

**В. Б. Давиденко, Ю. В. Пащенко, М. М. Мішина,
С. Ю. Штикер, Н. В. Рой**

**Шляхи подолання
лікарської стійкості мікробів
при гнійно-септичних захворюваннях
у дітей**

Харків – 2018

УДК 616.94-002.3-053.2:615.015.8

Рекомендовано до видання

Рецензенти:

Бойко В. В. – доктор медичних наук, професор, член-кор. НАМНУ, директор Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМНУ.

Горбатюк О. М. – доктор медичних наук, професор кафедри дитячої хірургії НМАПО ім. П.Л. Шупика м. Київ.

Авторський колектив:

В. Б. Давиденко, Ю. В. Пащенко, М. М. Мішина, С. Ю. Штикер, Н. В. Рой

Шляхи подолання лікарської стійкості мікробів при гнійно-септичних захворюваннях у дітей / В. Б. Давиденко, Ю. В. Пащенко, М. М. Мішина [та ін.].
– Харків, 2018. – 164 с., 64 іл.

ISBN_____

В монографії, яка підготовлена фахівцями кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології та кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова Харківського національного медичного університету, представлено матеріал багатолітніх наукових досліджень, присвячених покращенню результатів лікування гнійно-септичних захворювань у дітей.

Авторами досліджені причини незадовільних результатів лікування, вивчені в експериментах і впроваджені в лікувальну практику такі прогресивні методи лікування, як гіпотермія, способи адресного спрямування і накопичення протимікробних засобів в осередку запалення, озонотерапія та ультразвукова санація, вивчені особливості циркадних ритмів патогенних мікробів і вперше запропонована оригінальна гнучка схема протимікробної терапії.

Монографія розрахована на широке коло лікарів, в першу чергу, хірургічних спеціальностей.

УДК 616.94-002.3-053.2:615.015.8

ISBN_____

© Давиденко В. Б., Пащенко Ю. В., Мішина М. М.,
Штикер С. Ю., Рой Н. В., 2018

ЗМІСТ

1. Вступ	5
2. Огляд літератури	9
3. Етіологічна структура та чутливість до антибіотиків збудників гнійно-запальних захворювань у дітей	15
4. Адресне спрямування та накопичення протимікробних засобів в осередку запалення	32
5. Біоплівкоутворення та методи впливу на нього	66
6. Сучасна стратегія лікування гострих деструктивних пневмоній у дітей ...	88
7. Гіпотермія та магнітотерапія в лікуванні гнійних перитонітів у дітей	111
8. Особливості добової динаміки біологічних властивостей збудників гнійно-запальних процесів	115
9. Висновки	128
10. Список літератури	135

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АОЗ	– антиоксидантний захист
БП	– біоплівки
ГДП	– гострі деструктивні пневмонії
ГЗП	– гнійно-запальні процеси
ДДФ	– діадинамофорез
ДК	– дієнові кон'югати
ІАІ	– інтраабдомінальні інфекції
ІАМ	– індекс адгезивності мікроорганізмів
КА	– коефіцієнт адгезії
КУО	– колонієутворюючі одиниці
МДА	– малоновий діальдегід
МПК	– мінімальна пригнічуюча концентрація
ОФР	– озонований фізіологічний розчин
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
ПП	– післяопераційний перитоніт
СЗВ	– системна запальна відповідь
СПА	– середній показник адгезії
УЗ	– ультразвук
ЧП	– черевна порожнина
CD3	– Т-лімфоцити
CD4	– Т-лімфоцити
CD45RA	– β -лімфоцити
CD8	– Т-лімфоцити
ED1	– моноцити
GSH	– відновлений глутатіон
IgA	– імуноглобулін А
IgM	– імуноглобулін М
IL-1 β	– інтерлейкін-1 β
IL-2RL	– інтерлейкін-2RL
IL-4	– інтерлейкін-4
IL-6	– інтерлейкін-6
IL-8	– інтерлейкін-8
TNF- α	– інтерлейкін

ВСТУП

Гнійно-запальні захворювання у дітей належать до найпоширеніших у повсякденній хірургічній практиці, супроводжуються великим числом несприятливих наслідків через низьку ефективність традиційної антибактеріальної терапії, підвищення алергізації населення і наявність побічних ефектів при використанні традиційних схем лікування [89, 156].

Антибіотикотерапія є важливим і необхідним компонентом лікування в хірургічній практиці. Сучасна раціональна антибіотикотерапія базується на принципі «необхідності і достатності»: «необхідності» підведення антибіотиків у місце найбільшого скупчення й поширення інфекції та «достатності» використання мінімальних доз препаратів, здатних надавати лікувальний вплив [78,162].

Однак відомо, що багато антибіотиків неефективні при внутрішньоклітинних інфекціях, головним чином, через їхню низьку спроможність проникати в клітину, слабкого утримання всередині макрофагів, зниження їхньої активності у внутрішньоклітинному середовищі [88]. Ряд антибіотиків характеризується низьким хіміотерапевтичним індексом, пов'язаним із незначною різницею між їхньою токсичною дією й ефективною дозою. Ці й інші групи антибіотиків виявляють виразну побічну дію, у тому числі пов'язану з індивідуальними алергічними реакціями організму. Особливо важливо те, що при традиційному застосуванні антибіотиків, як правило, відсутня вибірність дії у відношенні визначених органів і тканин, що називається «спрямованим транспортом» до ураженого органу препаратів і антибіотиків різних груп при інтраабдомінальних і септичних інфекціях [79, 223].

Не менш тривожний стан визиває проблема ентерококової інфекції в Україні. На їхню частку припадає до 11 % і більше від загальної кількості внутрішньолікарняних інфекцій. Враховуючи усе вище зазначене та зниження імунологічної реактивності людства в цілому, лікування хворих на ентерококову інфекцію ускладнене полірезистентністю збудника до більшості

антибактеріальних засобів [16, 158]. Однак до їх застосування потрібен диференційований підхід у залежності від механізму дії. Тому це визначає актуальність проведення ідентифікації та визначення чутливості до антибіотиків штамів ентерококів за допомогою нових сучасних методів дослідження.

Більшість захворювань дитячого віку асоціюється з гнійно-запальними ускладненнями, які значно погіршують перебіг патологічного процесу та негативно впливають на результати лікування по окремим нозологічним одиницям [77, 150].

Стрептококові інфекції продовжують залишатися у числі найбільш гострих проблем охорони здоров'я України. Це визначається широким розповсюдженням збудника та нанесенням ним соціально-економічних збитків. Домінуюче значення у патології людини мають стрептококи групи А. Цей збудник відрізняється політропністю до різних тканин організму. Усі суперантигени стрептококу можуть взаємодіяти з головним комплексом гістосумісності II класу, за рахунок експресії на поверхню антигенпрезентуючих клітин та варіабельні ділянки β -ланцюга Т-лімфоцитів [14, 15].

Актуальність проблеми обумовлена зростанням частоти і важкості гнійно-септичних захворювань, етіологічною причиною яких є піогенні стрептококи. В Україні ця проблема має високу питому вагу за рахунок підвищення рівня летальності, який при таких тяжких і генералізованих формах хірургічної інфекції, як поширений перитоніт і сепсис, варіює від 30 до 70 %. У теперішній час навіть у країнах з високим рівнем медичної і соціальної допомоги населенню середній рівень летальності при сепсисі складає 35 %, а у пацієнтів з септичним шоком сягає 60 – 70 % [19, 82, 216].

Центральну роль в елімінації збудників відіграє Т-клітинна ланка імунітету, а основними молекулами, що координують дію імунних клітин, є цитокіни, які й визначають ефективність імунної відповіді та перебіг запального процесу в організмі. Значення факторів гуморального і клітинного імунітету, роль цитокінів у патогенезі стрептококового сепсису вивчені ще недостатньо. Відомо, що захисна роль прозапальних цитокінів проявляється тоді, коли ці медіатори

працюють локально, в осередку запалення, однак їхня системна продукція не означає високої ефективності протиінфекційного імунітету. Всупереч цьому, надлишкова та генералізована продукція прозапальних цитокінів приводить до розвитку бактеріально-токсичного шоку й органних дисфункцій, що і стає причиною летального наслідку на ранніх етапах септичного процесу [75, 226].

У той самий час недостатньо освітленими у літературі залишаються питання посилення антибактеріальної дії комбінацій протимікробних і поліферментних препаратів залежно як від виду антибактеріального препарату, так і від виду мікроорганізму, а також порівняльна ефективність застосування поліферментних препаратів і антибіотиків різних груп при інтраабдомінальних і септичних інфекціях [19, 76].

У сучасній мікробіології відмічається поступовий перехід від класичного уявлення про мікроорганізми як про одноклітинні форми життя, до уявлення про них як про соціальні істоти, що формують багатоклітинні асоціації. Дійсно, більшість бактерій існують у природних екосистемах не як повільно плаваючі планктонні клітини, а у вигляді специфічно організованих й прикріплених до субстратів біоплівкок, у яких бактеріальні клітини з'єднані складним міжклітинним зв'язком, що здійснює експресію генів у різних частках біоплівкок, у результаті чого популяцію бактерій у біоплівці можливо розглядати як функціональний аналог багатоклітинного організму [102, 169].

Актуальність теми обумовлюється й тим, що особливу погрозу макроорганізму представляють змішані біоплівки. Такий спосіб існування мікроорганізмів утворює великі проблеми в медичній практиці у зв'язку з тим, що у складі біоплівкок мікроорганізми у 50 – 500 разів і більше стійкі до дії дезінфікуючих речовин, антибактеріальних препаратів, бактеріофагів, антитіл і фагоцитів. Тому основною перешкодою ефективному лікуванню інфекційних захворювань є стійкість мікроорганізмів до лікарських препаратів: множинна лікарська стійкість, опосередкована транспортуванням ліків з клітин, стійкість, опосередкована взаємодією мікробів усередині їхньої спілки та стійкість, що пов'язана з відсутністю реакцій бактерій на сигнал до загибелі з боку

макроорганізму: персистенція мікроорганізмів, що обумовлена створенням біоплівки [81, 215, 230].

Усе вище означене спонукає до наукових досліджень, спрямованих на підвищення ефективності протимікробного лікування гнійно-септичних захворювань у дітей.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, гнійно-запальні процеси (ГЗП) залишаються однією з найбільш складних загальномедичних проблем [144, 227]. Її актуальність зумовлена незадовільними результатами лікування гнійно-запальних захворювань у дітей, стабільністю рівнів ускладнень, що погіршує якість життя, веде до інвалідності дітей та навіть летальних випадків [235]. На тлі розробки сучасних препаратів і впровадження новітніх технологій для боротьби з патогенними мікроорганізмами проблема кардинально не вирішується. Одночасно з впровадженням потужних антибіотиків нових поколінь спостерігається розповсюдження полірезистентних штамів патогенних мікроорганізмів [157, 219]. Безумовно, можливості для вдосконалення лікування гнійно-запальних процесів ще не повністю реалізовані, обумовлюючи доцільність продовження та поглиблення досліджень у даному напрямку [90, 96, 112, 210, 230].

Нещодавно дослідниками була запропонована нова концепція боротьби з бактеріями як із соціумом, що має засоби як індивідуального, так і колективного захисту. Головною метою багатьох сучасних досліджень став пошук ефективних шляхів впливу на чинників інфекційних захворювань, руйнування біоплівки (БП) мікроорганізмів та здатність впливати на формування їх в організмі.

Було встановлено, що концепція формування біоплівки стосується інфекційних уражень більшості органів і практично всіх штучних імплантів [169, 215]. Мікроорганізми утворюють навколо себе захисну плівку й успішно охороняють себе від дезінфектантів й антибіотичних засобів, нечутливі до антитіл і фагоцитів, шляхом хибного сигналу паралізують імунну систему людини [21, 102].

Фахівцями різних країн проведено дослідження з приводу вивчення формування біоплівки мікроорганізмів та впливу на них екзогенних протеолітичних ферментів. Зареєстровано зниження виживання бактерій у біоплівках у присутності антибіотиків й ферментів, узятих у концентраціях, при

яких вони окремо не змінювали кількість колонієутворюючих одиниць в угрупованні [102, 208, 228].

Відомо про здатність формування біоплівок мікроорганізмами на пластичному матеріалі та склі і доведено, що бактерії формують біоплівки на різноманітних матеріалах [8, 111]. Показано, що біоплівки ліпше утворюються у безсольовому середовищі. Фахівцями не знайдено суттєвих відмінностей у здатності до формування біоплівки мікроорганізмами, та ці дослідження ще тривають [69, 96, 108, 112]. До 80 % ізолятів здатні формувати біоплівки та колонізувати поверхні органів і тканин й викликати госпітальну інфекцію. Біоплівки утворюється також на медичних приладах та обладнанні [29, 90, 160].

Перспективним напрямком є використання інгібіторів QS-систем мікроорганізмів й утворення біоплівки, тобто створення нового покоління антибактеріальних засобів, що здобуло назву «антипатогенна терапія» або нова біологічна терапія «терапія біологічної відповіді», а також комплексне використання блокаторів біоплівки й антибактеріальних засобів із застосуванням впливу еферентних факторів [9, 81, 210, 211, 231].

Для сучасного етапу розвитку мікробіології характерними є дослідження біологічних властивостей мікроорганізмів з виявленням закономірностей їхніх коливань протягом доби [126, 170, 177, 179]. Дотепер відомо, що життєдіяльність організмів, обмін речовин, енергії та інформації в живих системах підкоряється закону біологічної структурно-функціональної тимчасової дискретності [175, 176, 184, 187, 188]. Однак результати досліджень ритмічних процесів у бактерій залишаються одиничними, несистематизованими, суперечливими і вимагають більш ретельного вивчення.

Вивчення біоритмічних властивостей мікроорганізмів відкриває нові можливості у вирішенні ряду медичних проблем – механізмів адаптації, чутливості до лікарських засобів, діагностики, лікування, профілактики гнійно-запальних захворювань людини [1, 127, 129, 147, 184]. Недостатня ефективність терапії гнійно-запальних процесів у певній мірі пояснюється наявністю динамічних механізмів захисту від фізико-біологічних факторів [10, 11, 120, 187].

Одним з таких механізмів є проліферативна активність бактерій з продукцією факторів патогенності. Але відомості про ритмічні коливання цих процесів життєдіяльності у прокаріотів поодинокі, суперечливі та не систематизовані [171, 172].

Аналіз літератури показав, що в Україні спеціальних досліджень щодо застосування хіміотерапевтичних препаратів, залежно від морфології й біоритмів ізолятів, як шляху покращення наслідків лікування різних гнійно-запальних захворювань, недостатньо [81, 90]. Потребують подальшої розробки методики використання фізико-біологічних факторів при конкретних нозологічних формах [1, 147, 175].

Науковці в усьому світі проводять дослідження щодо пошуку засобів, які зможуть блокувати формування БП збудниками гнійно-запальних процесів та попереджувати формування вторинних БП. Особливого значення надають впливу ультразвукового випромінювання, чия руйнуюча дія на біоплівки останнім часом вивчають *in vitro* [130]. Встановлено, що ефект впливу ультразвуку (УЗ) на біомакромолекули (нуклеопротейди, нуклеїнові кислоти, ліпопротейди та інші) полягає в процесі їхньої деградації, що викликає пригнічення біокаталітичної активності [4, 6, 117, 161, 181, 186]. Дані процеси супроводжуються зниженням в'язкості розчинів цих речовин. Виявлено позитивні результати дезінфекції води за допомогою УЗ коливань: протягом 5 хвилин вдається досягти повної стерилізації води без застосування будь-яких хімічних реагентів. З'ясовано, що при дії ультразвуку підвищується чутливість мікроорганізмів до дезінфікуючих речовин та антибіотиків [27, 62, 72, 182]. Це обумовлено зміною макромолекулярних структур, що входять до складу клітинних мембран. Ультразвук високої інтенсивності чинить руйнівну дію на віруси тютюнової мозаїки, енцефаліту, висипнотифозні, грипу. Найбільшу стійкість до впливу ультразвуку виявляють різні штами туберкульозних паличок. Стерилізуюча дія ультразвуку на мікроорганізми виявляється на частотах 20 кГц і вище, при інтенсивності більше 0,5 Вт/см² у кавітаційному режимі опромінення [181, 182, 189].

Більшість дослідників стверджують, що УЗ впливає на організм за рахунок механічної, теплової та рефлекторної дії. При розповсюдженні ультразвукових хвиль виникають фази стиснення та розрідження зі створенням бульбашків, в яких створюється високий тиск. В момент зникнення бульбашків виникає інтенсивний гідравлічний удар, що має велику руйнівну силу. Окрім цього, дія ультразвуку пов'язана з процесами окислення [4, 6, 143].

Ультразвук посилює в тканинах проникність клітинних мембран та дифузні процеси, змінює концентрацію іонів водню в тканинах, викликає розщеплення високомолекулярних з'єднань, впливає на обмін речовин. У рідинному середовищі він викликає процеси кавітації [4, 72, 186].

Ультразвук сприяє зменшенню набряків, підвищенню ензиматичної активності лізосомальних ферментів клітин, що позитивно сприяє очищенню запального осередку від клітинного детриту та патогенної мікрофлори [6, 73, 118, 164, 182].

Місцеве розширення судин мікроциркуляторного русла під дією ультразвуку сприяє збільшенню об'ємного кровотока в слабоваскуляризованих тканинах у 2 – 3 рази, підвищенню ступеня їхньої оксигенації та інтенсивності метаболізму. Це суттєво впливає на швидкість репаративної регенерації в осередку запалення [62, 65, 164].

УЗ коливання руйнують клітинні оболонки мікроорганізмів. Механізм бактерицидної дії ультразвуку пояснюється двома теоріями: кавітаційно-механічною та кавітаційно-електрохімічною [24].

Згідно першої теорії ультразвукові хвилі, розповсюджуючись в пружному середовищі, викликають послідовні стиснення та розрідження. У клітинах створюється високий тиск, який досягає десятків і сотень МПа. Це призводить до механічних розривів цитоплазматичних структур і загибелі мікробних клітин. Відомо також, що механічна дія ультразвуку веде до роздрібнення та диспергування часток. УЗ посилює дифузію розчинників у біологічні тканини [117].

Кавітаційно-електрохімічна теорія пояснює бактерицидну дію шляхом створення кавітаційних бульбашок, розрив яких супроводжується різким підвищенням температури і виникненням кавітаційної порожнини електричного поля високої напруги. При цьому відбувається розщеплення парів рідини на водень та гідроксильну групу, внаслідок чого виникає коагуляція білків. Це й обумовлює загибель мікробних клітин [117, 181, 182].

Ультразвукова кавітація має бактерицидну дію як на аеробну, так і на анаеробну флору. Стерилізуючий ефект при обробці водного розчину кишкової палички, попередньо «озвученої» ультразвуком, був досягнутий при значно нижчих концентраціях дезінфікуючих речовин. Це обумовлено «розхитуванням» макромолекул оболонок мікроорганізмів та порушенням проникності клітинних мембран [113].

Крім цього, під дією УЗ в «озвучених» порожнинах створюється «депо» лікарських засобів, що підвищує чутливість мікрофлори до антибіотиків та антисептиків. Поряд з цим, при УЗ кавітації має місце механічне очищення гнійних порожнин, гідродинамічний масаж оточуючих тканин, покращення процесів мікроциркуляції, підвищення активності клітинного імунітету [24, 62, 73, 118, 189]. Швидкість транспортування та концентрація лікарських засобів в осередку запалення часто лімітується не тільки порушеннями кровообігу, а й зниженням проникності клітинних мембран в осередку запалення. УЗ підвищує проникність мембран, збільшує об'єм лікарського засобу та сприяє підвищенню його концентрації в одиниці об'єму опромінюваної тканини [4, 27, 68, 72, 113, 181, 186].

Немедикаментозні методи лікування гнійно-запальних процесів є не тільки альтернативними лікарським, але в деяких випадках мають значні переваги як методи функціональної регулюючої терапії [86, 113]. Ефективним, легко відновлювальним й недорогим методом детоксикації й імунокорекції, що підвищує ефективність протимікробної терапії, є метод озонотерапії. Доведено, що озоновані розчини у високих концентраціях діють антибактеріально, а у низьких – підвищують молекулярну біоенергетику крові, активують ферменти,

поліпшують окислювально-відновлювальний потенціал й обмінні процеси [91, 103, 232].

Отже, біологічні та терапевтичні ефекти ультразвуку й озону мають перспективу ефективного впливу на біологічні плівки патогенної мікрофлори при ГЗП у дітей.

Таким чином, усе зростаюча лікарська стійкість патогенних мікробів і пов'язана з цим низька ефективність протимікробного лікування гнійно-септичних захворювань у дітей є основою подальших наукових досліджень з метою удосконалення методів лікування.

ЕТИОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ТА ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ ЗБУДНИКІВ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

Досліджено і проаналізовано 240 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, які були ідентифіковані як *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus viridans*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*. Нами була вивчена чутливість виділених мікроорганізмів до цефазоліну, цефокситину, цефуроксиму, цефтриаксону, цефоперазону, цефепіму, амоксициліну, оксациліну, кліндаміцину, еритроміцину, азитроміцину, доксицикліну, амікацину, ванкоміцину, ципрофлоксацину, хлорамфеніколу, імipенему.

Експериментальні дослідження були виконані на базі проблемної лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології ХНМУ.

Бактеріологічне дослідження складу мікрофлори показало, що мікрофлора відрізняється різноманітністю і у 85 % хворих представлена асоціаціями грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, які у більшості випадків склалися із 2 – 4 мікроорганізмів. При цьому, частіше за все виділялися асоціації грампозитивної мікрофлори з грамнегативною (67,9 % асоціацій). Асоціації грампозитивної флори виділялися у 32,1 % випадків. Склад виділеної мікрофлори наведений в таблиці 1.

Однаково часто до складу мікробних асоціацій входили грампозитивні коки – стафілококи, ентерококи та представники родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *E. aerogenes*). Бета-гемолітичний стрептокок, синьогнійна паличка, клебсієла і протеї виділялися рідше. Частіше за все виділялися асоціації стафілококів і стрептококів з ентерококами, кишковою паличкою та ентеробактером (табл. 2).

Таблиця 1

Склад мікрофлори (асоціації)

Мікроорганізми	Частота виділення	
	Абсолютна кількість	%
Монокультура	14	15
Асоціації	81	85
Грампозитивні бактерії	26	32,1
Грампозитивні бактерії + грамнегативні бактерії	55	67,9
Двокомпонентні	19	23,4
Трикомпонентні	56	69,1
Чотирикомпонентні	6	7,4

Таблиця 2

Якісний та кількісний склад асоціацій

Вид бактерій	Частота асоціацій				
	<i>St. aureus</i>	<i>St. epidermidis</i>	<i>Str. pyogenes</i>	<i>Str. viridans</i>	<i>E. faecalis</i>
<i>St. aureus</i>	-	6	3	6	16
<i>St. epidermidis</i>	6	-	2	6	6
<i>Str. pyogenes</i>	3	2	-	3	2
<i>Str. viridans</i>	6	6	3	-	5
<i>E. faecalis</i>	16	6	2	5	-
<i>E. faecium</i>	8	7	2	7	7
<i>E. coli</i>	8	1	6	1	4
<i>P. aeruginosa</i>	4	2	1	3	4
<i>K. pneumoniae</i>	0	4	1	1	5
<i>P. mirabilis</i>	1	2	1	0	2
<i>P. vulgaris</i>	0	0	0	1	0
<i>E. aerogenes</i>	11	5	3	6	10
<i>E. cloacae</i>	1	3	1	1	3

Частота висівання із гнійного осередку кожного виду мікроорганізму наведена в табл. 3. Було виділено 168 штамів (70 %) грампозитивних бактерій (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecium*) і 72 штама (30 %) грамнегативних (*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*).

Таблиця 3

Питома вага окремих представників мікрофлори

Вид бактерій	Абсолютна кількість штамів	Процент від числа виділених штамів
Грампозитивні бактерії		
<i>St. aureus</i>	44	18,33
<i>E. faecalis</i>	41	17,08
<i>St. epidermidis</i>	26	10,83
<i>E. faecium</i>	22	9,17
<i>Str. viridans</i>	22	9,17
<i>Str. pyogenes</i>	13	5,42
Всього	168	70
Грамнегативні бактерії		
<i>E. aerogenes</i>	27	11,25
<i>E. coli</i>	13	05,42
<i>P. aeruginosa</i>	10	4,17
<i>K. pneumoniae</i>	10	4,17
<i>E. cloacae</i>	7	2,92
<i>P. mirabilis</i>	4	1,67
<i>P. vulgaris</i>	1	0,42
Всього	72	30

Провідна роль в етіології гнійно-некротичних інфекцій належала *St. aureus* (18,33 %) та *E. faecalis* (17,08 %). Другими за значущістю були *E. aerogenes* (11,25 %) та *St. epidermidis* (10,83 %). Питома вага *Str. pyogenes*, *P. aeruginosa*, *E. coli* та *K. pneumoniae* була в межах 4 – 5 %. *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* представляли складову частину асоціації мікрофлори гнійного осередку, зустрічаючись з частотою 2,92, 1,67 та 0,42 % відповідно.

За даними різних авторів, *St. aureus* залишається одним із провідних збудників гнійно-некротичних інфекцій, лікування яких ускладнюється значним ростом резистентності стафілокока до макролідів, тетрациклінів, хлорамфеніколу, бета-лактамів.

