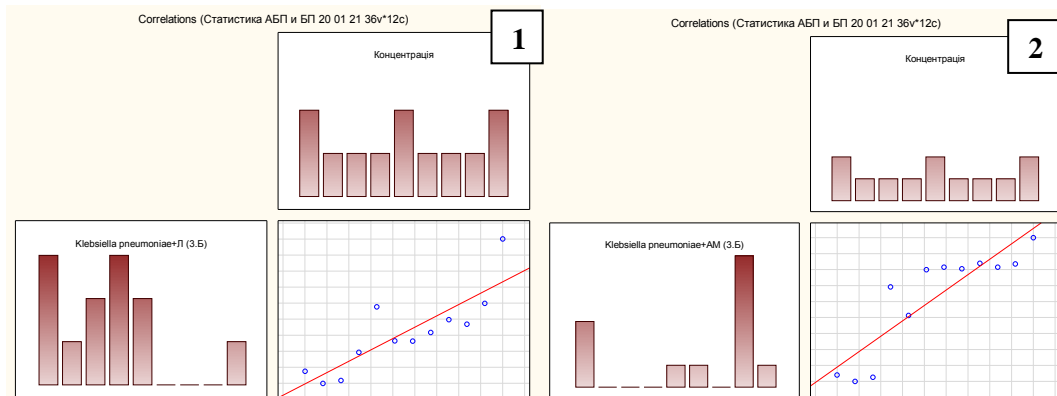


Рис. Г.13 Кореляційні зв'язки між концентрацією левофлоксацину, амікацину та товщиною біоплівки *K. pneumoniae*.

Примітки:

1. Л (ЗБ) – дія левофлоксацину на вторинну біоплівку *K. pneumoniae* для визначення здатності формувати нову біоплівку.
2. АМ (ЗБ) – дія амікацину на вторинну біоплівку *K. pneumoniae* для визначення здатності формувати нову біоплівку.

Дію комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на біоплівку *P. aeruginosa* наведено на рис. Г.14.

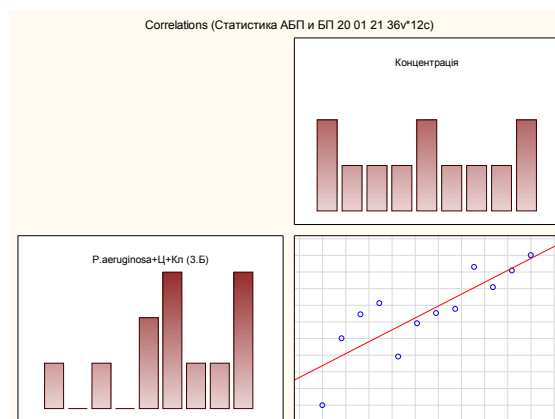
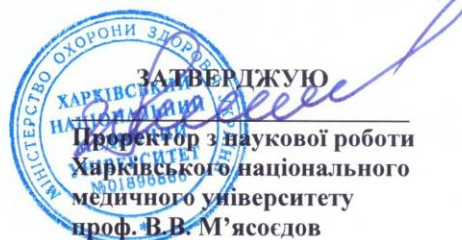


Рис. Г.14 Кореляційні зв'язки між концентрацією комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) та товщиною біоплівки *P. aeruginosa*.

Примітка. Ц+Кл (З.Б) – дія комбінації препаратів (цефтріаксон+кларитроміцин) на вторинну біоплівку *P. aeruginosa* для визначення здатності формувати нову біоплівку.



“ ” _____ 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Особливості мікробіологічних властивостей та антибіотикочутливості збудників захворювань органів дихання у дітей».
2. Ким і коли запропонований: Харківський національний медичний університет МОН України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П.Гриньова, здобувач – Ісаєва Ганна Олегівна, 2021 р.
3. Джерела інформації: наукові роботи кафедри у фахових виданнях України:
 - 3.1 Mishyna M., Gonchar M., Logvinova O., Isaieva H., Basiuk M. Distribution of the causative agents of respiratory tract infections in children. Inter Collegas.2020; 7(1): 39-45.
 - 3.2 Isaieva H, Mishyna M. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in children. ISIC, Kharkiv, 18-20 September, 2019
 - 3.3 Ісаєва Г.О., Мішина М.М. Питома вага мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання у дітей. Медицина третього тисячоліття: Матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів Харків, 20-22 січня 2020.
4. Де і коли впроваджено: кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету, завідувач кафедри д. мед. н., проф. Мішина М.М., березень 2021 р. – березень 2022 р.
5. Результати застосування методу в період з березня 2021 р. по березень 2022 р.: Впровадження у навчальний процес в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами, у наукову роботу кафедри.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): Поглиблення знань студентів, аспірантів про збудників захворювань органів дихання у дітей, особливості перебігу захворювань та методи антибактеріальної терапії.
7. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри мікробіології,
вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова
Харківського національного
медичного університету
д. мед. н., проф.