Дослідження чутливості штамів, виділених із гнійного осередку, до антибіотиків *in vitro* показало, що чутливість стафілококів (*St. aureus*) була найбільш вираженою до ванкоміцину, іміпенему, цефтриаксону і цефепіму відповідно у 100, 100, 97 і 92 % штамів. У той самий час 21 штам (47,7 %) був резистентний до 3 антибіотиків і більше. При цьому резистентність до оксациліну й амоксициліну була найбільш виражена і становила 77 та 70 % штамів відповідно. Цефалоспорини I – IV поколінь проявляли активність в межах 80 – 97 %. До хлорамфеніколу, амікацину, еритроміцину й азитроміцину чутливість проявляли відповідно 32,3; 42,5; 42,1 та 46,1 % виділених штамів стафілококів. У той самий час у всіх хворих не виявлено штамів стафілококів, резистентних до іміпенему та ванкоміцину (табл. 4).

Таблиця 4

Чутливість до антибіотиків мікроорганізмів, виділених із гнійних осередків (%)

Препарат	<i>St. aureus</i>	<i>St. epidermidis</i>	<i>Str. pyogenes</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>
Амоксицилін	30,0	28,5	88,5	51,4	-	78,7
Оксацилін	23,0	40,1	77,1	-	-	16,0
Цефазолін	84,2	57,4	80,1	32,0	-	-
Цефокситин	88,4	55,2	90,2	40,5	-	-

Цефуроксим	85,5	60,6	88,0	46,7	-	-
Цефтриаксон	97,2	57,7	86,6	67,8	56,3	-
Цефоперазон	80,8	55,1	90,8	74,2	78,8	-
Цефепім	92,7	60,8	91,8	90,2	97,0	-
Іміпенем	100	82,1	100	100	100	100
Ципрофлоксацин	43,0	34,9	32,4	82,1	77,2	59,5
Ванкоміцин	100	88,4	87,5	-	-	92,4
Кліндаміцин	75,2	59,4	66,1	-	-	7,8
Доксициклін	52,4	50,5	34,2	51,8	-	28,1
Еритроміцин	42,1	30,6	56,4	-	-	18,2
Азитроміцин	46,1	36,7	68,5	-	-	20,0
Хлорамфенікол	32,3	34,1	44,5	25,7	-	26,4
Амікацин	42,5	34,2	-	57,6	45,4	44,3

St. epidermidis проявив чутливість до іміпенему й ванкоміцину (82,1 і 88,4 % штамів), проте виявився резистентним до амоксициліну у 71,5 % випадків, до еритроміцину – у 69,4 %, до хлорамфеніколу – у 65,9 %, до азитроміцину – у 63,3 %, до оксациліну – у 59,9 %, до амікацину – у 63,8 % випадків. За даними літератури *Str. pyogenes* є основним етіологічним фактором целюліту навколо осередку запалення. На сьогоднішній день основна маса цих збудників чутлива до природних пеніцилінів та цефалоспоринів.

Виділені штами *Str. pyogenes* виявилися високочутливими до іміпенему (100 %), цефепіму (91,8 %), цефоперазону (90,8 %) і цефокситину (90,2 %). Найбільшу стійкість вони проявили до ципрофлоксацину (67,6 %), доксицикліну (65,6 %) і хлорамфеніколу (66,9 %). *E. faecalis* виявився найбільш чутливим до іміпенему й ванкоміцину (100 і 92,4 % штамів відповідно). Макроліди, хлорамфенікол, доксициклін, амікацин та оксацилін були малоефективними по відношенню до більшості штамів. Грамнегативна інфекція у хворих значно погіршує прогноз захворювання. Бактеріємія, викликана такими збудниками, асоціюється із 50 % летальністю. Найбільш «злоякісно» протікає синьогнійна

інфекція: по-перше, *P. aeruginosa* викликає тяжке гнійно-некротичне запалення, по-друге, часто відмічається множинна резистентність збудника до багатьох антибіотиків. Виділені штами псевдомонад характеризувалися наявністю вираженої резистентності до більшості антибіотиків, окрім імipенему, цефепіму і ципрофлоксацину (100, 97 та 77,2 % чутливих штамів відповідно).

У виділених штамів кишкової палички найбільша чутливість відмічалася до імipенему, цефепіму і ципрофлоксацину, які пригнічували ріст 100, 90,2 та 82,1 % досліджених штамів відповідно. Виражену резистентність проявили штами по відношенню до цефазоліну – 68 %, цефокситину – 59,5 %, цефуроксиму – 53,3 % та хлорамфеніколу – 74,3 % штамів.

Таким чином, в результаті проведених досліджень було встановлено, що серед штамів мікроорганізмів, виділених із гнійних осередків, були присутні штами, стійкі тою чи іншою мірою до всіх досліджених антибіотиків, крім імipенему, який проявляв 100 % активність по відношенню до вивчених штамів мікроорганізмів. Найбільш виражена чутливість серед стафілококів і стрептококів відмічалася також до ванкоміцину й цефалоспоринів, ентерококу – до ванкоміцину, а кишкова та синьогнійна палички були високочутливими до цефепіму.

Для своєчасної і адекватної антибіотикотерапії гнійно-некротичних інфекцій, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, принципово важливо мати дані моніторингу про поширеність і характер резистентності збудників в конкретних стаціонарах і відділеннях. Суворий вибір схеми імipіричної антибіотикотерапії на основі локальних даних – важлива умова попередження антибіотикорезистентності.

З метою вивчення етіологічних чинників ГДП у дітей (Давиденко Н. В., 2015) проаналізовано 101 посів мікрофлори. Матеріал забирався із плевральної порожнини, бронхів та зіва (табл. 5), при цьому встановлено, що кокова мікрофлора є переважною й висівається у 85,2 % спостережень, причому найбільш часто висівають *Staphylococcus epidermidis* (26,7 %) і *Streptococcus pneumoniae* (24,8 %), *Staphylococcus aureus* (13,9 %), *Streptococcus viridans* (10,9 %),

Enterococcus (8,9 %).

Серед інших збудників зустрічалися *Klebsiella pneumoniae* (1,9 %), *Pseudomonas aeruginosa* (1 %), *Enterobacter aerogenes* (1 %), *Candida tropicalis* (1 %) (табл. 5).

Таблиця 5

Мікробіологічні дослідження

№ з/п	Мікроорганізм	Абс. число	%
1	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25	24,8
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	27	26,7
3	<i>Staphylococcus aureus</i>	14	13,9
4	<i>Candida albicans</i>	9	8,9
5	<i>Streptococcus viridans</i>	11	10,9
6	<i>Enterococcus</i>	9	8,9
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1
8	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1
9	<i>Candida tropicalis</i>	1	1
10	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1,9
11	<i>Escherichia coli</i>	1	1

Аналіз сумарної чутливості мікрофлори, що висівається при гострих деструктивних пневмоніях, показав низьку чутливість практично до всіх груп антибіотиків. Так чутливість до норфлуксацину не перевищувала 12,2 %, до кліндаміцину – 7,6 %, до меропенему й ципрофлуксацину – 4,6 %, до офлуксацину – 6,1 %, до лінкоміцину – 17 %. Чутливість до інших антибіотиків представлено в таблиці 6.

Наведені дані свідчать про високий рівень антибіотикорезистентності мікрофлори, що є збудниками гострої деструктивної пневмонії.

Звідси стають зрозумілими складності в лікуванні цієї патології та необхідність пошуку більш ефективних методів лікування.

Таблиця 6

Визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків

Група антибіотиків	Назва препарату	Абс. число	%
Цефалоспорины	Цефазолін	4	3,2
	Цефалексин	3	2,3
	Цефуроксим	1	0,9
	Цефотаксим	3	2,3
	Цефограм	1	0,8
	Цефтриаксон	3	2,3
	Цефепім	3	2,3
Фторхінолони	Ципрофлоксацин	6	4,6
	Норфлоксацин	16	12,2
	Офлоксацин	8	6,1
	Пефлоксацин	1	0,8
	Левовфлоксацин	5	3,9
Пеніциліни	Амоксицилін	1	0,8
Макроліди	Азитроміцин	1	0,8
Аміноглікозиди	Амікацин	8	6,1
	Тобраміцин	2	1,5
Лінкозаміди	Лінкоміцин	22	17
	Кліндаміцин	10	7,6
Карбапенеми	Іміпенем	2	1,6
	Меропенем	6	4,6
Глікопептиди	Ванкоміцин	17	13
Левоміцетини	Левоміцетин	7	5,5
Синтетичні антибіотики	Рифампіцин	1	0,8

Мікробіологічне дослідження виділених штамів мікроорганізмів при перитоніті показало, що у дітей при госпіталізації в структурі мікробного пейзажу провідними представниками (у моноінфекції й асоціаціях) були грамнегативні аеробні мікроорганізми: *E. coli* – 19,2 %, *Klebsiella spp.* – 11,8 %, *Proteus spp.* –

11,1 %, *P. aeruginosa* – 9,9 %, *Citrobacter spp.* – 5,4 % та ін. (Штикер С. Ю., 2001) (рис. 1).

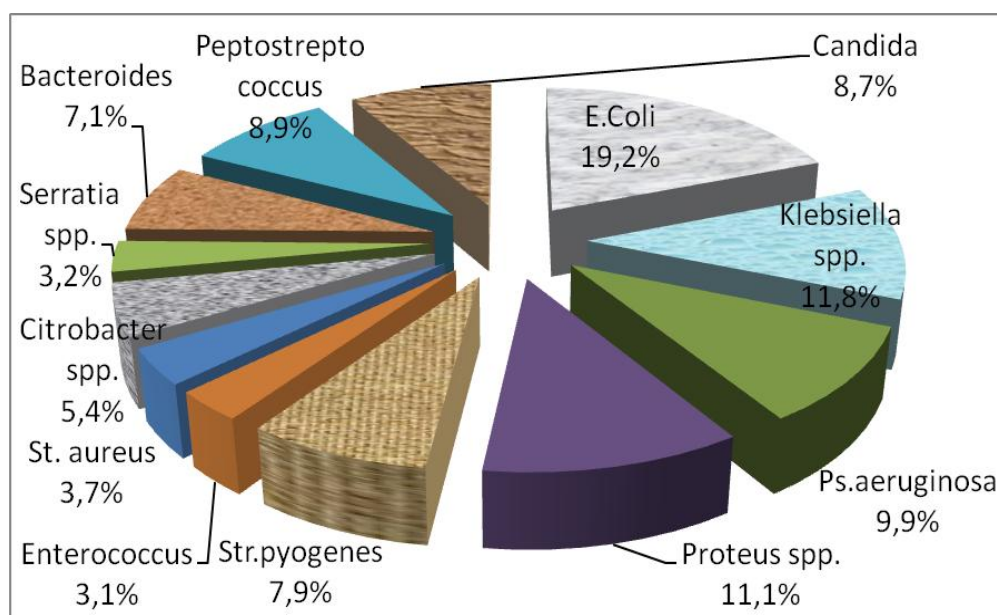


Рис. 1. Склад ізолятів, виділених у дітей із гнійним перитонітом при надходженні в стаціонар

Протягом часу на тлі розвитку патологічного процесу і його лікування антимікробними препаратами вегетація анаеробів починає домінувати (*Peptostreptococcus* – 19,8 %; *Bacteroides* – 12,2 %), чому, очевидно, сприяє ішемія, некроз тканин, парез кишечника, наявність в ексудаті черевної порожнини елементів жовчі. Збільшується питома вага грампозитивної мікрофлори (*Str. pyogenes* – 9,7 %; *St. aureus* – 6,9 %; *Enterococcus* – 5,1 %) (рис. 2).

Перебіг перитоніту з перевагою анаеробного компонента мікрофлори ексудату відрізняється важкою інтоксикацією, більш частою генералізацією інфекції, переходом запального процесу на тканини черевної стінки й заочеревинного простору.

Багатофакторний мікробіологічний аналіз ексудату при післяопераційному перитоніті (ПП) показав, що в абсолютній більшості спостережень інфекція була представлена асоціаціями мікроорганізмів, серед яких змішаний характер

мікрофлори (аеробно-анаеробний) був визначений у 90,7 % випадків. При цьому значну вагу мали асоціації *Str. pyogenes* + *Peptostreptococcus* + *Candida* (29,1 %), *Str. pyogenes* + *E. coli* + *Bacteroides* (14,8 %), *Enterococcus* + *E. coli* + *Candida* (14,2 %), *Str. pyogenes* + *Proteus spp.* + *Peptostreptococcus* (8,9 %), *E. coli* + *St. aureus* + *Bacteroides* (5,7 %), *Peptostreptococcus* + *Str. pyogenes* + *E. coli* (3,8 %) тощо (рис. 3). Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що переважали асоціації, які мали три й більше мікроорганізмів та у 43,2 % випадків у складі асоціацій були ізольовані *Str. pyogenes*, *Peptostreptococcus* і *Candida*.

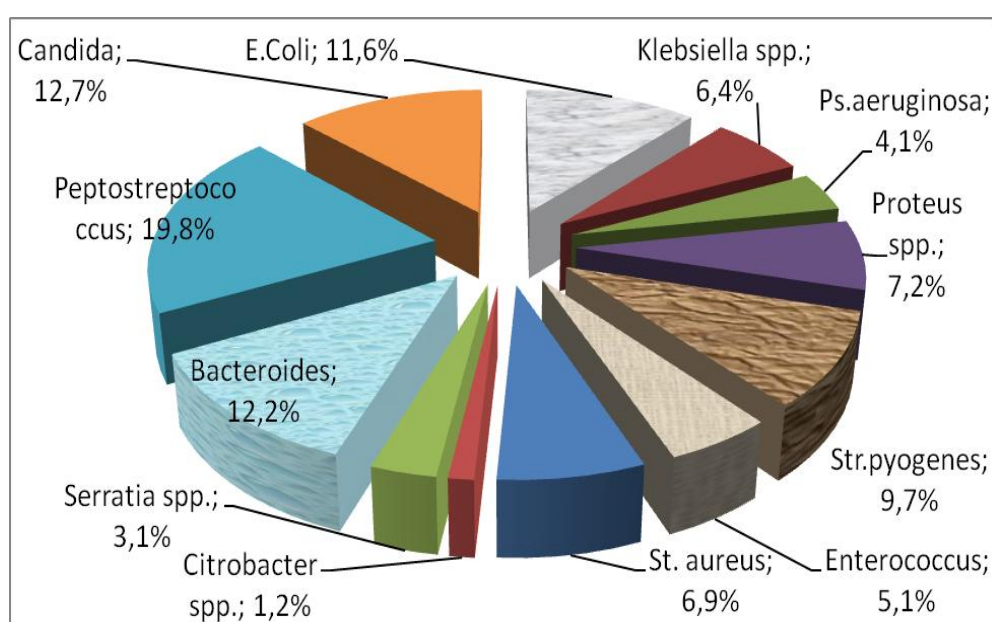


Рис. 2. Етіологічні фактори перитоніту в дітей у початковому періоді лікування протимікробними препаратами

Мікробіологічне дослідження передбачало й вивчення чутливості виділених ізолятів до антимікробних засобів. Варто помітити, що до антимікробних препаратів β-лактамового ряду більшість грампозитивних мікроорганізмів були чутливі: *Str. pyogenes* до пеніцилінів, цефалоспоринів і карбапенемів зберігав чутливість у 94,8 % випадків; *St. aureus* був високочутливим до цефалоспоринів III і IV покоління й карбапенемів (99,7 %), *Enterococcus* – чутливий тільки до цефепіму (87,6 %) і карбапенемів (100 %). Грамнегативна мікрофлора була у

більшості випадків чутлива до фторхінолонів (83,5 %) і цефалоспоринів III – IV покоління, а також до карбапенемів (100 %). Анаеробні ізоляти всі були чутливі до метронідазолу й кліндаміцину, тому в комплексну терапію варто включити антианаеробні препарати.

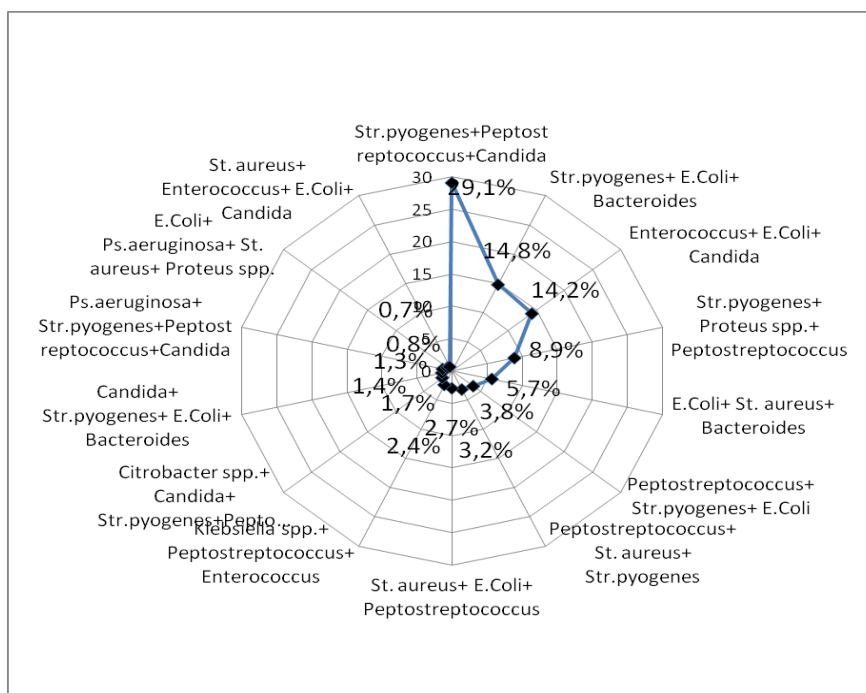


Рис. 3. Мікробні асоціації, що виділені при післяопераційному перитоніті у дітей

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що більшість ізолятів були полірезистентними (рис. 4).

Оскільки препарати фторхінолонового ряду призначати дітям можна тільки за життєвими показаннями, то препаратами емпіричної терапії є цефалоспорини III – IV покоління, до яких виявилися чутливі майже всі ізоляти (98,9 %). В етіології найбільш важкої форми ПП провідну роль, як ми показали, відіграють ентеробактерії, *Ps. aeruginosa*, *Str. pyogenes*, анаеробні мікроорганізми. Препаратами вибору для лікування подібної форми інфекції є карбапенеми, до яких виявилися чутливими практично усі виділені мікроорганізми, або комбінація препаратів цефалоспоринів III – IV покоління й метронідазолу.

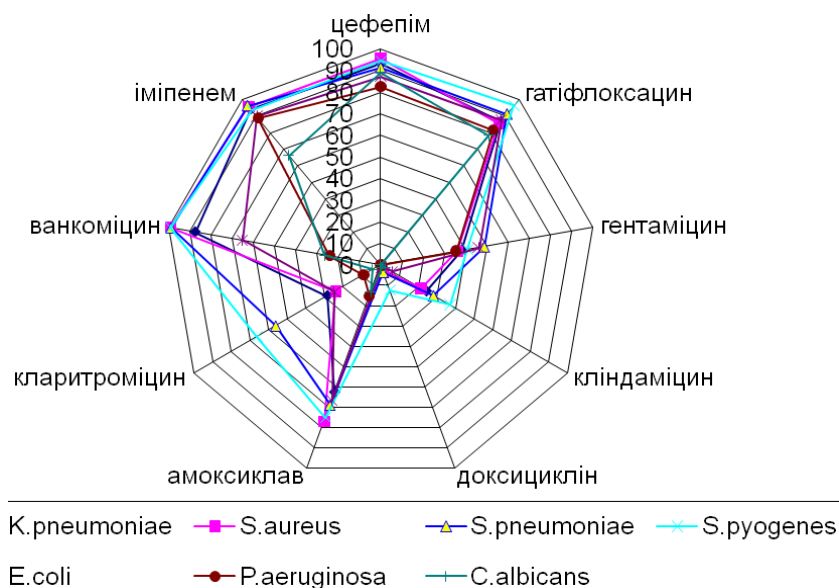


Рис. 4. Антибіотикочутливість ізолятів

При дослідженні поверхневої колонізації дренажних конструкцій доведено, що вже наприкінці другої доби післяопераційного періоду відбувається формування змішаних біоплівки, які досягають зрілості й перетворюються в мікробний консорціум на 5-у добу. Це вимагає подальших розробок щодо профілактики патологічної колонізації, реінфікування й хронізації запального процесу в черевній порожнині.

У результаті дослідження розроблені методи одержання змішаних біоплівки, які складаються з *Str. pyogenes* і *St. aureus* або *E. coli* (рис. 5). Для проведення експериментальної частини роботи були вибрані пари мікроорганізмів: *Str. pyogenes* в асоціації з бактеріями, збудниками гнійних абдомінальних інфекцій, виділеними у дітей. Усі штами мали культуральні й тинкторіальні властивості, притаманні даним видам мікроорганізмів.

Штами, які досліджувалися через 24 години інкубації, формували моно- та змішані біоплівки. Максимальна щільність біомаси моноплівки була зареєстрована через 24 години для всіх ізолятів. Оптична щільність змішаних мікробних угруповань збільшувалася протягом 48 годин інкубації й була вірогідно вище, ніж у біоплівках, які утворювалися кожним асоціантом окремо.

При введенні в культуральне середовище протимікробних препаратів була зареєстрована дія протимікробних препаратів гатифлоксацину й цефепіму на планктонні клітини *Streptococcus pyogenes* й ослаблена їхня дія на *Str. pyogenes* у формі біоплівки.

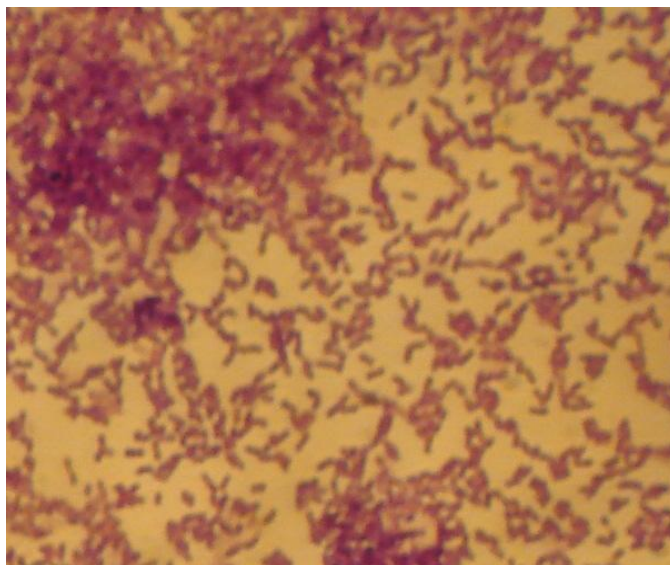


Рис. 5. Біоплівка *Str. pyogenes* та *E. coli*

Проведені мікробіологічні дослідження відбивають роль дренажних конструкцій у реінфікуванні та хронізації запалення при перитонітах у дітей.

Оскільки найбільші труднощі виникають при лікуванні інфекцій, що спричинені полірезистентними штамми, нами була проаналізована чутливість до антибіотиків саме у полірезистентних збудників хірургічних інфекцій (рис. 6).

Найбільшу активність проявили карбапенемні антибіотики: до іміпенему та меропенему були чутливими відповідно 81,25 % та 69,05 % полірезистентних збудників. Також високу активність мав цефтриаксон (59,18 % чутливих штамів) та фторхінолони: до норфллоксацину та пефллоксацину було по 48 % чутливих штамів, до ципрофллоксацину 46,75 % полірезистентних штамів проявили чутливість. Найменша активність була визначена у деяких пеніцилінів (до ампіциліну було 13,10 % чутливих штамів, до амоксициліну – 15,38 %) та у

деяких макролідів (до роваміцину було тільки 4,54 % чутливих штамів, до олеандоміцину – 8 %).

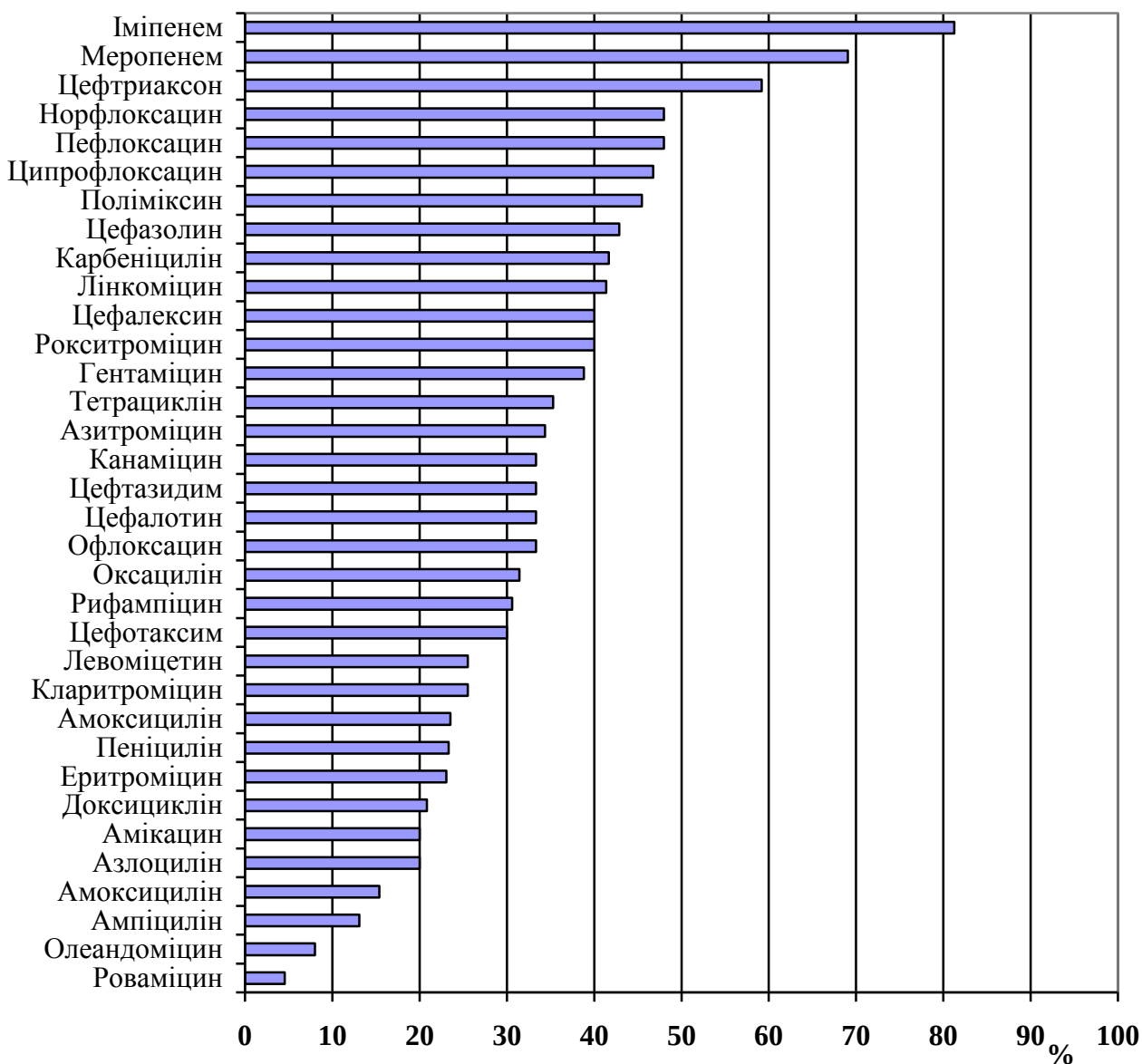


Рис. 6. Чутливість полірезистентних збудників хірургічних інфекцій до хіміотерапевтичних препаратів

Таким чином, значна поширеність полірезистентності серед збудників хірургічних інфекцій (понад 60 %) вимагає постійного моніторингу антибіотикорезистентності як на рівні країни, так і на рівні кожного стаціонару. Крім того, необхідні подальші дослідження щодо подолання антибіотикорезистентності за

допомогою розробки нових класів протимікробних препаратів та визначення ефективних комбінацій існуючих препаратів.

Здобуті дані свідчать про те, що одним з провідних чинників розвитку гострої деструктивної пневмонії є *St. aureus*, який висівався у 29,2 % випадків. У 12,3 % випадків *St. aureus* висівався разом з *E. coli*. Звертає на себе увагу той факт, що серед збудників ГДП підвищилася питома вага *Str. pyogenes* і *P. aeruginosa*, що складає відповідно 27,8 % та 8,9 % (рис. 7). Серед інших збудників ГДП *Proteus spp.* й *K. pneumoniae* – 7,2 й 6,7 % відповідно.

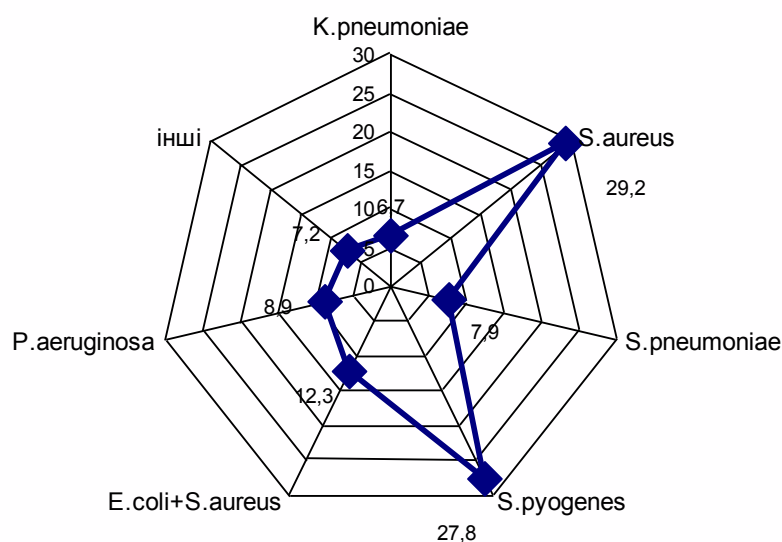


Рис. 7. Етіологічний спектр збудників ГДП

Усі вилучені ізоляти були здатні формувати щільні біоплівки (рис. 8).

При виборі антибактеріальної терапії ГДП варто враховувати мікробні асоціації та здатність до формування змішаних біоплівок, у складі яких бактерії виявляють підвищену антибіотикорезистентність. У переважній більшості режиму антибактеріальної терапії ГДП необхідно враховувати роль аеробних й анаеробних мікробних угруповань. У випадку встановлення етіології ГДП необхідно призначити режим терапії з вузьким антимікробним спектром.

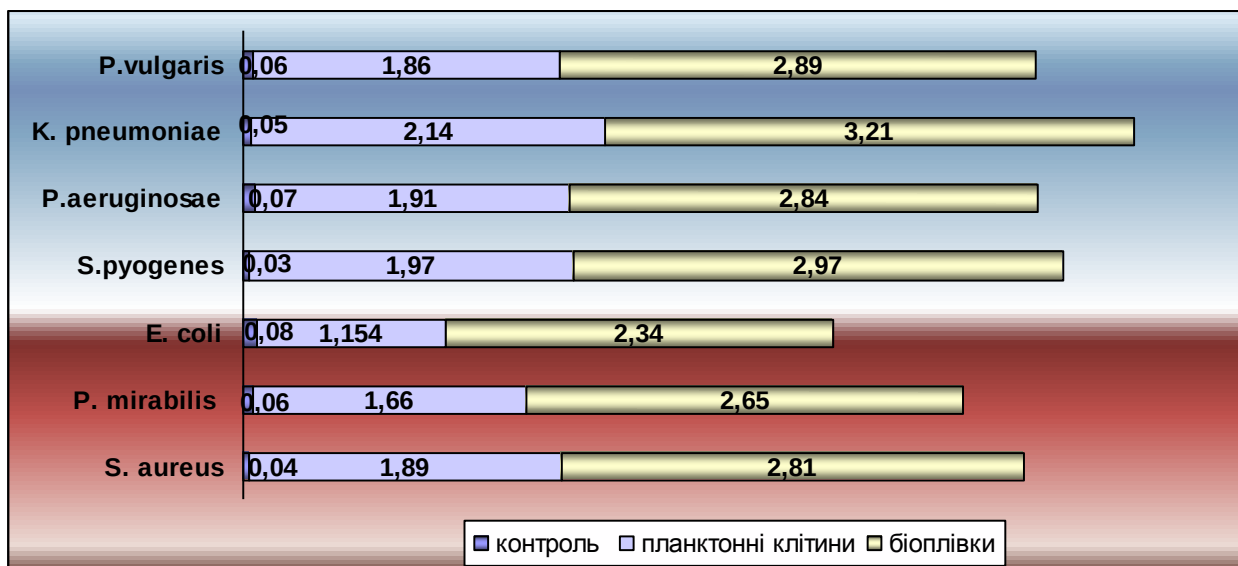


Рис. 8. Здатність мікроорганізмів до формування біоплівок

Проведені дослідження дозволили встановити (рис. 9), що більшість ізолятів у планктонній формі резистентна до тетрацикліну (98,5 %), доксицикліну (93,3 %), стрептоміцину (91,9 %), олеандоміцину (96,6 %), поліміксину (98,3 %), ампіциліну (61,7 %). Більшість штамів були чутливі до цефотаксиму (86,7 %), цефозидиму (83,5 %), цефепіму (96,8 %), гатіфлораксацину (93,7 %), ципрофлораксацину (86,2 %). До новапіму 97,8 % планктонних форм ізолятів виявилися чутливі. Меншу чутливість ізоляти мали до фторхінолонів: офлораксацину та пефлораксацину. За ступенем активності у відношенні планктонних форм ізолятів цефалоспоринові антибіотики можна розмістити у наступній послідовності: новапін, цефепін, цефотаксим, цефуроксим, цефалексин, цефалотин, цефтазидим і цефтріаксон.

При визначенні чутливості ізолятів у формі біоплівки (рис. 10) до антибактеріальних препаратів встановлено, що більшість ізолятів були полірезистентними до них (96,2 %). Відмічалась варіабельна чутливість до антимікробних препаратів, що відносяться до глікопептидів, фузидинів, рифампіцинів й лінкозамідів.

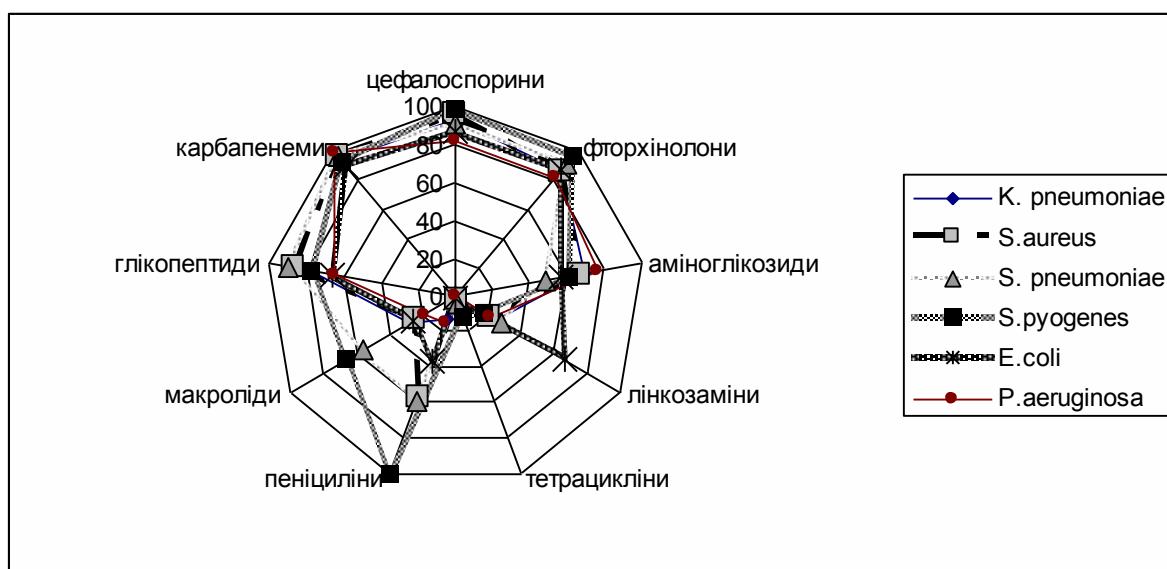


Рис. 9. Антибіотикочутливість етіологічних чинників ГДП у планктонній формі

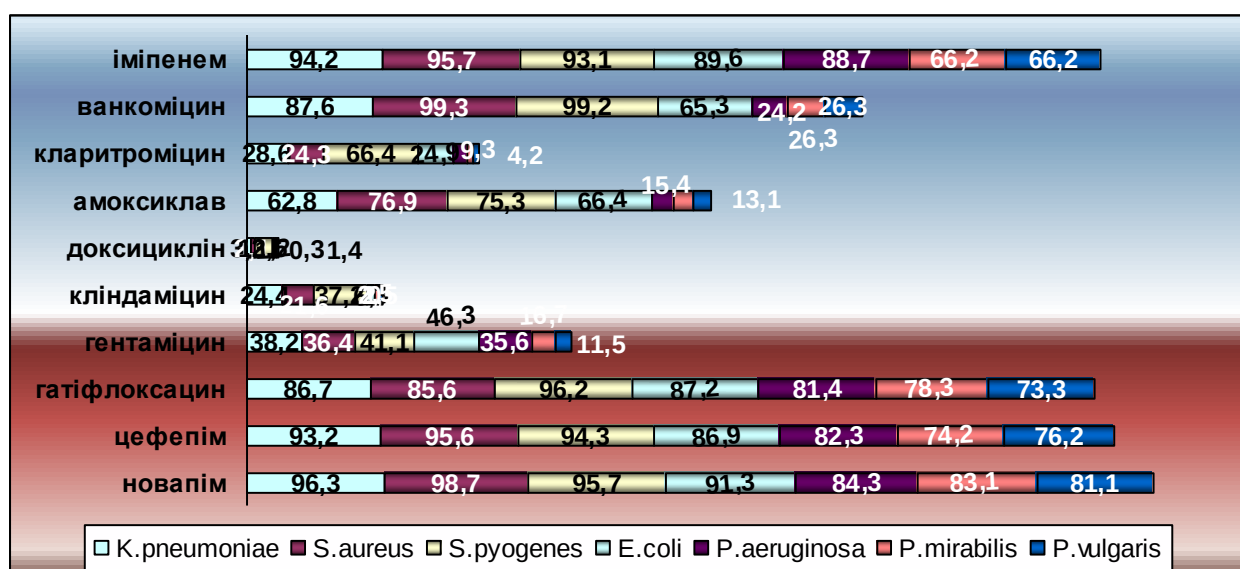


Рис. 10. Визначення антибіотикочутливості ізолятів у формі біоплівки при ГДП

Визначення стійкості до антимікробних засобів клінічних штамів за допомогою мікропланшетів «ГПК» показало, що до ампіциліну, доксицикліну й гентаміцину більшість ізолятів були резистентні (98,7 %), однак реєструвався процент штамів, чутливих до даних препаратів (1,3 %).

АДРЕСНЕ СПРЯМУВАННЯ ТА НАКОПИЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ В ОСЕРЕДКУ ЗАПАЛЕННЯ

У своїй роботі ми використовували діадинамічні струми. Діадинамотерапія розроблена і запропонована у 30-х роках французьким лікарем-стоматологом Р. Bernard, тому ці струми ще називають струмами Бернарда [168, 203].

Суть методу полягає у впливі на тканини організму імпульсними струмами низької частоти. Для запобігання адаптації до них тканин було запропоновано декілька різновидів струму з послідовним чергуванням частот у 50 і 100 Гц, що змінюються за тривалістю імпульсу та пауз, а також форми імпульсу.

Ми використовували двонапівперіодний безперервний струм з частотою 100 Гц, тривалістю імпульсу 10 мс, що має гальванічну складову, високий анальгетичний, вазоактивний, вібраційний та міотонічний вплив, а також найбільш високий коефіцієнт електрофоретичної активності [28, 153].

При внутрішньотканинному діадинамофорезі хворому внутрішньовенно вводять лікарський препарат, а після досягнення максимальної концентрації його у крові здійснюють поперечну гальванізацію при розташуванні патологічного осередку (ураженого органа) у міжелектродному просторі. Внутрішньотканинний діадинамофорез (ДДФ) – це сукупний метод, де виявляється не тільки дія введеного лікарського препарату, але і яскраво виражений специфічний механізм впливу діадинамічних струмів, а саме: посилення кровотока в 2 – 3 рази, стимуляція колатерального кровообігу, знеболювання, протинабрякова і трофічна дія. Крім того, було помічене розсмоктування післяопераційних і післятравматичних крововиливів, активація обмінних процесів [93, 180].

Підставою для вивчення можливості накопичення лікарських препаратів за допомогою внутрішньотканинного діадинамофорезу послужив той факт, що шкірні покриви тіла чинять великий опір діадинамічним струмам. Він зумовлений великою омичною протидією рогового шару шкіри і великою щільністю струму у вивідних протоках залоз, головним чином, потових. Протоки цих залоз є головними шляхами проходження струму до органів крізь шкіру. На подолання

опору цих порівняно вузьких каналів і рогового шару епідермісу при проходженні струму витрачається більша частина його енергії, що може привести до неприємних місцевих реакцій. Дещо меншу, але досить значну, протидію струму чинить і підшкірно-жировий шар [7].

У цьому зв'язку з метою зменшення опору в електроланцюзі внутрішньотканинного діадинамофорезу нами використовувалося сполучення нашкірних і ендоінтестинальних електродів.

У зв'язку з вищевикладеним метою цього розділу досліджень є:

- обґрунтування можливостей електрофоретичної рухливості фторхінолонів, лінкозамідів, антимікотиків, метронідазолу, гентаміцину, карбапенемів і ангіопротектора пентоксифіліну за допомогою діадинамічних струмів *in vitro*;

- вивчення впливу внутрішньотканинного діадинамофорезу на динаміку накопичення деяких антимікробних препаратів у зацікавлених зонах.

Для досягнення цієї мети необхідно було вирішити, по-перше, як впливає електричний струм на фізико-хімічні та біологічні властивості зазначених препаратів, по-друге, визначити полярність використовуваного препарату.

Електрофоретичні властивості наведених вище лікарських засобів досліджували у трисекційній камері [213]. Розчин, що досліджували, наливали в середню секцію, а розчинник – у бокові, в яких розміщували платинові електроди, з'єднані з відповідними електродами апарата «Тонус-2». За напівпроникні мембрани використовували фільтрувальний папір. Тривалість сеансу становила 20 хвилин при щільності струму $0,1 \text{ мА/см}^2$ у кожній секції.

Після дії діадинамічних струмів досліджували спектральні властивості препаратів на спектрофотометрах «Спекорд УВ-ВІС» М-40 фірми Карл Цейс, «Вестман» DU-64, Німеччина, а також їх антибактеріальну властивість методами серійних розведень та дифузії в агар на відповідних середовищах і тест-культурах згідно з рекомендаціями NCCLS США.

У роботі були досліджені лікарські препарати:

1. Фторхінолони: таривід (офлоксацин) фірми «Югоремедія» (комбінат

Серво Міхаль, СФРЮ у співробітництві з «Hoechst AG», Німеччина), заноцин (офлоксацин) фірми «Ranbaxy» (Індія), ноліцин (норфлоксацин) фірми KRKA (Ново Место, Словенія), а також офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин – вітчизняного виробництва.

2. Лінкозаміди: кліндаміцин (далацин С) фірми «Pharmacia Upjohn» США та вітчизняного виробництва.

3. Карбапенеми: іміпенем (тієнам) і меропенем фірми MERCK Sharp and Dohme Idea Inc., США.

4. Протигрибкові азольні сполуки: флуконазол (Diflucan) фірми Pfizer, США, та «Здоров'я», Україна, триконазол (орунгал), кетоконазол (нізорал) фірми Janssen Pharmaceutica, Данія, клотримазол фірми Polfa, Польща, біфоназол (mycospor) фірми Bayer, Німеччина.

5. Метронідазол фірми ЗАО «Модус», Україна, та ефлоран фірми KRKA, Словенія.

6. Пентоксифілін фірми «Здоров'я», Україна.

Тест-мікроби. Відповідно до вимог NCCLS, США, для вивчення антибактеріальних властивостей фторхінолонів використовували *Escherichia coli* ATCC 25922, кліндаміцину та карбапенемів – *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Micrococcus luteus* ATCC 10240, метронідазолу – *Bacteroides fragilis* ДІСК 13/83, протигрибкових азольних сполук – *Candida albicans* ВКПГу 401/NCTC 885-653.

Еталонні штами *M. luteus* ATCC 10240, *E. coli* ATCC 25922, *St. aureus* ATCC 25923, *Bacteroides fragilis* ДІСК 13/83, *B. subtilis* ATCC 6633 отримані із ДІСК ім. Тарасевича, м. Москва, і Київського НДІЕМ ім. Громашевського, *Candida albicans* ВКПГу 401/NCTC 885-653 – із науково-дослідної лабораторії морфології і фізіології грибків Російського мікологічного центру, С.-Петербург.

Поживні середовища: культивування *M. luteus*, *E. coli*, *St. aureus* та визначення антибактеріальних властивостей фторхінолонів, карбапенемів, кліндаміцину здійснювали на середовищі Мюллера-Хінтона фірми SIFIN, Німеччина; культивування *B. fragilis* та визначення антибактеріальних властивостей метронідазолу здійснювали на поживному середовищі для

культивування анаеробів НДІ мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова у анаеростаті за методом «Газпак»; культивування *C. albicans* та визначення антимікотичних властивостей похідних азолу здійснювали на середовищах № 2 для вирощування грибів (Сабура) виробництва НПО «Питательные среды», Росія, та RPMI 1640 фірми Flow Laboratories, U.K.

Визначення наявності змін антибактеріальної та протигрибкової активності антимікробних препаратів під впливом діадинамічних струмів. Антибактеріальну та протигрибкову активність вищезазначених препаратів до та після впливу електричного поля вивчали в досліді *in vitro* згідно з рекомендаціями Національного комітету з клінічних і лабораторних стандартів США.

Мінімальну пригнічуючу концентрацію (МПК) препаратів визначали методом серійних розведень в залежності від виду тест-мікроорганізмів або на середовищі Мюллера-Хінтона, або на RPMI 1640, або на середовищі для культивування анаеробів.

Поживні середовища розливали у пробірки по 1,0 мл. Потім у першу пробірку додавали 1,0 мл препарату, що досліджувався, відомої концентрації, далі його розводили методом двократних розведень. Початкову концентрацію препарату визначали спектрофотометрично на спектрофотометрі «Спекорд УВ-ВІС» М-40 (Карл Цейс, Йена, Німеччина) при відповідній довжині хвилі. Концентрація антимікробного препарату, який використовувався для тестування, зазвичай становила: 16,0; 8,0; 4,0; 2,0; 1,0; 0,5; 0,25; 0,125; 0,06 мг/л. Після розведення препаратів у кожену пробірку вносили по 0,1 мл суспензії тест-мікроорганізмів. Мікробне навантаження становило близько 10^8 колонієутворюючих одиниць (КУО) в мл згідно зі стандартом мутності. Для стандартизації щільності мікробної зависі використовували або оптичний стандарт мутності ДІСК ім. Л. А. Тарасевича, або стандарт мутності за Мак-Фарландом, що складається з 9,5 мл 0,36 N H_2SO_4 (1 % розчин) та 0,5 мл 0,048 M $BaCl_2$ (1,175 % розчин $BaCl_2 \cdot 2H_2O$) і має при довжині хвилі 625 нм поглинання 0,09. Культура, яка відповідає цьому стандарту, містить в 1 мл приблизно $1,5 \cdot 10^8$ КУО.

Посів поміщали у термостат на 18 годин при +35 °С з подальшим висівом з кожної пробірки на пластинчастий агар для виявлення бактерицидного ефекту. Результати визначали за наявністю або відсутністю помутніння у пробірках, які містять різні розведення препаратів, що досліджуються. Концентрація антимікробного препарату в останній пробірці з прозорим середовищем (відсутність росту тест-мікроба) відповідала мінімальній пригнічуючій концентрації. Кожен препарат був досліджений тричі.

Визначення концентрації антибіотиків у сироватці крові та тканинах кишечника здійснювали мікробіологічним методом, використовуючи метод дифузії в агар. Калібрувальні криві були побудовані: для кліндаміцину на тест-культурі *M. luteus* ATCC 10240, для ципрофлоксацину на тест-культурі *E. coli* ATCC 25922. Метод дифузії в агар базується на утворенні зони затримки росту тест-мікроорганізму навколо лунки, в яку було внесено антибіотик відомої концентрації. У визначеному діапазоні концентрацій антибіотиків діаметри зон затримки росту тест-культури пропорційні концентрації препаратів, що дозволяє побудувати калібрувальну криву.

З цією метою було використано двошаровий метод дифузії в агар.

При двошаровому методі в нижньому шарі використовували «голодні» незасіяні середовища. У роботі використовували агар Мюллера-Хінтона. На цей шар суворо горизонтально встановлювали тонкостінні циліндри з нержавіючої сталі діаметром 6 мм та висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар агаром Мюллера-Хінтона розплавленим та охолодженим до +45 °С. Після охолодження агару та підсушування чашок Петрі у термостаті при температурі +35 °С протягом 10 – 30 хв на поверхню чашки наносили 1 – 2 мл бактеріальної суспензії, розведеної фізіологічним розчином до вмісту 10^5 КУО, рівномірно розподіляли по поверхні покачуванням і видаляли залишки рідини піпеткою. Інокульовані чашки залишали на робочому столі на 15 – 20 хв для абсорбції інокуляту. Потім циліндри видаляли та в лунки, що утворилися, вносили відповідну концентрацію препарату, який вивчається. Чашки поміщали у термостат для інкубації при температурі +35 °С на 18 годин. Після закінчення

строку інкубації проводили обчислювання результатів за діаметрами зон затримки росту, заміряними з точністю до 1 мм.

Сироватку крові тварин до та у різні часові інтервали після діадинамофорезу розводили фізіологічним розчином у 10 – 100 разів. 0,1 мл вихідної сироватки та кожного розведення вносили в лунки і після інкубації зони затримки росту тест-мікроорганізмів, що утворилися, заміряли та за калібрувальною кривою розраховували вміст антибіотика в одному мл сироватки (рис. 11 – 12).