Мішина М.М.

20.01.2021
(дата)

(підпис)



ПРОВАДЖУЮ
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи Національного
 Фармацевтичного університету
 проф. Г.М. Владимирова

_____ 2020 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Особливості мікробіологічних властивостей та антибіотикочутливості збудників захворювань органів дихання у дітей».
2. Ким і коли запропонований: Харківський національний медичний університет МОН України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології ім.проф.Д.П.Гриньова, здобувач – Ісаєва Ганна Олегівна, 2020 р.
3. Джерела інформації: наукові роботи кафедри у фахових виданнях України:
 - 3.1 Mishyna M., Gonchar M., Logvinova O., Isaieva H., Basiuk M. Distribution of the causative agents of respiratory tract infections in children. Inter Collegas.2020; 7(1): 39-45.
 - 3.2 Isaieva H, Mishyna M. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in children. ISIC, Kharkiv, 18-20 September, 2019
 - 3.3 Ісаєва Г.О., Мішина М.М. Питома вага мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання у дітей. Медицина третього тисячоліття: Матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів Харків, 20-22 січня 2020.
4. Де і коли впроваджено: кафедри мікробіології, вірусології та імунології національного фармацевтичного університету, завідувач кафедри д. мед. н., проф. Філімонова Н.І., листопад 2020 р. – листопад 2021 р.
5. Результати застосування методу в період з листопада 2020 р. по листопад 2021 р.: Впровадження у навчальний процес в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами, у наукову роботу кафедри.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): Поглиблення знань студентів, аспірантів про збудників захворювань органів дихання у дітей, особливості перебігу захворювань та методи антибактеріальної терапії.
7. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри мікробіології,
 вірусології та імунології
 національного
 фармацевтичного університету
 заслужений професор НФаУ
 д. мед. н., проф.

21. 10. 2020

(дата)

Філімонова Н.І.

_____ (підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 проректор з наукової роботи
 Харківського національного
 університету імені В.Н. Каразіна
 к. хім. н., доцент
 Антон ПАЙТЕЛЕЙМОНОВ

« 10 » 2020 р.



АКТ
 про впровадження у навчальний процес
 матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції: «Особливості мікробіологічних властивостей та антибіотикочутливості збудників захворювань органів дихання у дітей».
2. Ким і коли запропонований: Харківський національний медичний університет МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова, здобувач – Ісаєва Ганна Олегівна, 2020 р.
3. Джерела інформації: наукові роботи кафедри у фахових виданнях України:
 - 3.1 Mishyna M., Gonchar M., Logvinova O., Isaieva H., Basiuk M. Distribution of the causative agents of respiratory tract infections in children. Inter Collegas.2020; 7(1): 39-45.
 - 3.2 Isaieva H, Mishyna M. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in children. ISIC, Kharkiv, 18-20 September, 2019
 - 3.3 Ісаєва Г.О., Мішина М.М. Питома вага мікроорганізмів, збудників захворювань органів дихання у дітей. Медицина третього тисячоліття: Матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів Харків, 20-22 січня 2020.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
5. Термін впровадження: листопад 2020 р. – листопад 2021 р.
6. Форма впровадження: впровадження в педагогічний на кафедрі загальної та клінічної імунології та алергології
7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): поглиблення знань студентів, аспірантів про збудників захворювань органів дихання у дітей, особливості перебігу захворювань та методи антибактеріальної терапії.
8. Зауваження, додатки – відсутні.

« 10 » 10 2020

к. б.н., доцент кафедри загальної та клінічної імунології та алергології
 Світлана МАЛАНЧУК

Завідувач кафедри загальної та клінічної імунології та алергології
 медичного факультету, д. мед. н., професор

Тетяна ЛЯДОВА

Декан медичного факультету

Ігор БЕЛОЗЬОРОВ