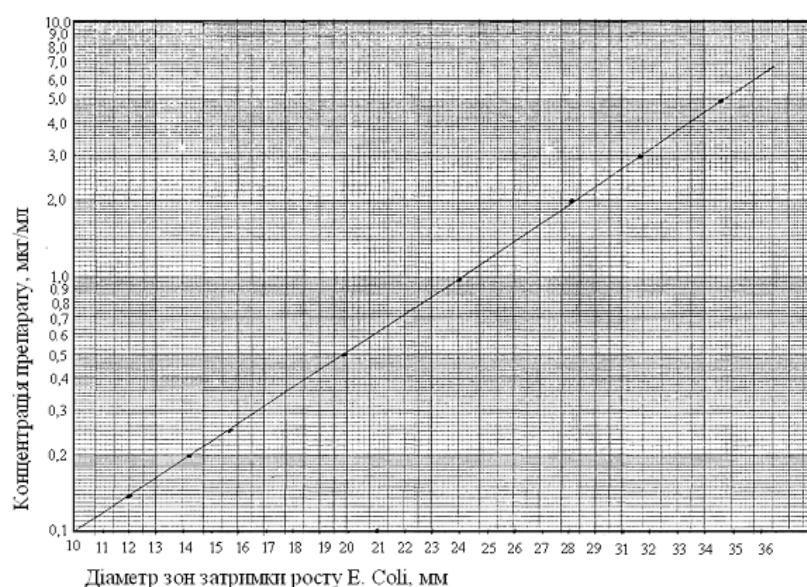


Рис. 11. Калібрувальна крива для кліндаміцину

Тканини з різних ділянок кишечника вилучали, зважували та близько 100 мг гомогенізували у фізіологічному розчині й розводили у 10 – 100 разів. 0,1 мл вихідного гомогенату і кожного розведення вносили у лунки. У подальшому техніка визначення вмісту антибіотика у тканині була аналогічна використаній для сироватки. Перерахунок проводили на 1 г тканини.

Визначення концентрації пентоксифіліну у сироватці та кишкової стінці виконували за допомогою уніфікованої методики ідентифікації та кількісного визначення УФ-поглинаючих речовин, яка була реалізована на хроматографі «Міліхром А-02» (ЗАО «ЕкоНова», Новосибірськ).

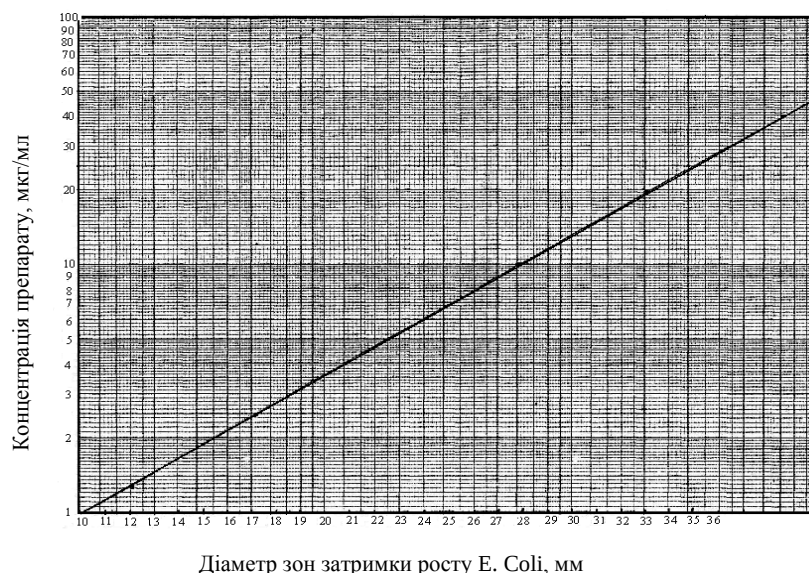


Рис. 12. Калібрувальна крива для ципрофлоксацину

Аналіз проводився за таких умов: колонка – $\varnothing 2 \times 75$ мм зі зверненою фазою C_{18} (ProntoSIL-120-5- C_{18} AQ), елюєнт – **A** – $[4M LiClO_4 - 0,1M HClO_4]:H_2O$ (5:95); елюєнт – **B** – ацетонітрил; градієнт – від 5 % **B** до 100 % **B** за 40 хв; 100 % **B** 3 хв; потік – 100 мкл/хв; температура – 40 °C; детектор – 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 і 300 нм.

Перевірка правильності роботи хроматографічної системи проводилась шляхом хроматографування суміші з 5 компонентів з подальшим обчисленням 14 характерних параметрів. Для кожного з них встановлені межі відносної похибки.

Ідентифікація речовин у досліджуваних зразках здійснювалася шляхом зіставлення їх хроматографічних і спектральних параметрів з атестованими значеннями, включеними в базу даних: попередньо – за об'ємами утримання в межах інтервалу « $V_R \pm 10\%$ » і остаточно – за спектральним відношенням $S_\lambda/S_{210} \pm \Delta$. Для кількісного розрахунку у базі даних наведені питомі площі речовин (S_{210}). Відносна похибка визначення масової концентрації на рівні 0,2 мг/мл становить 10 % [213]. Використання бази даних дозволяє проводити аналіз навіть у тих випадках, коли стандарту щодо даної речовини немає.

Протягом 30 хвилин через венфлон у крайовій вені вуха внутрішньовенно

крапельно вводили антибіотик у терапевтичній дозі. Для введення використовувалися антибіотики ципрофлоксацин (20 мг/кг) і кліндаміцин (20 мг/кг), а також антиагрегант – пентоксифілін (6 мг/кг). На 15-й хвилині від початку введення антибіотика електроди підключались до апарата «Тонус – 2» відповідними полюсами. Використовувались діадинамічні струми силою 3 мА, щільність струму $0,3 \text{ мА/см}^2$. Тривалість сеансу становила 30 хвилин, тобто продовжувалась ще 15 хв після закінчення інфузії.

З метою порівняння ефективності внутрішньотканинного діадинамофорезу антибіотиків і пентоксифіліну за запропонованою нами методикою з внутрішньовенним уведенням цих самих препаратів нами виконано 8 серій дослідів (три групи тварин). Тваринам першої групи ($n = 50$) в контрольній серії ($n = 25$) здійснювалося внутрішньовенне введення розчину ципрофлоксацину з розрахунку 20 мг/кг маси тіла.

У дослідній серії ($n = 25$) інфузія ципрофлоксацину доповнювалась внутрішньотканинним діадинамофорезом за вказаною вище методикою. Забір сироватки здійснювався в обох серіях через 1, 3, 5, 7, 12 годин у 5 тварин з кожної групи.

У дослідній серії, крім внутрішньотканинного діадинамофорезу антибіотиків, попередньо за 1,5 години здійснювали інфузію пентоксифіліну. Курс цих процедур (від 5 до 6 сеансів) проводили щоденно вранці, використовуючи всю добову дозу антибіотика, що вводили внутрішньовенно краплинно.

Слід зазначити, що застосування 2 різних шляхів введення препарату не призводило до змін клітинної динаміки тканини тонкого кишечника. У контрольних групах кролів введення терапевтичних доз антимікробних препаратів і пентоксифіліну терміни забирання матеріалу були однаковими.

У кролів 2-ї групи ($n = 10$) в контрольній серії ($n = 5$) внутрішньовенно вводили кліндаміцин у дозі 20 мг/кг.

У дослідній серії ($n = 5$) вивчали депонування кліндаміцину в кишкових стінках під впливом діадинамічних струмів з щільністю $0,3 \text{ мА/см}^2$. Вивчення

накопичення кліндаміцину в сироватці виконували через 3 години після введення.

Тваринам 3-ї групи ($n = 10$) у дослідній серії (5 спостережень) проводили інфузію пентоксифіліну з розрахунку 6 мг на кг маси у фізіологічному розчині 50 мл протягом 1,5 години.

У контрольній серії (5 спостережень) вивчали можливість накопичення лікарського препарату за допомогою діадинамофорезу після 1 години інфузії. Сироватку забирали через 3 години після введення.

Вплив діадинамічного струму на фізико-хімічні властивості антимікробних препаратів і пентоксифіліну оцінювали за спектральними характеристиками до і після його дії. Вплив діадинамічного струму на біологічні властивості цих лікарських засобів визначали за встановленням МПК до і після його дії для відповідних тест-мікроорганізмів.

Використання діадинамофорезу фторхінолонів розширює можливості їх застосування в абдомінальній хірургії.

Як видно з абсорбційних спектрів і даних табл. 7 усі досліджені фторхінолони є катіонами, при цьому їхні спектральні характеристики до і після діадинамофорезу практично не змінюються.

Крім того, діадинамічний струм суттєво не впливає і на їхні антибактеріальні властивості. МПК для тест-мікроорганізму *E. coli* ATCC 25922 до і після діадинамофорезу не відрізняються (рис. 13 – 14).

Як відмічалось раніше, склад мікрофлори, взятої з черевної порожнини, як правило, був полімікробний (грамнегативні та грампозитивні бактерії, а також анаероби і гриби роду *Candida*), у зв'язку з чим для профілактики і лікування внутрішньочеревної інфекції активно використовують антибіотик кліндаміцин, що має достатньо широкий спектр дії стосовно анаеробних бактерій. Разом з тим, можливість цього введення за допомогою діадинамофорезу не описана, але є перспективною.

При вивченні електрофоретичних властивостей кліндаміцину було виявлено, що цей антибіотик також є катіоном і його спектральні показники з $\lambda_{\max} = 220$ нм та антибактеріальна активність щодо тест-культур *St. aureus* ATCC

25923 і *M. luteus* ATCC 10240 після дії діадинамічного струму не змінюється (рис. 15).

Таблиця 7

Антибактеріальні, спектральні й електрофоретичні властивості окремих антибіотиків, метронідазолу і пентоксифіліну

Тип антибіотика		Полярність	До / після фореzu		Тест-мікроорганізм
			λ_{max} , нм	МПК, мг/л	
Фторхінолони	Офлоксацин	катіон	275 / 275	0,25 / 0,25	<i>E. coli</i> ATCC 25922
	Норфлоксацин	катіон	277 / 278	0,12 / 0,12	
	Ципрофлоксацин	катіон	280 / 280	0,03 / 0,03	
	Левовфлоксацин	катіон	277 / 277	0,03 / 0,03	
Лінкозаміди	Кліндаміцин	катіон	220 / 220	0,6 / 0,6	<i>St. aureus</i> ATCC 25923
Карбапенеми	Іміпенем	аніон	289 / 289	0,25 / 0,25	<i>E. coli</i> ATCC 25922
	Меропенем	аніон	289 / 289	0,6 / 0,6	
Аміноглікозиди	Амікацин	катіон	*	0,5 / 0,5	
Група нітроімідазолу	Метронідазол	амфотерн.	320 / 320	1,25 / 1,25	<i>B. fragilis</i> DISC 13/83
Похідні діметилксантину	Пентоксифілін	аніон	272 / 272	**	

Примітка. * – характерних спектральних властивостей не має;

** – антибактеріальних властивостей не має.

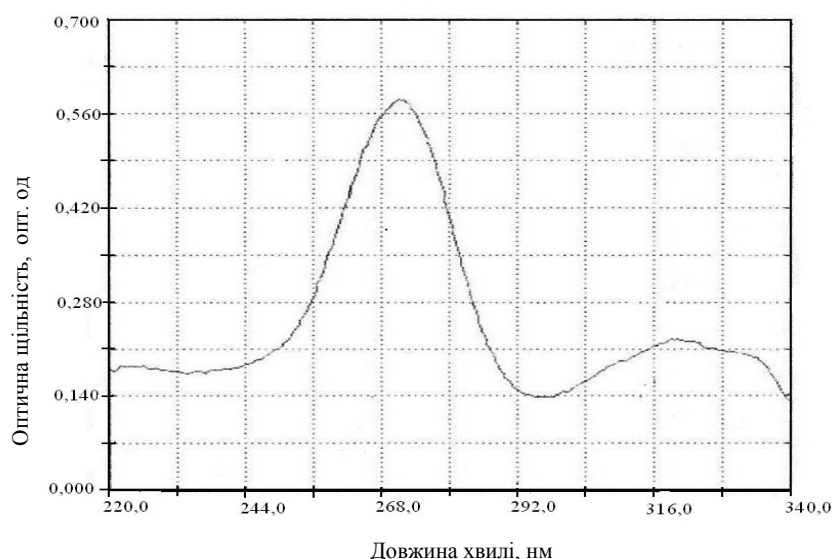


Рис. 13. Спектр поглинання ципрофлоксацину до дії електричного поля

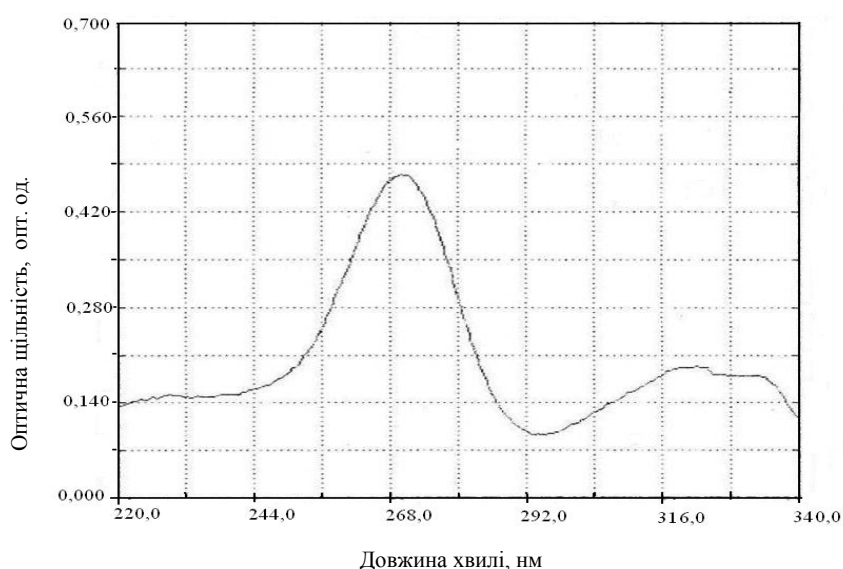


Рис. 14. Спектр поглинання ципрофлоксацину після дії електричного поля

Карбапенеми, як відомо, є антибіотиками з надшироким спектром дії, активні у відношенні практично всіх збудників гнійно-септичних процесів черевної порожнини: грампозитивних аеробів (*St. aureus*, *Str. pyogenes* і навіть *Enterococcus faecalis*), грамнегативних аеробів (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, меншою мірою – *P. aeruginosa*), облігатних анаеробів (*B. fragilis*, *Clostridium perfringens*). Особливо слід підкреслити, що меронем активний і у

відношенні *Clostridium difficile* та може використовуватися для профілактики і лікування псевдомембранозного коліту, що часто реєструється при призначенні антибіотиків з широким спектром дії.

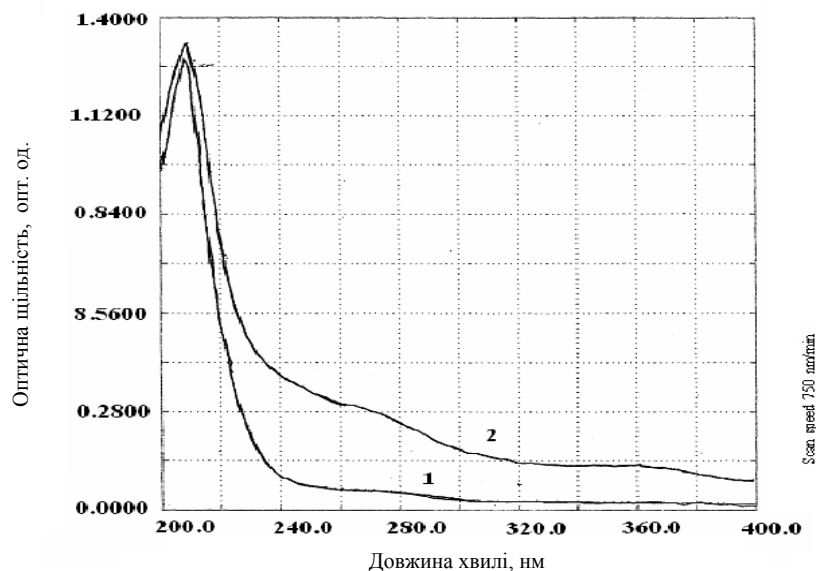


Рис. 15. Спектр поглинання кліндаміцину: 1 – до дії електричного поля, 2 – після дії електричного поля

У доступній літературі ми не знайшли відомості про дію електричного поля на карбапенеми, а якщо взяти до уваги, що ці антибіотики використовуються і у вигляді монотерапії і монопрофілактики гнійно-септичних ускладнень черевної порожнини, підвищення їхньої ефективності є виключно важливим завданням. Аналіз спектральних характеристик та антибактеріальної активності до і після впливу електричного струму (рис. 16 – 18) свідчить про те, що під впливом електричного поля ці показники не змінюються і, як наслідок, класичний внутрішньотканинний діадинамофорез карбапенемів може знайти використання в хірургічній практиці.

Виходячи з цього, важливо було оцінити можливість використання електрофорезу для введення метронідазолу. З адсорбційних спектрів випливає, що ні фізико-хімічні, ні антибактеріальні властивості у відношенні *B. fragilis* – анаероба, який найчастіше висівається при ускладненнях черевної порожнини,

практично не змінюються після дії електричного струму, що дозволяє використовувати цей метод для введення метронідазолу (рис. 19).

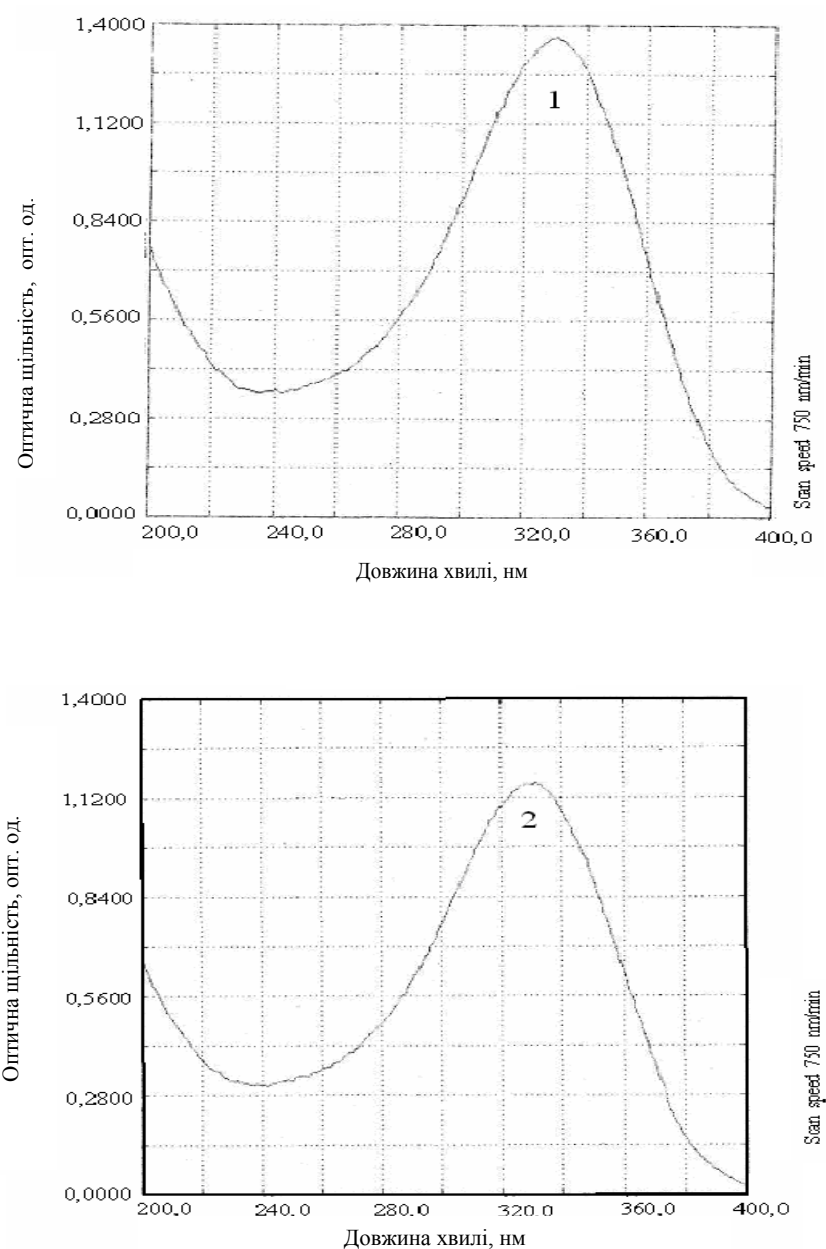


Рис. 16. Спектр поглинання меропенему: 1 – до дії електричного поля, 2 – після дії електричного поля

При проведенні комплексної профілактики і лікування інтраабдомінальних інфекцій (ІАІ) знайшли використання препарати, що покращують мікроциркуляцію та мають ангіопротекторну дію, перш за все це пентоксифілін.

У зв'язку з цим, вважаємо за доцільне вивчити вплив на нього електричного поля. Було виявлено, що пентоксифілін є аніоном, і електричний струм на його спектральні властивості не впливав (рис. 20 – 21).

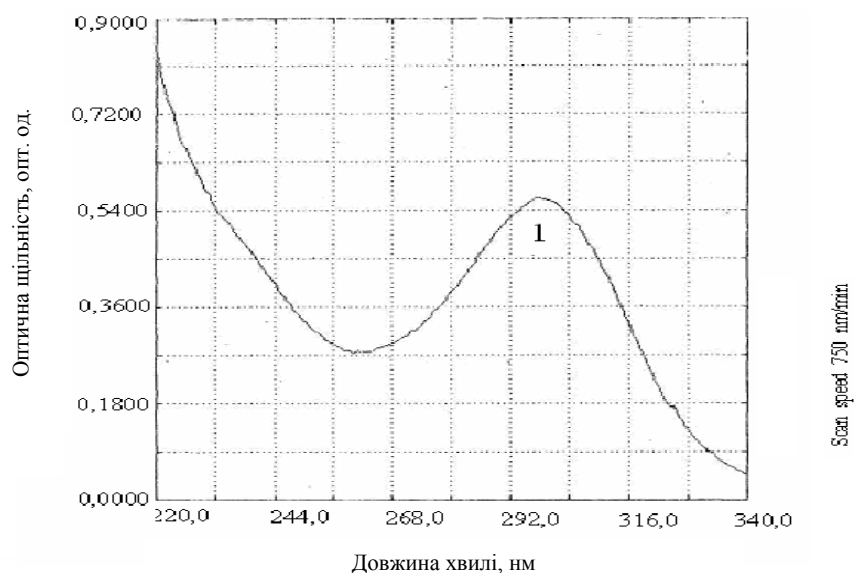


Рис. 17. Спектр поглинання іміпенему до дії електричного поля

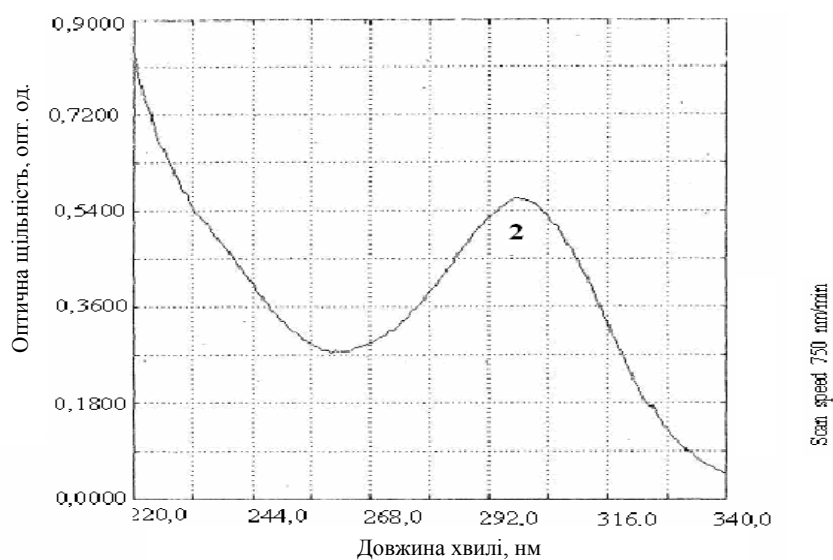


Рис. 18. Спектр поглинання іміпенему після дії електричного поля

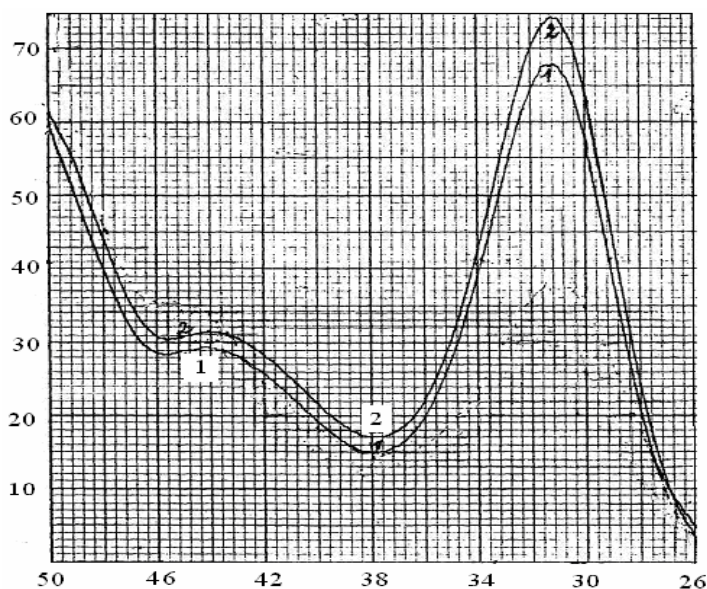


Рис. 19. Спектр поглинання метронідазолу: 1 – до дії електричного поля, 2 – після дії електричного поля

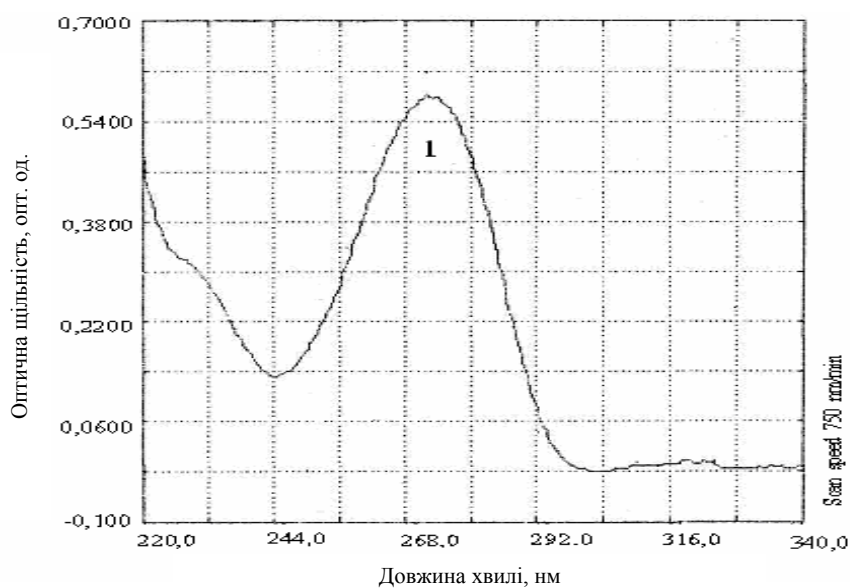


Рис. 20. Спектр поглинання пентоксифіліну до дії електричного поля

Як свідчать дані таблиці 8, усі наведені в ній протигрибкові препарати є аніонами. Ідентичність їх спектрів до і після дії електричного струму свідчить про збереження основної структури молекули, а їх протигрибкова активність за даними МПК для *C. albicans* та інших досліджених нами штамів (*C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. parapsilosis*) після дії електричного струму не змінювалася.

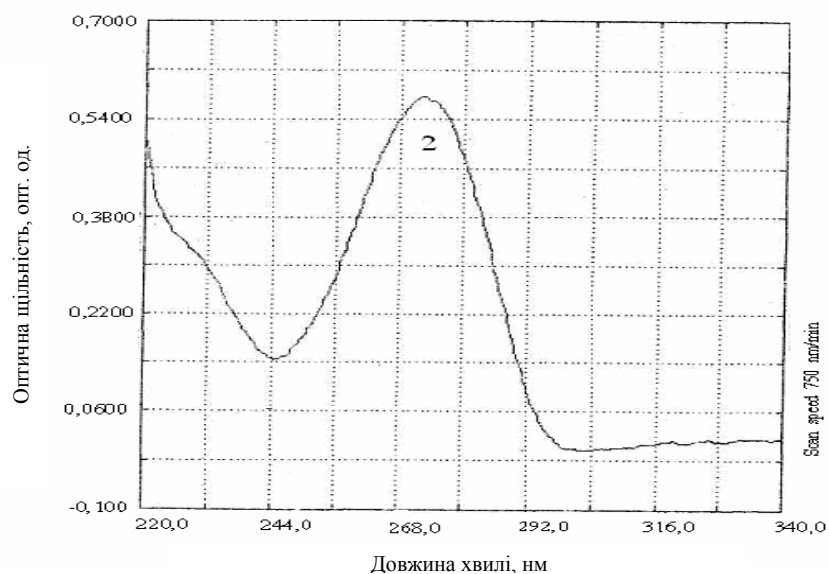


Рис. 21. Спектр поглинання пентоксифіліну після дії електричного поля

Таблиця 8

**Антимікотичні, спектральні та електрофоретичні властивості
протигрибкових азольних сполук**

Тип азольних сполук	Полярність	λ_{max} , нм	МПК, мг/л	Тест- мікроорганізм
		(до / після форезу)		
Флуконазол	аніон	260 / 260	1,56 / 1,56	<i>C. albicans</i> ВКПГу 401
Кетоконазол	аніон	256 / 256	2,5 / 2,5	
Траконазол	аніон	258 / 258	0,62 / 0,62	
Тікоконазол	аніон	236 / 236	0,62 / 0,62	
Біфоназол	аніон	260 / 260	2,5 / 2,5	
Клотримазол	аніон	276 / 276	0,31 / 0,31	

Класичним прикладом є флуконазол (рис. 22). Отже, отримані результати свідчать про те, що для лікування ускладнень, спричинених дріжджеподібними грибами, можна теж застосовувати діадинамофоретичний спосіб введення досліджених триазольних сполук.

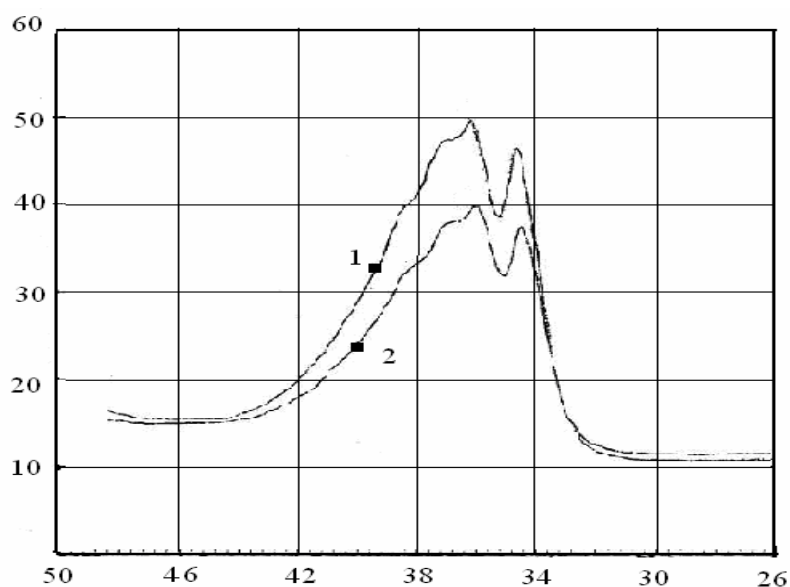


Рис. 22. Спектр поглинання флуконазолу: 1 – до дії електричного поля, 2 – після дії електричного поля

Таким чином, проведені дослідження свідчать про такі факти. По-перше, було встановлено, що під дією електричного поля не виникає змін ні в спектральних, ні в біологічних властивостях цілої низки сучасних антимікробних препаратів, ефективних у відношенні як аеробів й облигатних анаеробів (кліндаміцин, метронідазол), так і грибів, тому всі вони можуть бути введені за допомогою ДДФ, що дозволить перекрити увесь спектр збудників гнійно-септичних процесів у черевній порожнині.

Подальші дослідження проведені на моделі стрептококового перитоніту на кролях, які знаходилися в умовах стандартного лабораторного утримання та раціону харчування [166, 215]. Використовували септико-токсикологічну модель, яка була адаптована для *Streptococcus pyogenes*. Усі маніпуляції з тваринами проводили згідно положенням «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною або іншою метою». Операції виконували в експериментальній операційній біологічній клініці ЦНДЛ ХНМУ.

Операція проводилась під загальним знеболюванням шляхом внутрішньовенного введення каліпсолу (5 – 7 мг/кг), тіопенталу натрію (5 – 8 мг/кг), натрію оксибутирату (20 – 40 мг/кг), анальгіну (0,5 мл 50 %

розчину). Премедикацію здійснювали за допомогою розчину атропіну та димедролу в дозі, розрахованій відповідно до маси тіла тварини. Вступний наркоз здійснювали за допомогою внутрішньом'язового введення розчину каліпсола (7 – 10 мг/кг) і тіопенталу натрію (15 – 20 мг/кг).

Після вступного наркозу кроля поміщали на операційному столі у положенні лежачи на спині, кінцівки фіксували, у крайову вену вуха встановлювали внутрішньовенний катетер типу венфлон, наркоз поглиблювали. Операційне поле на передній черевній стінці та зону накладення нашкірних електродів (спина, живіт) ретельно виголювали та обробляли розчинами антисептиків (бетадин).

Через окремий розріз передньої черевної стінки проводився кишковий зонд з електродом для діадинамофорезу (рис. 23). Операційну рану зашивали пошарово вузловими швами капроною ниткою № 3. Зонд з електродом виводили через окремий боковий розріз та фіксували до шкіри (рис. 24). Після цього тонкий кишечник через зонд заповнювали фізіологічним розчином хлориду натрію. На цей момент асистент починав внутрішньовенне крапельне введення розчину.



Рис. 23. Зонд з електродом виведені через окремий розріз у черевній стінці

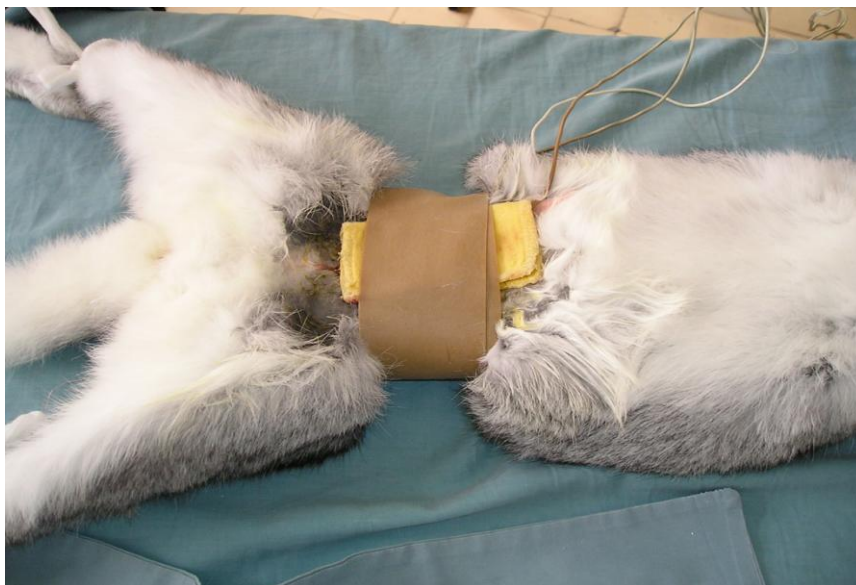


Рис. 24. Фіксація електродів еластичним джгутом, початок сеансу діадинамофорезу

Сила струму на виході може коливатися від 0,1 до 50 мА. Ендоінтестинальний електрод, виготовлений з нержавіючої сталі, довжиною 200 мм та діаметром 0,2 мм в робочій проекції мав площу $125,6 \text{ мм}^2$. Він проводився через середину перфорованого по довжині поліхлорвінілового зонду з оливою на кінці з того самого матеріалу. Цей електрод підключався як катод.

Як нашірні електроди використовували стандартні свинцеві пластинчасті електроди з гідрофільними прокладками ($10 \times 2 \text{ см}$). Їх накладали на шкіру живота та спини і приєднували до аноду.

При такому розташуванні електродів осередок запалення знаходився у міжелектродному просторі. Протягом 30 хвилин через венфлон у крайовій вені вуха внутрішньовенно крапельно вводили протимікробний препарат у терапевтичній дозі. На 15-й хвилині від початку введення антибіотика електроди підключались до апарата «Тонус – 2» відповідними полюсами.

Використовувались діадинамічні струми силою 3 мА, щільність струму $0,3 \text{ мА/см}^2$. Тривалість сеансу становила 30 хвилин, тобто продовжувалась ще 15 хв після закінчення інфузії.

При зіставленні даних накопичення гатифлоксацину в тканинах і його

елімінації з крові видно, що при значному підвищенні концентрації препарату (в 5,53 раза) при використанні ДДФ у порівнянні з контрольною групою спостерігається більш виражене зниження її в крові протягом перших годин. Вказане явище свідчить про ефективну елімінацію препарату із загального судинного русла в міжелектродний простір.

Таким чином, було виявлено, що діадинамічний струм не змінює ні фізико-хімічні, ні біологічні властивості гатифлоксацину.

Аналіз даних накопичення антибіотиків у осередку запалення показав, що використання ендоінтестинального ДДФ сприяє значному збільшенню накопиченню гатифлоксацину в міжелектродному просторі за рахунок підвищення елімінації його з кров'яного русла.

Для цефепіму було виявлено, що в контрольній групі кролів ($n = 5$) максимальній вміст антибіотика в осередку запалення спостерігався через 3 години після його введення і становив $(20,5 \pm 0,8)$ мкг/г.

При проведенні діадинамофорезу ($n = 5$) через 3 години спостереження відмічалось значне підвищення рівню цефепіму в осередку запалення до $(78 \pm 3,4)$ мкг/г при одномоментному зниженні концентрації антибіотика в сироватці крові порівняно з тим самим періодом у тварин контрольної групи.

Результати досліджень показали, що під впливом діадинамічних струмів через 3 години спостерігається збільшення накопичення цефепіму в осередку запалення в 2,45 раза в порівнянні з контролем. З огляду на односпрямованість графічної картини, накопичення потреби у подальшому спостереженні підвищення концентрації окремо для цефепіму не виникало. При гістологічному та імуноморфологічному дослідженні було виявлено, що у зоні ураження й периферичних лімфатичних вузлах інфікованих лабораторних тварин виявляються клітини – продуценти цитокінів, причому їхній вміст збільшений, у порівнянні з групою інтактних тварин. Ступінь виразності макрофагальної реакції, реакції плазматизації, а також відносного обсягу клітин-продуцентів цитокінів вірогідно вище таких у контрольній групі. Відмічається внутрішньосудинна фіксація поодиноких нейтрофільних гранулоцитів до

поверхні. Кількість плазмобластів і клітин-продуцентів інтерлейкінів IL-1, IL-6, TNF, IL-2RL, IL-4 – підвищена. Стінки деяких судин з осередковим фібриноїдним некрозом, відмічається проліферація ендотелію. При мікроскопічному дослідженні лімфатичних вузлів визначено повнокрів'я кровоносних капілярів, набряк слабо фуксинофільної стромы. Виявлена лімфоїдна гіперплазія фолікулів, у світлих центрах яких, й мозковому шарі переважають плазмобласти, плазматичні клітини, багатоядерні макрофаги. Т-лімфоцити розташовані переважно в паракортикальній зоні кори (рис. 25).

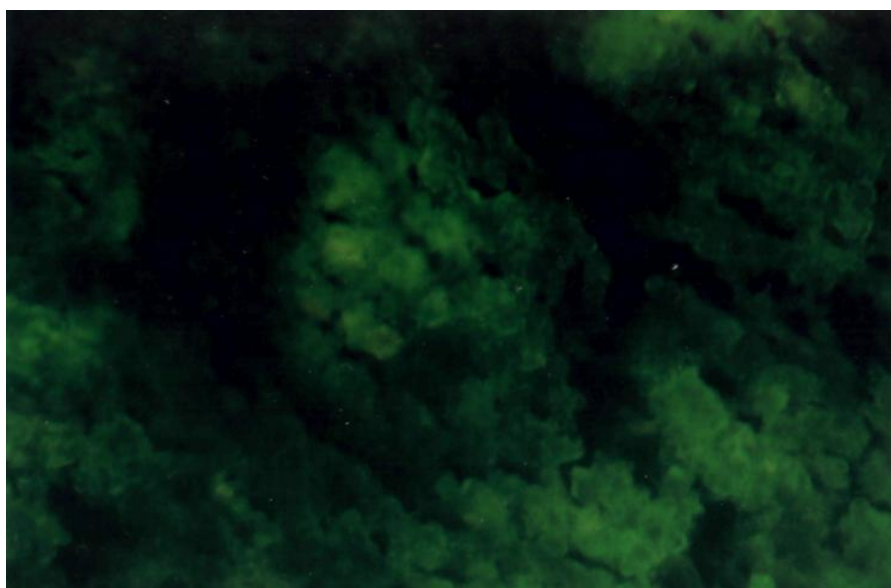


Рис. 25. Чисельність Т-лімфоцитів (CD3) у паракортикальній зоні лімфатичного вузла

Після проведеного ДДФ було виявлено – у лімфатичних вузлах спостерігається відновлення їх структури. Лімфатичні вузлики звичайних розмірів зі світлими центрами, в них переважають лімфоцити, лімфобласти і макрофаги з помірно вираженими реакціями на ДНП і РНП в ядрах і цитоплазмі (рис. 26). У клітинному складі мозкової речовини переважають лімфоцити, плазматичні клітини та макрофаги, не відзначається проліферації клітин синусів.

Імуногістохімічне дослідження виявило переважання Т-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8) у паракортикальній зоні кори (рис. 27), а також присутність їх у

мозковій речовині. β -лімфоцити (CD45RA) визначалися в корі і в мозковій речовині. У всіх зонах лімфатичного вузла визначалися макрофаги, моноцити (ED1), клітини-продуценти імуноглобулінів G і M, а також інтерлейкінів IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , IL-2RL.

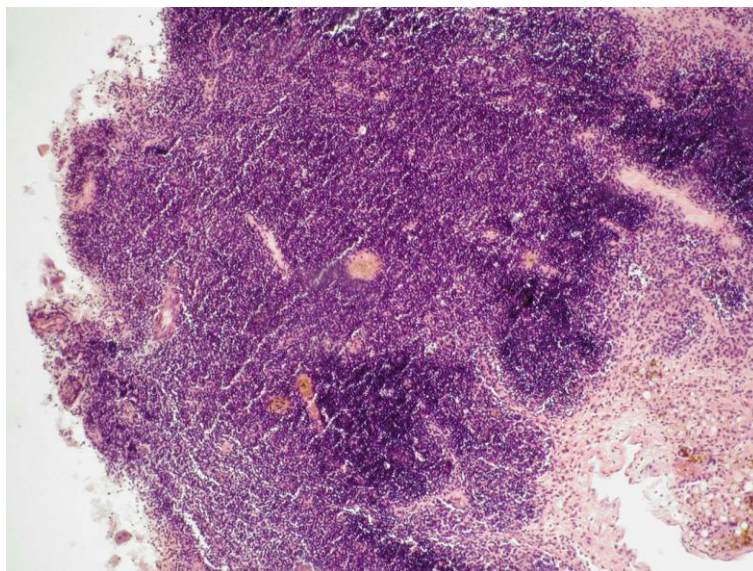


Рис. 26. Ознаки відновлення структури лімфатичного вузла: збільшення вмісту лімфоцитів в лімфатичних фолікулах, зниження проліферації клітин синусів. Повнокрів'я судин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

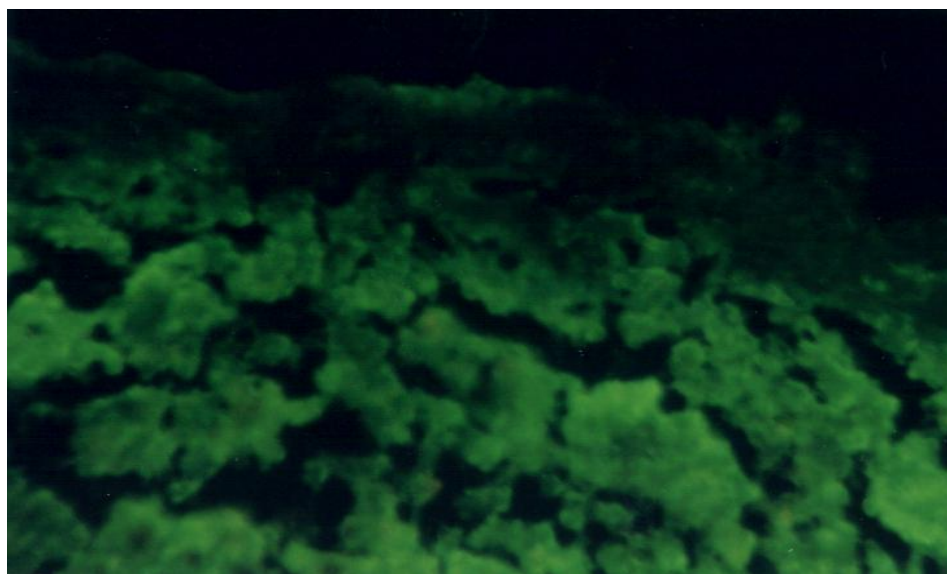


Рис. 27. Велика кількість Т-лімфоцитів (CD3) у паракортикальній зоні лімфатичного вузла. Непрямий метод Кунса з МКА CD3, $\times 120$

При використанні спрямованого транспортування антибактеріальних препаратів за допомогою ДДФ у зону запалення морфологічна картина характеризується значним зниженням ступеня виразності запально-проліферативних і деструктивно-некротичних процесів в стромі, судинах, зменшенням виразності дистрофічних і дисциркуляторних порушень. У лімфатичних вузлах спостерігаються ознаки відновлення їхньої структури і зменшення виразності морфологічних проявів антигенної стимуляції.

Аналіз даних накопичення вищевказаних лікарських препаратів в осередку запалення показав, що використання ендоінтестинального ДДФ сприяє значному збільшенню накопичення гатифлоксацину та цефепіму в міжелектродному просторі за рахунок підвищення елімінації його з кров'яного русла. Підвищення концентрації лікарських препаратів, відповідно, призводить до збільшення терміну фіксації їх в уражених тканинах.

Вивчення гістологічних змін черевини показало, що на 5-у добу в контрольній серії – мікроскопічно: в зоні ураження очеревини – перифокальна запальна лейкоцитарна інфільтрація, місцями інфільтрат розповсюджується у шовний матеріал. У зоні вираженої запальної інфільтрації – дрібні осередки некрозу, набряк. Відзначається смугоподібне розростання пухкої набряклої сполучної тканини, що заміщує тканину черевини. По периферії зони ураження є помірно виражена, переважно лімфоцитарна, запальна інфільтрація м'язового та підслизового шару. У зоні ураження прояви крайової регенерації слизової оболонки (рис. 28). У дослідній серії – мікроскопічно: в зоні ураження спостерігається перифокальне розростання волокнистої помірно набряклої сполучної тканини. Запальна клітинна інфільтрація незначна, переважно лімфоцитарна, є еозинофільноклітинна інфільтрація слизової оболонки, підслизового шару осередкового характеру. Слизова оболонка майже повністю регенована (рис. 29).

На 9-у добу в контрольній серії – мікроскопічно: у зоні ураження зберігається виражена осередкова лейкоцитарна запальна інфільтрація, поширена майже через усю черевину, з дрібними осередками некрозу. Перифокально –

розростання пухкої волокнистої клітинної сполучної тканини. Слизова оболонка в зоні ураження різко сплюснена, вкрита виразками (рис. 30).

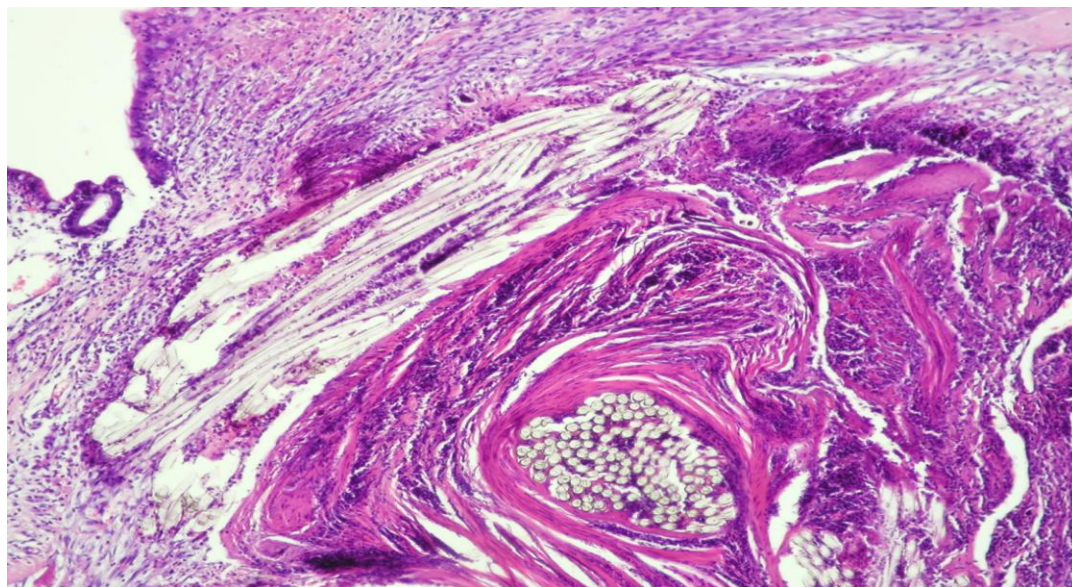


Рис. 28. Виражена запальна клітинна інфільтрація та осередки некрозу очеревини у зоні ураження. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 160$

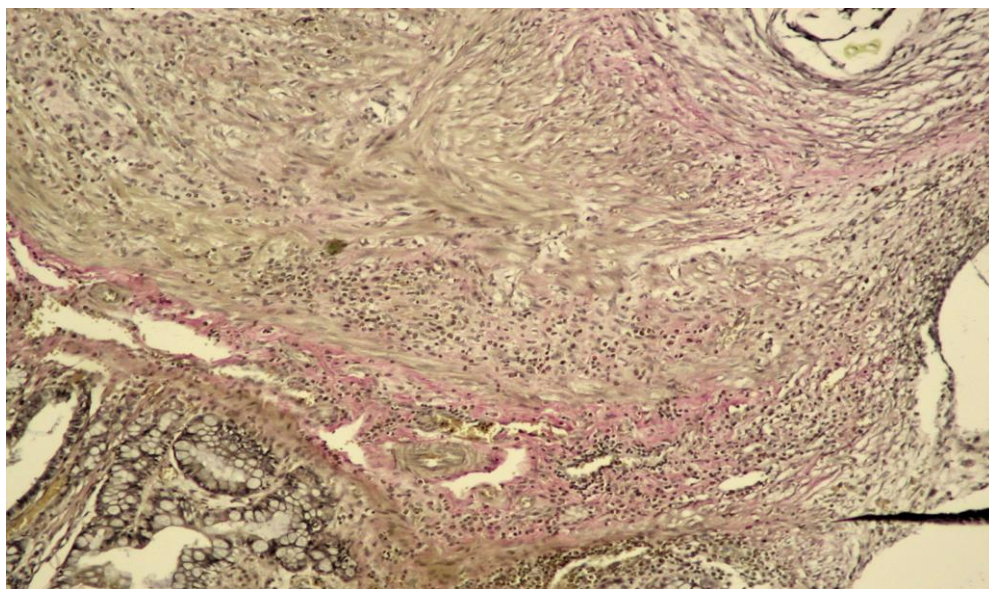


Рис. 29. Формування рубця, регенерація слизової в зоні ураження на 5-у добу експерименту в дослідній групі тварин. Забарвлення за Ван-Гізоном, $\times 160$

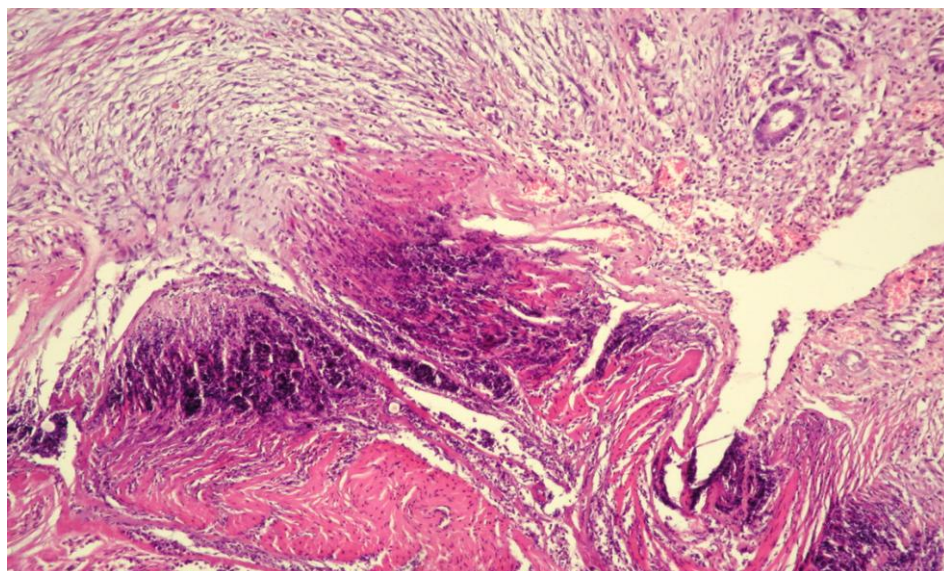


Рис. 30. Альтеративно-ексудативні зміни стінки кишки в зоні ураження очеревини

У дослідній серії – мікроскопічно: у зоні ураження очеревини сформована помірно васкуляризована ділянка фіброзної тканини. Запальна інфільтрація відсутня. Слизова оболонка регенерована (рис. 31).

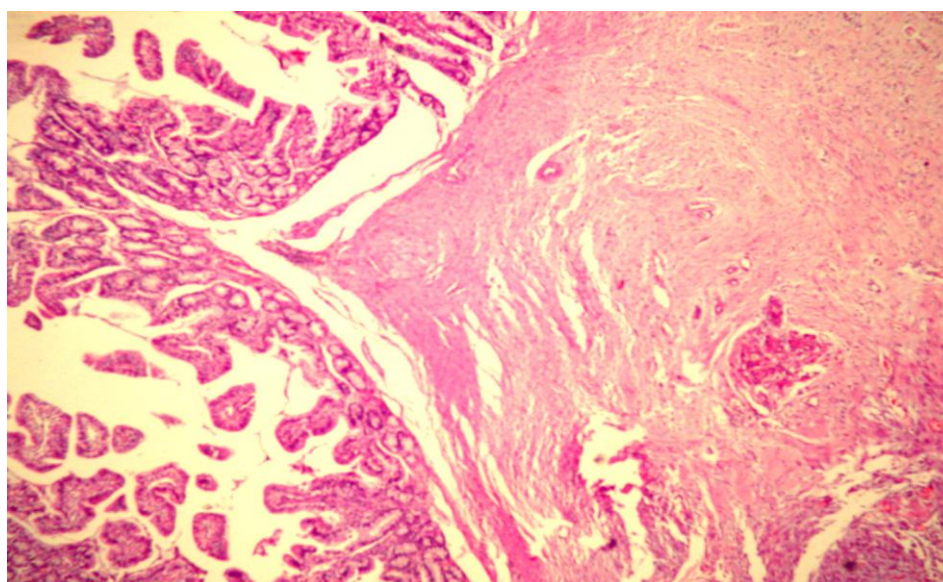


Рис. 31. У зоні ураження очеревини сформований фіброзний прошарок. Альтеративно-ексудативні зміни відсутні. Слизова регенерована. 9-а доба експерименту, дослідна група тварин. Зabarвлення гематоксиліном й еозином, $\times 80$

На 14-у добу – мікроскопічно: у зоні ураження очеревини перифокальне розростання пухкої набряклої сполучної тканини. Запальна перифокальна реакція помірна, в основному лімфо-плазмоцитарна. Слизова оболонка регенерована (рис. 32).

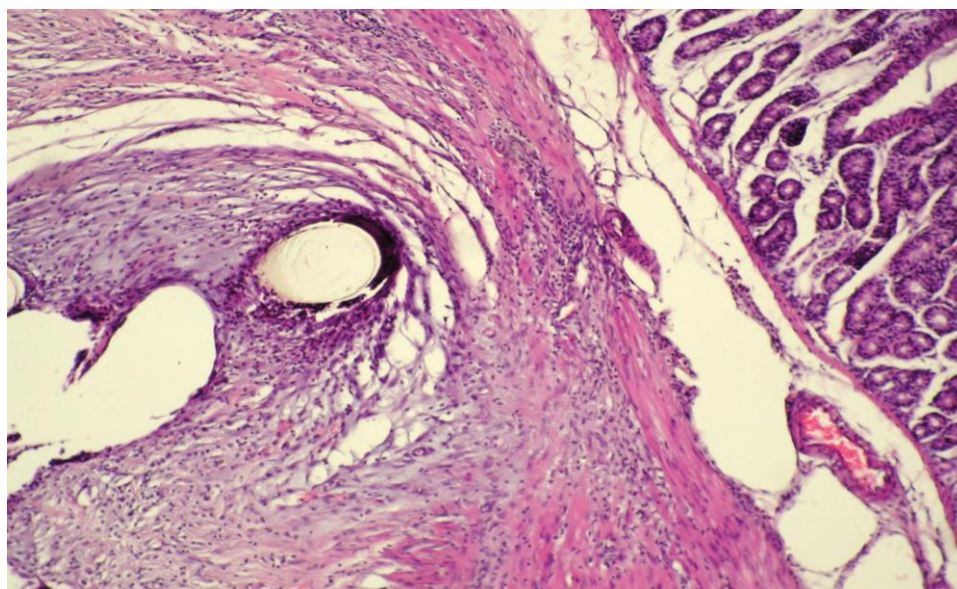


Рис. 32. Залишкові прояви запальної інфільтрації в зоні ураження очеревини. Перифокальні розростання пухкої набряклої сполучної тканини. Регенерація слизової оболонки

У дослідній серії – мікроскопічно: зона ураження представлена вузькою смугою сформованої сполучної тканини без запальних змін і регенерованою слизовою оболонкою (рис. 33).

Таким чином, морфологічні дані свідчать про те, що в дослідній серії загоєння запальної реакції відбувається значно раніше з формуванням рубцевої тканини, починаючи з 5-ї доби після операції, у той час як у контрольній групі на 9-у добу в зоні ураження очеревини ще зберігається запальна інфільтрація, відмічається формування фіброзної тканини зі слабкою регенерацією слизової оболонки.

У дослідній серії на 14-у добу в зоні ураженні очеревини був повністю сформований тонкий сполучнотканинний рубець з регенерованою слизовою оболонкою, у той час як у контрольній групі на 14-у добу в зоні ураження

очеревини зберігалась запальна клітинна інфільтрація, продовжувалось формування сполучної тканини.

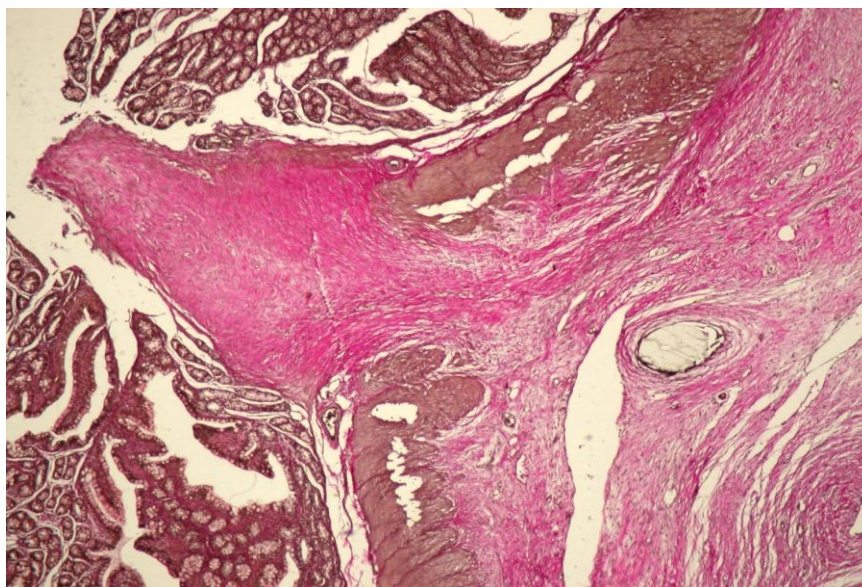


Рис. 33. У зоні ураження очеревини сформований тонкий рубець без запальних проявів. 14-а доба експерименту, дослідна група тварин

Зазначеним морфологічним змінам відповідала клітинна динаміка осередку запалення в ділянці зони ураження очеревини (табл. 9 – 10).

Таблиця 9

Динаміка запальних змін клітинного складу зони запалення очеревини кролів дослідної групи при внутрішньовенному введенні гатифлоксацину під впливом ендоінтестинального ДДФ

Строки дослідження	Клітинний склад, %				
	Нейтрофіли	Макрофаги	Фібробласти		Фіброцити
			незрілі	зрілі	
Контроль	1,33 ± 0,21	25,67 ± 1,63	2,17 ± 0,31	18,83 ± 0,65	52,00 ± 1,47
5-а доба	55,17 ± 2,09**	19,83 ± 0,48**	1,83 ± 0,31	9,83 ± 0,65**	13,33 ± 1,73**
9-а доба	8,50 ± 0,22 [#]	32,00 ± 0,63**	13,50 ± 0,72**	31,17 ± 0,95*	14,83 ± 0,48*
14-а доба	1,50 ± 0,22 [#]	19,83 ± 0,70**	6,00 ± 0,37**	33,17 ± 0,65**	39,33 ± 0,67*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ достовірна відмінність від звичайного перебігу запалення;
 ** – $p \leq 0,01$ достовірна відмінність від звичайного перебігу запалення;
 # – $p \leq 0,001$ достовірна відмінність від звичайного перебігу запалення.

Таблиця 10

Динаміка запальних змін клітинного складу зони запалення очеревини кролів контрольної групи при внутрішньовенному введенні гатифлоксацину

Строки дослідження	Клітинний склад, %				
	Нейтрофіли	Макрофаги	Фібробласти		Фіброцити
			незрілі	зрілі	
Контроль	$1,33 \pm 0,21$	$25,67 \pm 1,63$	$2,17 \pm 0,31$	$18,83 \pm 0,65$	$52,00 \pm 1,47$
5-а доба	$65,17 \pm 1,85^{***}$	$13,83 \pm 1,87^{***}$	$1,00 \pm 0,37^*$	$9,50 \pm 0,50^{***}$	$11,50 \pm 0,76^{***}$
9-а доба	$15,17 \pm 0,95^{***}$	$44,33 \pm 1,58^{***}$	$6,83 \pm 0,54^{***}$	$24,17 \pm 0,70^{***}$	$9,50 \pm 1,69^{***}$
14-а доба	$3,17 \pm 0,31^{***}$	$22,00 \pm 0,86$	$9,33 \pm 0,33^{***}$	$37,83 \pm 1,08^{***}$	$28,00 \pm 0,93^{***}$

Примітка. * – $p \leq 0,05$ достовірна відмінність від контролю;
 ** – $p \leq 0,01$ достовірна відмінність від контролю;
 *** – $p \leq 0,001$ достовірна відмінність від контролю.

Розвиток гострого запалення, що розвивається після інфікування черевної порожнини *Str. pyogenes*, супроводжувався характерними для запалення змінами клітинного складу осередку.

Спостерігалася виражена лейкоцитарна інфільтрація тканин, насамперед нейтрофільна. Кількість нейтрофілів зростала і максимальною була на 5-у добу, потім зменшувалася до 9-ї доби. Однак навіть на 14-у добу була вірогідно вищою за контроль.

Число моноцитів-макрофагів спочатку знижувалося до 5-ї доби, а потім збільшувалося, досягало максимуму на 9-у добу і поверталось до вихідного на 14-у добу.

Акумуляція незрілих фібробластів була знижена на 5-у добу, але в

подальшому збільшувалася і вірогідно перевищувала вихідну на 9-у – 14-у добу. Кількість зрілих фібробластів також зменшувалося на 5-у добу, а потім збільшувалося в період з 9-ї до 14-ї доби.

Число фіброцитів зменшувалося в усі терміни дослідження з поступовою тенденцією до відновлення, починаючи з 14-ї доби, хоча їхня кількість у цей термін була достовірно нижчою за контроль.

При розвитку гострого запалення тканин кишечника на тлі застосування селективного накопичення зазначених препаратів у зоні ураження очеревини за допомогою ДДФ динаміка змін клітинного складу осередку відрізнялася від такої при звичайному розвитку запалення.

Акумуляція нейтрофілів в осередку запалення була помітно знижена в порівнянні з такою при природному перебігу процесу, у період з 5-ї до 9-ї доби, і вже на 14-у добу поверталася до норми (рис. 34).

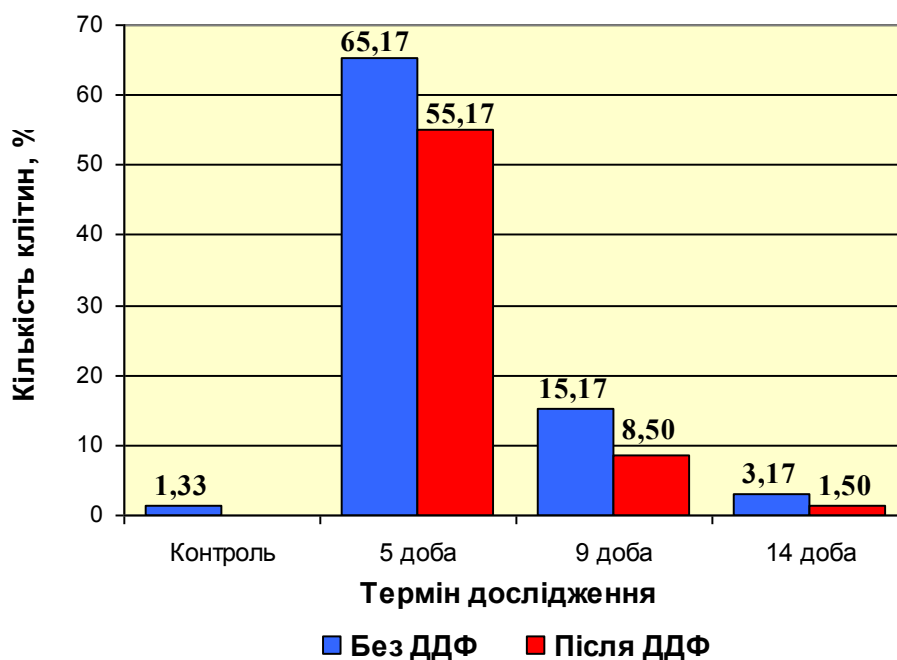


Рис. 34. Вміст нейтрофілів у динаміці гострого запалення очеревини при перитоніті й внутрішньовенному введенні антибіотиків та при застосуванні ендоінтестинального ДДФ

Накопичення моноцитів-макрофагів також було знижено на 5-у добу, але меншою мірою, ніж при звичайному перебігу запалення, збільшувалося на 9-у і зменшувалося нижче вихідного на 14-у добу (рис. 35).

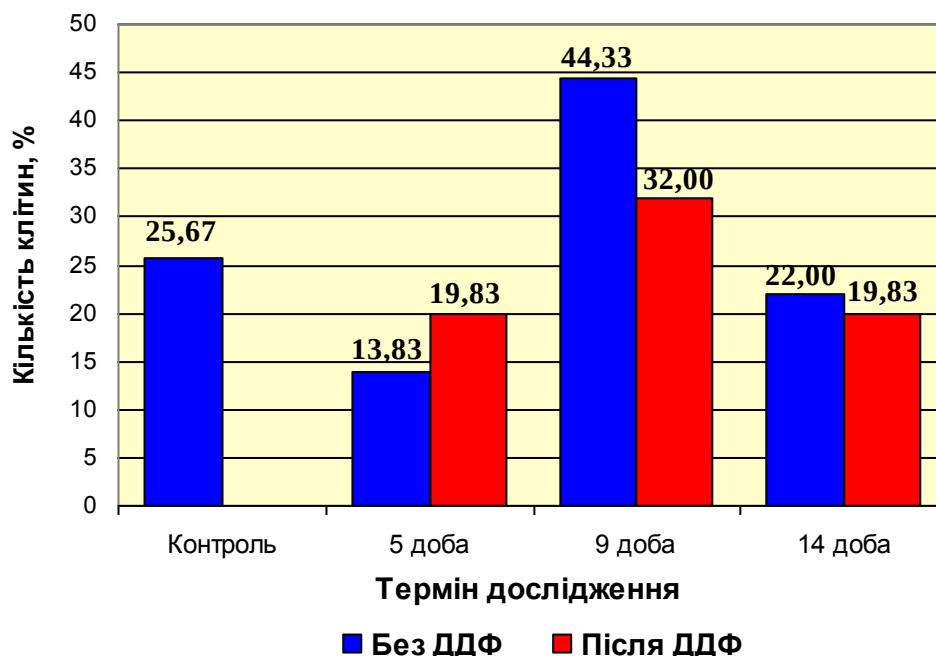


Рис. 35. Вміст моноцитів-макрофагів у динаміці гострого запалення тканин при внутрішньовенному введенні гатіфлоксацину та при застосуванні ендоінтестинального ДДФ

Акумуляція незрілих фібробластів також була знижена на 1-у добу, однак пік їх спостерігався раніше – на 9-у добу замість 14-ї при звичайному перебігу запалення і був більш вираженим (рис. 36).

Число зрілих фібробластів також зменшувалося на 5-у добу, а потім значно зростало до 9-ї доби замість 14-ї при звичайному розвитку запалення (рис. 37).

Кількість фіброцитів також була знижена в усі строки дослідження, однак, починаючи з 9-ї доби, їх кількість була вірогідно вищою, ніж при звичайному перебігу процесу (рис. 38).

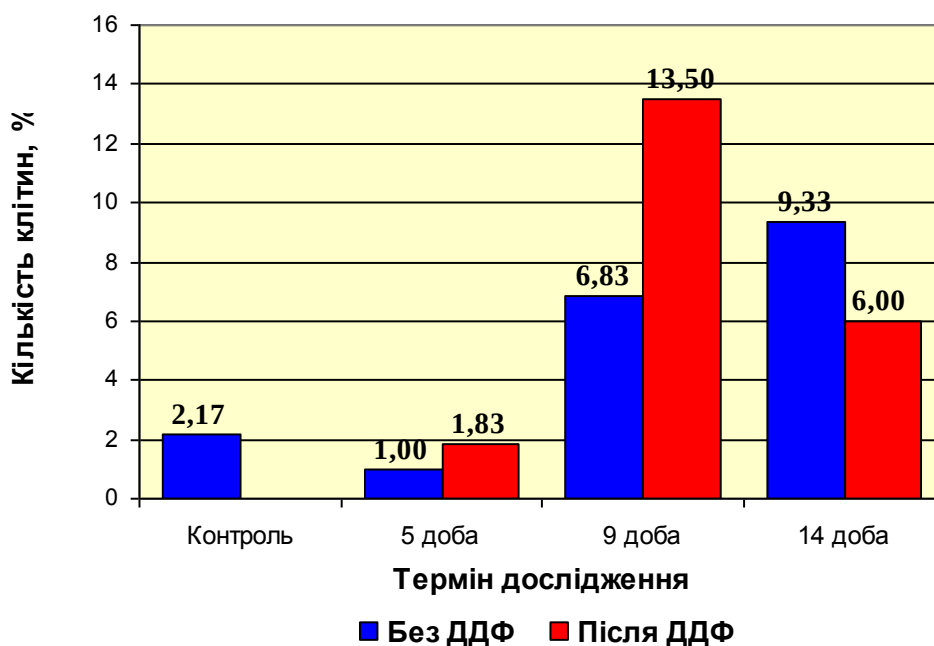


Рис. 36. Вміст незрілих фіброblastів у динаміці гострого запалення тканин очеревини при внутрішньовенному введенні гатифлоксацину та при застосуванні ендоінтестинального ДДФ

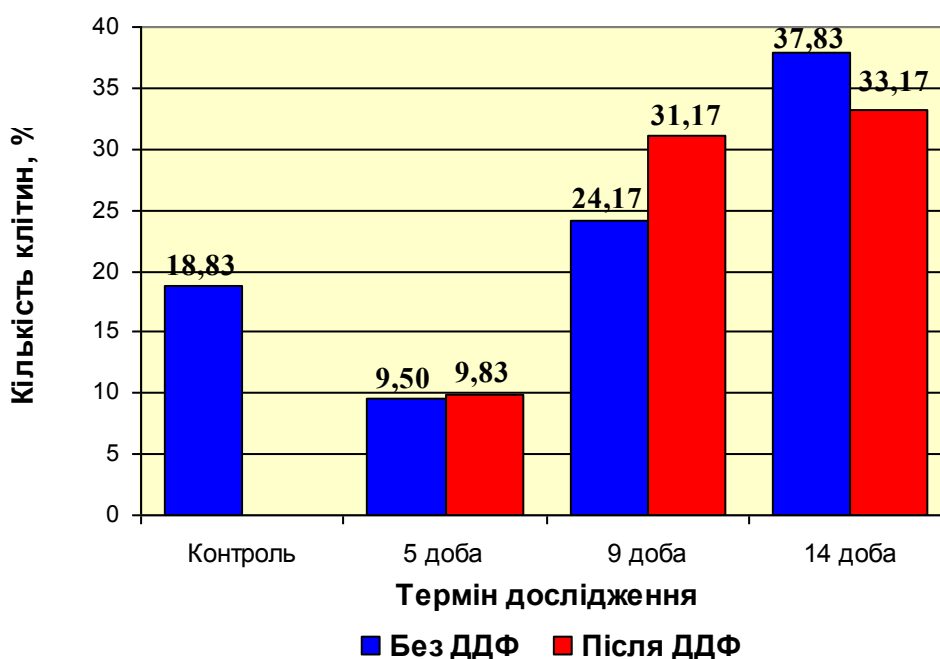


Рис. 37. Вміст зрілих фіброblastів у динаміці гострого запалення тканин очеревини при внутрішньовенному введенні гатифлоксацину та при застосуванні ендоінтестинального ДДФ

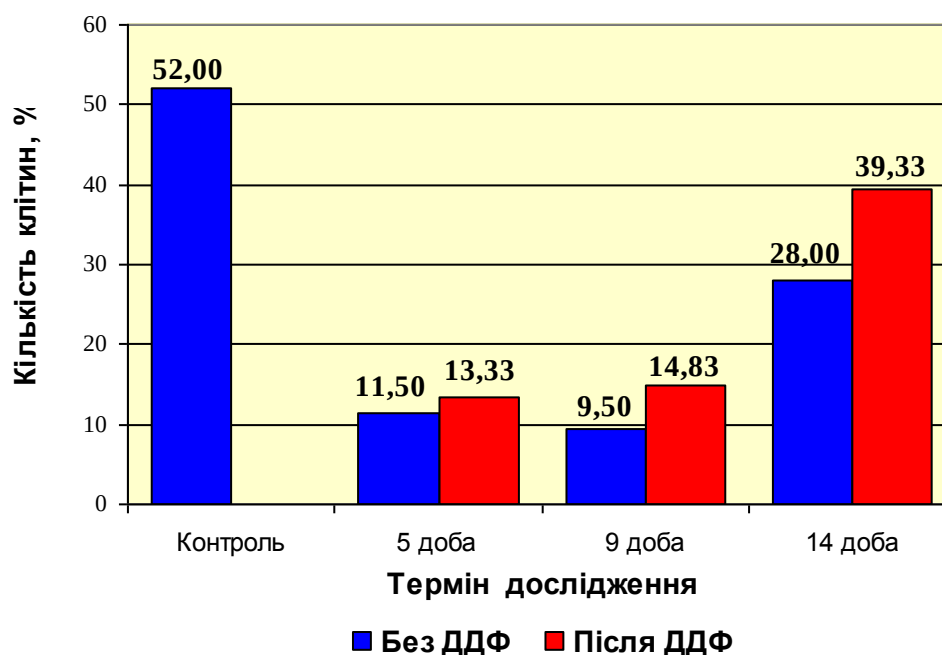


Рис. 38. Вміст фіброцитів у динаміці гострого запалення тканини очеревини при внутрішньовенному введенні антибіотиків і пентоксифіліну

Отримані результати показують, що при застосуванні ДДФ гатифлоксацину помітно пригнічується нейтрофільна та посилюється макрофагально-фібробластична реакція. З огляду на провідну роль нейтрофілів у розгортанні, а моноцитів-макрофагів і фібробластів – у стиханні запалення, можна вважати, що в даному випадку протизапальний ефект накопичення вказаних препаратів за допомогою діадинамічних струмів складається в обмеженні альтеративних і посиленні репаративних явищ і захисно-приспосувальної ролі запалення в цілому.

Таким чином, експериментально доведена ефективність застосування розробленої методики спрямованого транспортування протимікробних засобів у вогнище запалення, яка дозволяє уникнути післяопераційних гнійних ускладнень.

Розроблено доступну для абсолютної більшості хірургічних стаціонарів методику вдосконалення протимікробної терапії на основі внутрішньотканинного діадинамофорезу антибіотиків.

Внаслідок вивчення впливу електричного поля на фізико-хімічні та біологічні властивості протимікробних засобів отримано можливість вибору

адекватного антимікробного впливу на запальний процес з урахуванням патологічної контамінації та чутливості мікроорганізмів до вказаних препаратів. Застосування способу накопичення лікарських препаратів в осередку запалення зменшує ризик інфікування черевної порожнини, що у певній мірі є протимікробною профілактикою при запальних процесах черевної порожнини.

Проведене морфологічне дослідження осередку ураження очеревини при перитоніті з вивченням виразності запальних змін, що було проведено на двох серіях експериментальних тварин, довело ефективність запропонованої методики системного захисту черевної порожнини.

Низька ефективність протимікробної терапії гнійно-запальних захворювань у дітей при традиційних схемах лікування пов'язана зокрема з відсутністю вибіркової дії по відношенню до зацікавлених органів і тканин, яку звуть «спрямованим транспортом» до ураженого органу і тканин.

Використання ліпідних ліпосом відкриває нові перспективи щодо селективного накопичення протимікробних засобів в осередку запалення.

Ліпін – ліпосомальний препарат, розроблений в інституті біохімії АН України в 1991 році. Він був затверджений до використання Фармакологічним комітетом МОЗ України в 1994 році (реєстраційний № 95/III/I).

Одним з напрямків у боротьбі з ендотоксикозом є стабілізація біологічних мембран шляхом активації антиоксидантного захисту організму. Ліпін проявляє себе в полі стабілізації клітинних і субклітинних мембран, інактиватора процесів перекисного окислення ліпідів, має антигіпоксичні та бактерицидні властивості, бере участь у нормалізації білкового та ліпідного обмінів.

У клініці проведене експериментально-клінічне дослідження ефективності ліпосомальних форм протимікробної терапії на прикладі гострої деструктивної пневмонії (Мехтиханов М. С., 2003).

Одержані позитивні лікувальні ефекти досягнуті завдяки використанню комбінованої з ліпосомами протимікробної терапії, за рахунок чого підвищується концентрація антибіотиків в осередку запалення, збільшується тривалість їхнього терапевтичного ефекту, знижується токсичність протимікробних засобів.

Використання антибіотиків у комплексі з ліпіном призводить до оновлення місцевих імунних реакцій, знижує вірогідність фіксації імунних комплексів на базальних мембранах судин і бронхів, тим самим протидіє прогресуванню запального патологічного процесу.

Ліпін у комбінації з антибіотиками знижує рівень продуктів ПОЛ та АОН у 2,02 та 1,2 раза, що сприяє зниженню тяжкості захворювання.

Ліпін знижує фармакологічну токсичність антибіотиків у 1,5 – 3,3 раза, підвищує концентрацію протимікробних засобів в 1,81 раза і продовжує дію терапевтичного ефекту більш ніж на 2 години.

Розроблена лікувальна програма дозволяє зменшити строки перебування у стаціонарі на 10,32 – 10,82 ліжко/дня, знизити курсову дозу антибіотиків в одиницях індексу антибактеріальної терапії з $(25,44 \pm 6,19)$ у. о. до $(17,76 \pm 4,11)$ у. о.

БІОПЛІВКОУТВОРЕННЯ ТА МЕТОДИ ВПЛИВУ НА НЬОГО

Даний розділ досліджень присвячений удосконаленню методики відтворення біоплівок мікроорганізмів й відноситься до експериментальної медицини, а саме до мікробіології і може бути використаним в розробці моделі формування біоплівок мікроорганізмів для визначення дії протимікробних засобів й фізико-хімічних факторів на мікробні угруповання.

Незважаючи на швидкий розвиток досліджень у експериментальній клінічній медицині в останні десятиріччя, розробки нових експериментальних моделей біоплівок мікроорганізмів, оптимальної експериментальної моделі відтворення біоплівки мікроорганізмів з високою точністю початкової концентрації мікробів (вмісту мікробної зависі), що максимально приближує формування такої у клінічних умовах та викликає гнійно-запальний процес, на наш погляд, досі не знайдено. Основними недоліками відомих способів експериментального моделювання біоплівок мікроорганізмів є їх недостатня ефективність, обумовлена тим, що вони не враховували початкову концентрацію мікроорганізмів [26, 104].

У зв'язку з вище викладеним, в основу даної моделі формування біоплівок покладено задачу підвищення ефективності способу відтворення біоплівок мікроорганізмів шляхом підвищення точності визначення вмісту бактеріальних клітин в інокулюмі.

Задача, яку покладено в основу моделі, вирішують тим, що у відомому способі відтворення біоплівок мікроорганізмів, що включає первинну інкубацію ізолятів, змив інокуляту, розведення вихідної бактеріальної суспензії до необхідної концентрації мікроорганізмів в одиниці об'єму, під контролем вимірювання мутності інокуляту, інкубація бактеріальної суспензії, вимір оптичної щільності рідини, фарбування біоплівки та вимірювання її щільності, згідно з корисною моделлю, змив штамів виконують суспензійним середовищем, вимірюванням концентрації мікробних клітин у мілілітрі рідини виконують у два етапи: на мутномірі з повторним вимірюванням на рідері з додаванням стандартів

і з наступною інкубацією бактеріальної суспензії при 37 °С протягом 24 годин у вологому контейнері.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення ефективності відтворення біоплівки мікроорганізмів, обумовлено тим, що в якості рідини для змиву штамів використано суспензійне середовище, вимірювання концентрації мікробних клітин виконано в два етапи: на мутномірі з повторним вимірюванням на рідері з додаванням стандартів і наступною інкубацією бактеріальної суспензії при 37 °С протягом 24 годин у вологому контейнері.

Спосіб виконують таким чином: утворення біоплівки вивчали за допомогою визначення здатності штамів бактерій до адгезії на поверхні 96 комірковий полістиролових планшетів для імуноферментного аналізу. Штами вирощували за загальноприйнятими у мікробіології методами на рекомендованих для кожної родини бактерій середовищах та умовах культивування. Здобуті культури змивали суспензійними середовищами, які індивідуальні для кожної родини бактерій або фізіологічним розчином. Вимірювали оптичну щільність вихідної (початкової) бактеріальної суспензії на «Densi-La-Meter» й доводили її концентрацію відповідно до ступенів за McFarland, яка неоднакова для різних родин мікроорганізмів (наприклад, для ентеробактерій – 1McF, для стрептококів – 3McF, для стафілококів, анаеробів й неферментерів – 2McF) за допомогою суспензійного середовища або фізіологічного розчину. Для більш точного вимірювання оптичної щільності та її корекції бактеріальну суспензію, що відповідала певному ступеню за McFarland, інокулювали у комірки панелі дозатором по 200 мкл у 4 повтореннях. В якості негативного контролю вносили 200 мкл поживного бульйону або суспензійного середовища. Стандарти мутності готували з $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ й H_2SO_4 за методикою «Pliva-Lachema» та виробниками «Densi-La-Meter», що використовуються для контролю якості роботи прибору: I ступінь за McFarland – 0,1 мл 1 % розчину $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ й 9,9 мл 1 % розчину H_2SO_4 ; II ступінь за McFarland – 0,2 мл 1 % розчину $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ й 9,9 мл 1 % розчину H_2SO_4 ; III ступінь за McFarland – 0,3 мл 1 % розчину $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ та 9,9 мл 1 % розчину H_2SO_4 . Кількість інокульованих планктонних клітин

підраховували на фотометрі «Multiskan EX 355» при довжині хвилі 540 нм й виражали в умовних одиницях оптичної щільності (рис. 39).

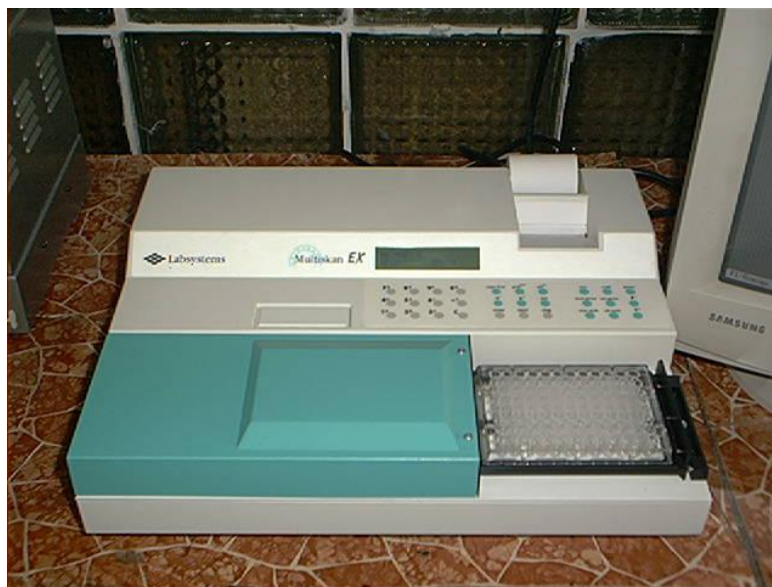


Рис. 39. Фотометр «Multiskan EX 355»

Здобута середня математична оптична щільність (з 4 комірок) не повинна відрізнятися від необхідної нам концентрації мікроорганізмів, більш ніж 10 %. При корекції оптичної щільності мікроорганізмів у початковій бактеріальній суспензії необхідно скористуватися суспензійним середовищем або фізіологічним розчином. Після одержання бактеріальної суспензії з необхідною концентрацією мікроорганізмів у комірки планшета інокулюється по 200 мкл даної суспензії з відповідним поживним середовищем у 4 повтореннях з подальшою інкубацією згідно умовам для кожної родини бактерій у вологому контейнері під закритою кришкою планшета. Через 24 години інкубації (48 в залежності від умов культивування мікроорганізмів) проводили підрахунок кількості клітин на рідері. З комірок панелі вилучали планктонні клітини й забарвлювали плівки. Для цього у комірку вносили 200 мкл фосфатного буферу (або дистильованої води) й 15 мкл 1 % спиртового розчину кристалвіолету та інкубували 45 хвилин при кімнатній температурі. Після триразового промивання фосфатним буфером (або дистильованою водою) у комірки для екстракції фарби з плівки додавали 250 мкл

96 % етилового спирту та інкубували ще 45 хвилин при кімнатній температурі й вимірювали оптичну щільність цього розчину при довжині хвилі 540 нм. Інтенсивність забарвлення вмісту комірок (спирту у комірках) відповідала ступеню плівкоутворення. Кількісним вираженням ступеня утворення біоплівки є значення оптичної щільності, що виміряні на спектрофотометрі при 540 нм.

Дані теперішнього дослідження переконливо показують доцільність використання у дослідах при відтворенні біоплівок мікроорганізмів, збудників гнійно-запальних процесів дану модель із застосуванням для отримання інокулюму суспензійного середовища та вимірюванням оптичної щільності на мутномірі «Densi-La-Meter» за шкалою McFarland відповідного ступеня для кожної родини мікроорганізмів за шкалою відповідності показників оптичної щільності мікробних суспензій (у одиницях McFarland) концентрації мікробних клітин (КУО/мл) для підвищення ефективності відтворення біоплівки мікроорганізмів з метою визначення антибіотикочутливості за здатністю формування біоплівок під впливом різної концентрації протимікробних засобів для призначення адекватної антибіотикотерапії при гнійно-запальних інфекціях.

Спосіб моделювання біоплівок мікроорганізмів, чинників гнійно-запальних процесів, що включає відтворення біоплівок мікроорганізмів шляхом заміни дистильованої води у якості рідини для змивання штамів суспензійним середовищем для змивання інокулюму з послідуочим вимірюванням концентрації мікробних клітин у мл на мутномірі «Densi-La-Meter», з повторним коректуванням оптичної щільності інокуляту на рідері до термостатування для підвищення точності вмісту бактеріальних клітин в інокулюмі. Це сприяє підвищенню ефективності відтворення біоплівки мікроорганізмів з метою визначення антибіотикочутливості за здатністю формування біоплівок під впливом різної концентрації протимікробних засобів для призначення адекватної антибіотикотерапії при гнійно-запальних інфекціях.

Науковці в усьому світі проводять дослідження щодо пошуку засобів, які зможуть блокувати формування біоплівок збудників гнійно-запальних процесів та попередження формування вторинних біоплівок мікроорганізмами. Особливого

значення надають впливу ультразвукового випромінювання на руйнування біоплівки та попередження формування біоплівки мікроорганізмами *in vitro*. Здатність ультразвуку руйнувати біоплівки мікроорганізмів обумовлює необхідність оцінки ефективності цієї дії.

Для вирішення поставленої задачі, що включає оцінку ефективності впливу низькоінтенсивного ультразвукового випромінювання на сформовані біоплівки та попередження формування вторинних біоплівки мікроорганізмами, ультразвукове опромінення та реєстрацію і оцінювання руйнівного ефекту, вимірювання оптичної щільності біоплівки, утвореної мікроорганізмами, збудниками гнійно-запальних процесів, на поверхні 96-коміркової полістиролової панелі після інкубації інокуляту в продовж 24 годин, після інкубації інокульовані дослідні біоплівки мікроорганізмів розміщують у зону дії ультразвукового випромінювання (ультра звукові хвилі низької інтенсивності від 2 до 3 Вт/см²; робоча частота коливань – 26,5 кГц; амплітуда коливань – від 50 до 80 мкм) протягом 10 хвилин, а за порівнянням оптичної щільності дослідних і контрольних сформованих біоплівки роблять висновок про ступінь руйнування біоплівки. Планктонні клітини засівають на поживний агар, терmostатують протягом доби, готують бактеріальну суспензію й інокують у комірки планшету. Потім додають суспензійне поживне середовище й терmostатують у вологій камері протягом доби. Далі за методикою оцінюють ступінь агрегації мікробних клітин.

У результаті проведення дослідження впливу випромінювання ультразвуком *in vitro* на сформовані біоплівки ізолятів *E. coli* та *St. aureus* було встановлено, що після опромінення сформованих біоплівки *E. coli* протягом 10 хвилин ультразвуковими хвилями низької інтенсивності від 2 до 3 Вт/см², робочою частотою коливань 26,5 кГц з амплітудою коливань від 50 до 80 мкм спостерігається зниження оптичної щільності біоплівки у 2,8 раза порівняно з оптичною щільністю біоплівки *E. coli* до опромінення (0,39 од.ощ. $\pm$ 0,03 од.ощ. й 1,1 од.ощ. $\pm$ 0,01 од.ощ. відповідно).

Аналогічні дані здобуті при вивченні дії ультразвукового випромінювання протягом 10 хвилин на сформовані добові біоплівки *St. aureus*: зафіксовано зниження показника оптичної щільності у 4,5 раза порівняно з таким до опромінення: $(0,25 \pm 0,07)$ од.ощ. та $(1,12 \pm 0,03)$ од.ощ. відповідно, що свідчить про порушення цілісності сформованих біоплівок ізоляторів.

При визначенні здатності до біоплівкоутворення планктонними клітинами *E. coli* та *St. aureus* після дії безперервного низькоінтенсивного ультразвукового випромінювання протягом 10 хвилин встановлено (рис. 40), що вилучені планктонні клітини не здатні формувати щільні біоплівки: $(0,068 \pm 0,01)$ од.ощ. та $(0,08 \pm 0,02)$ од.ощ. відповідно, що є дуже важливим фактом при призначенні адекватної комбінованої терапії.

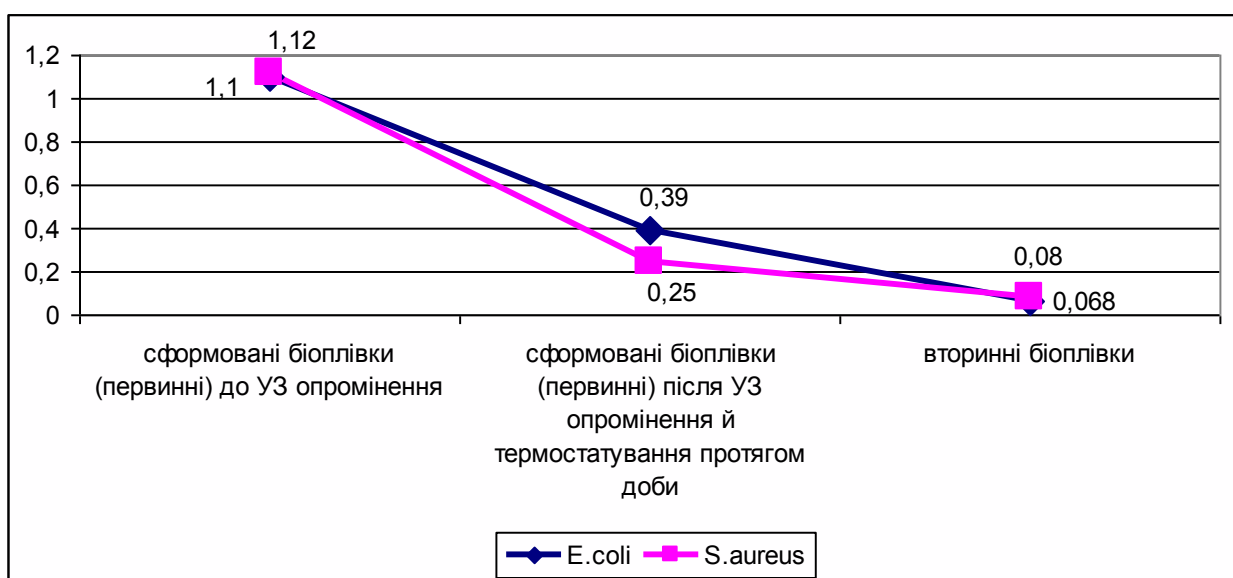


Рис. 40. Дія ультразвукового випромінювання протягом 10 хвилин на сформовані біоплівки *E. coli* та *St. aureus*

Запропонований спосіб може бути використаний для визначення оптимальних схем комплексної терапії гнійно-запальних процесів із застосуванням ультразвукової кавітації й протимікробних засобів в умовах моделювання у доклінічних експериментах та клінічній практиці при лікуванні ГЗП у дітей.

Отже, для оцінки впливу безперервного низькоінтенсивного ультразвукового випромінювання на формування біоплівки або на планктонні клітини мікроорганізмів – збудників гнійно-запальних процесів з метою визначення здатності до агрегації, що включає вимірювання оптичної щільності плівки, утвореної мікроорганізмами, збудниками гнійно-запальних процесів, на поверхні комірок полістиролової панелі після інкубації інокуляту впродовж 24 годин, який відрізняється тим, що перед інкубацією інокульовані дослідні ізоляти або після інкубації сформовані біоплівки розміщують у зону дії ультразвуку та опромінюють ультразвуковим апаратом УЗР-М, з технічними характеристиками: ультразвукові хвилі низької інтенсивності від 2 до 3 Вт/см²; робоча частота коливань – 26,5 кГц; амплітуда коливань від 50 до 80 мкм протягом 1 – 10 хвилин, а потім за порівнянням оптичної щільності дослідних та контрольних сформованих біоплівки роблять висновок про ступінь агрегації бактерій.

Антибактеріальна ультразвукова терапія є альтернативою антибіотикотерапії і полягає у виборчій окисній деструкції патогенних мікроорганізмів при комбінованому впливі біологічних факторів та ультразвуку з певною довжиною хвилі. Контрольований ефект дії ультразвукового випромінювання може бути використаний і для корекції чисельності певного виду бактерій в складі мікрофлори, вилученої з вогнищ запалення при гнійних ускладненнях після хірургічного втручання та з катетерів, дренажних конструкцій, венфлонів, оскільки застосування тільки антимікробних препаратів є неефективним, у зв'язку з утворенням ізолятами щільних біоплівки. Проте, дані про реакції збудників гнійно-запальних процесів на комплексну дію ультразвуку й озонованого фізіологічного розчину практично відсутні, а їх одержання становить значний науковий інтерес і може мати прикладне значення. Тому метою даного розділу роботи було вивчення дії ультразвукового випромінювання й озонованого фізіологічного розчину на планктонні форми й біоплівки бактерій, збудників ГЗП у дітей.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що після дії ультразвукового випромінювання заданими параметрами протягом 10 хвилин на суспензійні культури *St. aureus* й *E. coli* й наступним термостатуванням протягом доби у вологій камері спостерігається зниження оптичної щільності біомаси ізолятів у 2,4 й 1,7 раза порівняно з контролем: $(0,743 \pm 0,06)$ од.ощ. та $(1,751 \pm 0,08)$ од.ощ.; $(1,491 \pm 0,05)$ од.ощ. й $(2,581 \pm 0,09)$ од.ощ. відповідно. При визначенні здатності до формування первинних біоплівок, опромінених суспензійних культур, встановлено той факт, що основу бактеріальної біомаси складали планктонні клітини $(0,78 \text{ од.ощ.} \pm 0,05 \text{ од.ощ. й } 0,711 \text{ од.ощ.} \pm 0,03 \text{ од.ощ.}$ відповідно), які були не здатні формувати щільну біоплівку порівняно з контрольними (неопроміненими) штамами: $(0,069 \pm 0,005)$ од.ощ. та $(1,12 \pm 0,06)$ од.ощ.; $(0,083 \pm 0,003)$ од.ощ. та $(1,115 \pm 0,07)$ од.ощ. відповідно (рис. 41 – 42).

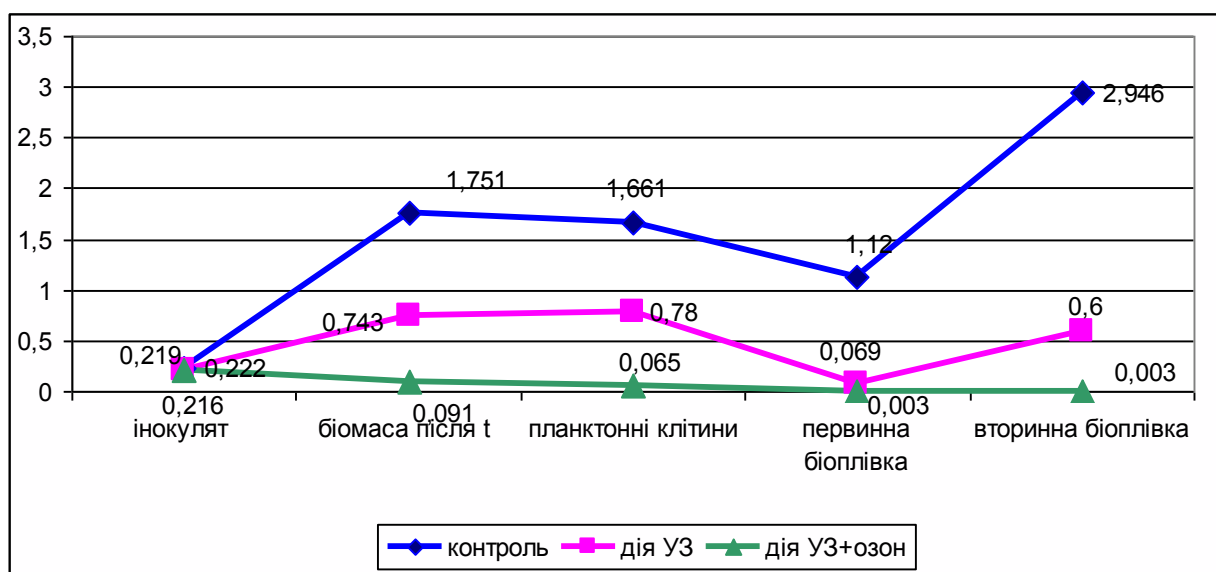


Рис. 41. Вплив УЗ випромінювання й озонованого фізіологічного розчину на суспензійну культуру *St. aureus*

При додаванні у комірки планшетів із суспензійними культурами ізолятів *St. aureus* й *E. coli* озонованого фізіологічного розчину після ультразвукового випромінювання протягом 10 хвилин й добового термостатування у вологій камері встановлено, що оптична щільність біомаси знизилася у 2,4 раза порівняно

з початковою бактеріальною суспензією *St. aureus* та у 19,2 раза порівняно з контролем, що свідчить про відсутність здатності до репродукції й стадії бактеріолізу.

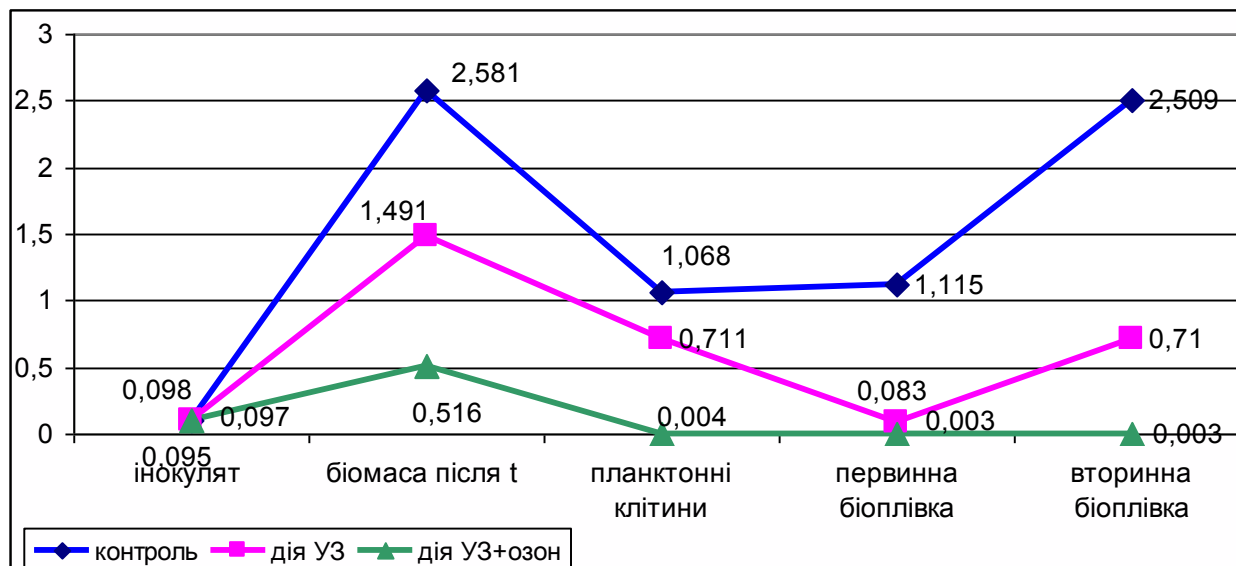


Рис. 42. Вплив УЗ випромінювання й озонованого фізіологічного розчину на суспензійну культуру *E. coli*

Що стосується комплексного впливу ультразвуку й озонованого фізіологічного розчину на суспензійні культури ізолятів *E. coli*, здобуті результати дещо відрізняються від впливу на грампозитивні бактерії, а саме: показник оптичної щільності біомаси після термостатування знизився у 5 разів порівняно з контролем, але підвищувався порівняно з початковою концентрацією, що можливо пояснити дією ультразвуку на клітинну стінку бактерій й вивільненням ліпополіпротеїнових комплексів, що дають щільність суспензії. При висіві даної біомаси на поживні середовища встановлено той факт, що КУО не утворювалися, що свідчить про нежиттєздатність планктонних клітин. Планктонні клітини, як *St. aureus* так й *E. coli* були нездатні продукувати біоплівки (0,003 од.ощ. $\pm$ 0,0001 од.ощ.) порівняно з контрольними значеннями та з дією тільки ультразвуковим опроміненням.

За результатами впливу ультразвукового опромінення сформованих добових біоплівок *St. aureus* й *E. coli* встановлено, що під впливом ультразвуку

щільність сформованих біоплівок зменшується у 16,4 та 12,3 раза відповідно порівняно з контролем: $(0,068 \pm 0,002)$ од.ощ. й $(1,112 \pm 0,06)$ од.ощ.; $(0,09 \pm 0,007)$ од.ощ. й $(1,11 \pm 0,005)$ од.ощ. відповідно, що свідчить про руйнівну дію ультразвуку на екзоклітинний матрикс біоплівки (рис. 43 – 44).

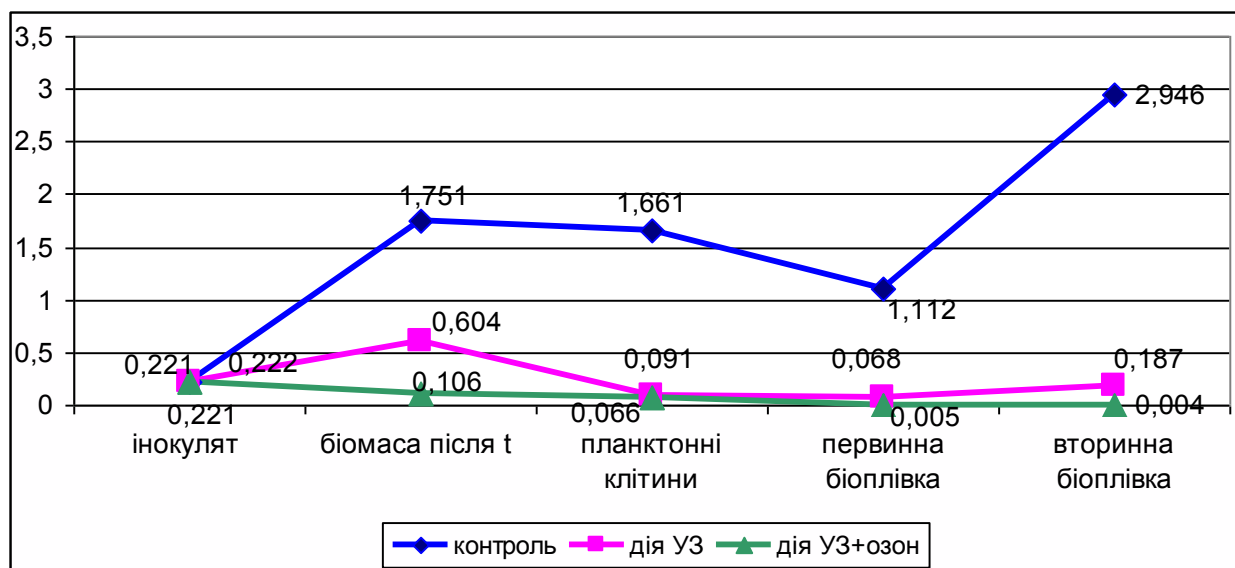


Рис. 43. Вплив УЗ випромінювання й озонованого фізіологічного розчину на сформовані біоплівки *St. aureus*

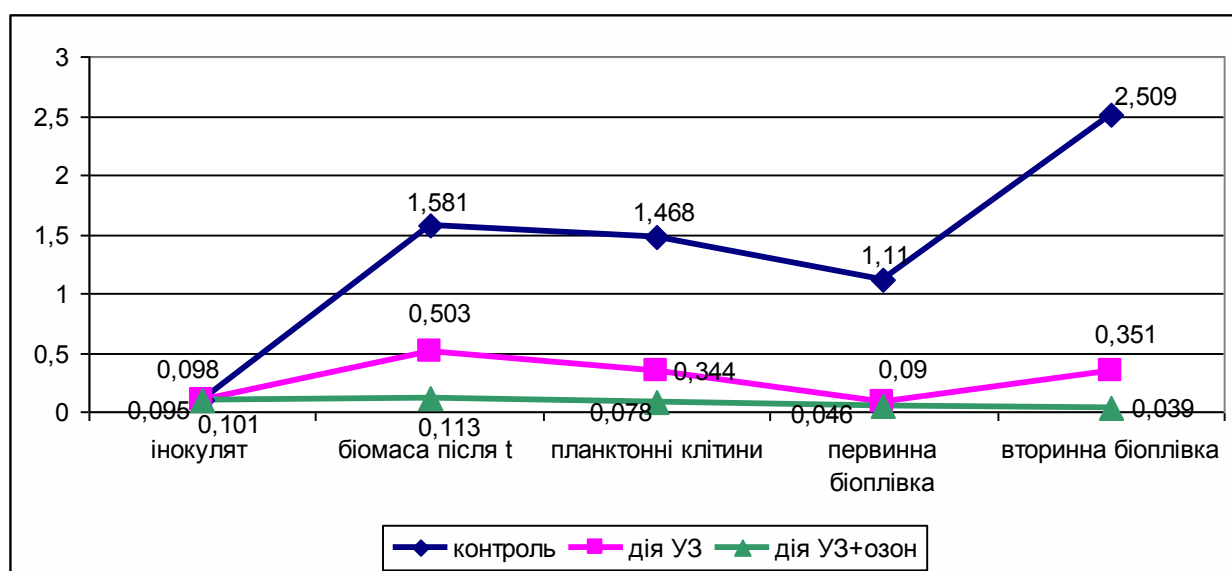


Рис. 44. Вплив УЗ випромінювання й озонованого фізіологічного розчину на сформовані біоплівки *E. coli*

Здатність планктонних клітин, що були продуковані первинними біоплівками до утворення нових (вторинних біоплівок), тобто здатність до колонізації також оцінена за показниками оптичної щільності й показано, що під впливом комплексного застосування ультразвукового випромінювання й озонованого фізіологічного розчину здатність до формування нових біоплівок й до агрегації блокується: $(0,004 \pm 0,0001)$ од.ощ. та $(0,039 \pm 0,0004)$ од.ощ. відповідно.

Таким чином, оптимальною для інгібіції утворення біоплівок досліджених ізолятів є дія ультразвукового випромінювання комплексно з озонованим фізіологічним розчином.

Сучасний стан наукової та практичної медицини потребує більш широкого впровадження високоефективних засобів і методів лікування та профілактики в різних ланках охорони здоров'я. Надії на те, що антибіотики можуть вирішити повністю проблему інфекцій, не виправдовуються.

У відповідь на синтез нових форм антибактеріальних засобів з'являються інші штами мікроорганізмів, виникають нові віруси, все сильніше виявляються їхні патогенні властивості. Вирішувати проблему боротьби з інфекціями, використовуючи антибіотики, в подальшому стає все складніше. В цьому сенсі необхідно приділяти увагу іншим засобам лікування, які мають більш ефективну бактерицидну дію на патогенні мікроорганізми. 100-річний міжнародний досвід засвідчує про те, що одним з таких засобів є озонотерапія.

Озон (O_3) був відкритий голландським фізиком Мак Ван Марумом у 1785 р. У 1896 році Н. Тесла сконструював перший генератор озону. В Україні перша школа озонотерапевтів сформувалась у 90-ті роки у Харкові.

У 2000 році у Харкові був заснований Інститут озонотерапії та медобладнання (директор В. В. Ганічев), який займається випуском електронної апаратури та розробкою нових методик озонотерапії в медичних закладах і клініках України (рис. 45).



Рис. 45. Апарат озонотерапії «Озон УМ-80»

У Харківській клініці дитячої хірургії наукові дослідження та впровадження озонотерапії при лікуванні тяжких гнійно-запальних захворювань у дітей почались з 1999 року (Давиденко В. Б., Штикер С. Ю., 2000).

Озон має дуже широкі терапевтичні властивості. Він має виразну протимікробну, противірусну та протигрибкову дію. Безпосередньою причиною загибелі бактерій під впливом озону є локальне ушкодження плазматичної мембрани, яке приводить до втрати життєздатності бактеріальної клітини та здібності до розмноження. Озон у концентраціях від 1 до 5 мг/л приводить до загибелі 99,9 % *E. coli*, *E. fecalis* та ін.

Окрім цього озон має інші позитивні властивості, такі як активація фагоцитозу, посилений синтез цитокінів-інтерферонів, тумор-некротизуючого фактору, інтерлейкінів, клітинного та гуморального імунітету. Він має протизапальну та знеболюючу дії. Крім того озону притаманна кисневодонаторна функція, він сприяє відновленню мікроциркуляції, має імуномодулюючу та детоксикаційну дію. Озон сприяє оптимізації про- та антиоксидантних систем організму.

Для отримання озону і насичення їм розчинів було використано медичну озонаторну установку «Медозон» російського виробництва. Концентрація озону в рідині визначалася йодометричним засобом. Розрахунок робили за формулою:

$$X = \frac{24 \times n \times Y \times 1000}{400}$$

де X – концентрація озону в рідині, мг/л; n – нормальність тіосульфату натрію, $n = 0,01$; 24 – коефіцієнт перекладу тіосульфату натрію в озон; Y – об'єм тіосульфату натрію, витраченого на титрування, мл; 1000 – коефіцієнт перерахунку озону, мл/л; 400 – об'єм озонованого розчину, що досліджується, мл.

Антибактеріальну активність озонованого фізіологічного розчину (ОФР) з різноманітним вмістом озону вивчали в експерименті *in vitro* відносно до основних збудників гострого перитоніту у дітей, виділених субопераційно (клінічні штами), а також еталонних штамів з колекції ДНДІ ім. Л. А. Тарасевича. Мікробне навантаження складало для всіх мікроорганізмів 10 КУО/мл.

Для морфологічного дослідження органів експериментальних тварин з метою визначення їхньої реакції на інтраперитонеальне введення ОФР з бактерицидними концентраціями озону 48 білим щурам лінії Wistar (самки молодого віку 6 – 8 міс, вага 0,21 – 0,34 кг) проводилася пункційна санація черевної порожнини за допомогою ОФР із вмістом озону 8 і 12 мг/л. Об'єм розчину – 50 мл. Тварини були виведені з експерименту в терміни 2, 24 год та 3, 6, 9, 12 діб способом піднаркозної декапітації. На першому етапі експерименту 6 тварин піддавалися впливу ОФР із вмістом озону 12 мг/л і були виведені зі спостереження через 2 години після маніпуляції. На підставі отриманих результатів у наступних дослідженнях дана концентрація озону в розчині нами не використовувалася. Досліджено тканини тонкої кишки, селезінки, печінки, лівої нирки, парієтальної очеревини. Для приготування мікропрепаратів було використано забарвлення гематоксиліном-еозином, пікрофуксином по Ван-Гізону, ШИК-реакцію.

Крім того, у цих тварин було вивчено вплив ОФР на вміст у крові продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і стан антиоксидантного захисту (АОЗ).

Забір і дослідження крові тварин проводили перед виведенням їх з експерименту. Враховувалися такі показники, як вміст у крові малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК), відновленого глутатіону (GSH), SH-груп, пероксидази, каталази, пірувату і лактату.

Терапевтична активність застосування озонованого розчину для санації черевної порожнини (ЧП) вивчалася за показниками висіюваності мікрофлори і виживання тварин на моделі експериментального ешерихіозного перитоніту. Об'єктом дослідження у першому експерименті були 50 білих щурів лінії Wistar. Для моделювання перитоніту використовувався еталонний штам культури *E. coli* ATCC 25922. Культуру вводили у ЧП в кількості $8 \cdot 10^9$ мікробних клітин. Через 24 години після зараження під тіопенталовим наркозом виконували лапаротомію. Бактеріологічне дослідження проводилося дворазово перед і після санації черевної порожнини, а також після цього один раз на добу щодня протягом 7 діб пункційно. Залежно від характеру промивної рідини (ОФР чи неозонований фізіологічний розчин, ОФР з гентаміцином чи неозонований розчин з гентаміцином) тварин було розподілено на групи.

Висіюваність мікробів з черевної порожнини означала частоту росту колоній кишкової палички на щільному живильному середовищі після бактеріологічного посіву з черевної порожнини:

$$X = \frac{\text{кількість позитивних результатів посівів}}{\text{загальна кількість посівів у групі тварин}} \times 100 \%$$

Також було вивчено вплив ОФР на показники ПОЛ і АОЗ при експериментальному перитоніті на 40 тваринах, яким через 24 години після зараження проводили пункційну санацію ЧП за допомогою ОФР. У цих тварин через 3 доби спостереження було зроблено порівняльне гістологічне дослідження.

Для вивчення показника виживання перитоніт моделювали на мишах (100 тварин) шляхом введення у ЧП музейної культури *E. coli* ATCC 25922 у кількості 10^9 мікробних тіл. Починаючи з наступної доби, у ЧП вводили озонований (основна група) або неозонований (контрольна група) фізіологічний розчин хлориду натрію по 1 мл протягом 5 діб.

Якщо використовувався розчин з вмістом озону 6 – 8 мг/л, спостерігалася загибель усіх культур при експозиції впливу ОФР 5 хв, за винятком культури синьогнійної палички, яка виявилася найбільш стійкою до дії озону. Для її повної інактивації було потрібно 10 хв. Застосування 12 мг/л озону привело до повної відсутності зростання всіх культур мікробів при експозиції 5 хв. Аспорогенні анаероби були дуже чутливі до впливу озону і гинули при 0,6 – 1,2 мг/л його вмісту у розчині (табл. 11).

Таблиця 11

**Антибактеріальна активність озонованих розчинів у відношенні до
найважливіших збудників перитоніту**

Мікро- організми	Концентрація озону в фізіологічному розчині, мг/л																			
	0				0,6 – 1,2				2,4 – 3,6				6 – 8				12			
	Експозиція, хв																			
	5	10	15	20	5	10	15	20	5	10	15	20	5	10	15	20	5	10	15	20
E. coli	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P. aeruginosa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
P. vulgaris	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
St. aureus	+	+	+	+	+	+	x	-	+	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K.pneumoniae	+	+	+	+	+	+	x	-	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peptococcus	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bacteroides	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка. Наявність (+), відсутність (-) росту мікробів, одиничні колонії (x)

При концентрації 12 мг/л озону в розчині при гістологічному дослідженні було встановлено значне пошкодження мезотелію, міграцію лейкоцитів у субмезотеліальну тканину до осередків пошкодження, активацію лейкоцитопоезу в селезінці. Репаративні процеси мали тривалий характер. При 8 мг/л озону десквамація мезотелію була незначною, регенераторні зміни відбулися протягом першої доби після введення ОФР. Було зроблено висновок, що підвищення вмісту озону в ОФР більш, ніж 8 мг/л, для підсилення антибактеріальної активності буде недоцільним внаслідок значної пошкоджуючої дії більших концентрацій озону.

Досягнення високої ефективності санації черевної порожнини є можливим за рахунок збільшення експозиції контакту ОФР (з вмістом 6 – 8 мг/л озону) з очеревиною або нарощування об'єму промивного розчину.

Вивчення впливу ОФР на активність ПОЛ і АОЗ у здорових тварин показало, що протягом першої доби після введення озонованого розчину відбувається різка активізація ПОЛ, про що свідчать високі рівні МДА і ДК у крові. Але, паралельно з цими явищами, активуються різноманітні ланки АОЗ (пероксидаза і каталаза). Активність ферментів залишається підвищеною до того часу, доки є підвищеним вміст у крові МДА і ДК. У гострому періоді відбувається різке зниження вмісту в крові SH-груп і відновленого глутатіону. У наступний період спостереження відбувалося поступове зростання кількості цих сполук у крові до рівнів, що перевищують середньо фізіологічні, як наслідок компенсаторної активації ферментів. Отже, зміни окислювального гомеостазу після введення ОФР мали зворотний і компенсований характер. Збільшення співвідношення пірувату/лактат, яке спостерігалось в даних серіях експерименту, вказувало на сприятливий вплив озону на кисневозалежні процеси.

Для порівняльної оцінки якості санації черевної порожнини при експериментальному перитоніті через 24 години після початку захворювання виконували санацію в об'ємі 50 мл розчинами різноманітного складу. Було встановлено, що застосування ОФР найбільш ефективно знизило мікробну забрудненість черевної порожнини, приводило до раннього зникнення позитивних результатів бактеріологічних посівів. При вивченні показника виживання тварин при перитоніті вірогідні відмінності його в основній і контрольній групах спостерігалися на третій день спостереження, що свідчило на користь застосування озонованого розчину для санації.

Було показано, що через 2 години після інтраперитонеального зараження щурів кишковою паличкою показники ДК сироватки крові 1-ї та 2-ї груп не відрізнялися від середньофізіологічних. Через 24 години розвитку перитоніту показник був у 4,1 раза вище в порівнянні з вихідними показниками 1-ї та 2-ї груп і здорових тварин 4-ї групи ($p < 0,001$)

Через 2 години після санації черевної порожнини рівень ДК в 1-й (основній) групі вірогідно знизився, але перевищував аналогічні показники 4-ї групи ($p < 0,05$). Через добу після санації таке співвідношення зберігалось ($p < 0,05$). У наступних пробах крові показник 1-ї групи залишався низьким, не відрізняючись від рівня ДК у 4-й групі ($p > 0,05$). Показник ДК у 2-й групі (застосовували неозонований розчин) залишався стабільно високим і перевищував вихідні рівні ДК у 1-й і 2-й групах, а показники ДК у 1-й і 4-й групах – майже в 4 рази. Тільки через 7 діб спостереження вміст ДК знизився в 1,8 раза, але і тоді він перевищував фізіологічні параметри у 2,5 раза, а рівень ДК у 1-й групі – у 2 рази ($p < 0,01$).

Зміни кількості МДА в сироватці крові хворих тварин у цілому були аналогічними динаміці ДК.

Була також проаналізована зміна рівня каталази крові в різних групах тварин. Активність ферменту у хворих тварин вірогідно збільшилася через 2 години після зараження ($p < 0,05$), а через 24 години перевищувала нормальні показники вже у 2,5 раза. У 2-й групі тварин максимум активності каталази відзначався через 2 доби розвитку перитоніту, надалі показник вірогідно знижувався ($p < 0,05$), але через 7 діб спостереження перевищував показники контролю в 2,6 раза. У 1-й групі через 2 год після санації ОФР показник збільшився в 3,7 раза у порівнянні з результатом дослідження перед санацією ЧП, перевищуючи норму в 9,3 раза. У цих тварин максимальну активність каталази було відзначено через 2 доби після зараження (24 години після санації ЧП), далі показник вірогідно знижувався, однак наприкінці спостереження ще перевищував показник контрольної групи в 4 рази, а рівень каталази в 2-й групі – в 1,4 раза. Через 2 доби експерименту показник 1-ї групи перевищував рівень активності ферменту 2-ї групи в 2,7 раза (у ці терміни спостереження було зареєстровано максимум активності каталази в обох групах тварин), через 4 доби – у 2 рази.

Таким чином, у хворих тварин відбувається значна активація ПОЛ. Рівні МДА і ДК дуже високі в 1 – 7 день захворювання, що корелює з вираженим ступенем інтоксикації. Рівні глутатіону, каталази, пероксидази спочатку

збільшуються, що можна розцінювати як компенсаторну реакцію організму, а потім різко падають, що є наслідком дезадаптації. Концентрація SH-груп різко знижена, що можна пояснити окисненням цих груп гідроперекисами. Про пригнічення енергопродукції і порушення мікроциркуляції свідчать зниження рівня пірувату і наростання рівня лактату.

При використанні озону для лікування експериментального перитоніту відбувається різке зниження концентрації ДК і МДА в сироватці крові хворих перитонітом тварин, що можна пояснити бактерицидною дією озону, загибеллю патогенної мікрофлори і, отже, зниженням рівня інтоксикації. Зниженню рівнів продуктів перекисного окиснення сприяє виражена активація кисневозалежних енергетичних процесів і антиоксидантних систем. Спостерігається значна активація ферментів АОЗ, зростає вміст у крові SH-груп і GSH. Стабільно низькі рівні МДА і ДК, як і підвищена активність каталази і пероксидази, відзначалися протягом всього періоду спостереження порівняно з контрольною групою тварин. Вірогідне збільшення співвідношення піруват/лактат свідчило про деяку нормалізацію енергетичного обміну і відновлення мікроциркуляторного кровообігу.

Гістологічне дослідження очеревини і селезінки у хворих на перитоніт тварин показало, що використання ОФР приводить до стимуляції лімфоцитопоезу. Фібринозні нашарування на очеревині і спайковий процес у ЧП були мінімальними, спостерігався невеликий ступінь десквамації мезотелію, через 3 доби спостереження було помічено виражені процеси регенерації. У тварин даної групи відзначався більш доброякісний перебіг гнійно-запального процесу в ЧП, а також ознаки компенсації функцій лімфоїдних органів.

В експериментальній частині роботи було визначено високі антибактеріальні, дезінтоксикаційні, протиспайкові і метаболічні властивості ОФР з вмістом озону 6 – 8 мг/л, що дозволило розглядати його як перспективний засіб для санації черевної порожнини при загальних перитонітах у клінічних умовах у дітей.

Впровадження озонотерапії з метою санації черевної порожнини при розповсюджених формах гнійного перитоніту надало змогу зробити ряд позитивних висновків.

1. Озонований фізіологічний розчин хлориду натрію з концентрацією озону 6 – 8 мг/л набуває виражені бактерицидні властивості по відношенню до патогенної мікрофлори, особливо неспороутворюючих анаеробів, при перитонітах у дітей. При санації черевної порожнини озонованим фізіологічним розчином інактивація будь-якої мікрофлори відбувається протягом 10 хвилин.

2. Інтраперитонеальне введення ОФР з вмістом озону в розчині 6 – 8 мг/л викликало мінімальне пошкодження мезотелію і короточасні клітинно-запальні реакції.

3. Зміни окиснювального гомеостазу після впливу ОФР в експерименті *in vivo* мали зворотний і компенсований характер. У відповідь на підсилення процесів перекисного окиснення ліпідів відбувалася активізація різноманітних ланок антиоксидантної системи організму, що має важливе значення для зниження інтенсивності ПОЛ як компонента ендотоксикозу, а також для оптимізації кисневозалежних процесів.

4. Гістологічні дослідження показали, що застосування ОФР сприяє більш доброякісному перебігу гнійного процесу, з ознаками компенсації функції лімфатичних органів, перешкоджає формуванню масивних фібринозних нашарувань і спайкоутворенню.

5. Застосування ОФР для субопераційної санації черевної порожнини приводило до значного зниження мікробного забруднення і у дітей з дифузним перитонітом – у 14 разів, а з розлитим перитонітом – у 43 рази було ефективніше використання розчину фурациліну з діоксидином.

6. При запущених формах перитоніту в дітей, коли однократна субопераційна санація може виявитися неадекватною важкості гнійного процесу в черевній порожнині і ендотоксикоза, післяопераційна лапароскопічна санація є ефективним і малотравматичним методом продовженого промивання і дренажу черевної порожнини і профілактики післяопераційних ускладнень.

7. Використання озонованого фізіологічного розчину для суб- і післяопераційної санації черевної порожнини при загальних перитонітах у дітей дозволило значно підвищити ефективність комплексного лікування даного захворювання і знизити кількість післяопераційних ускладнень в цілому з $(18,4 \pm 6,5) \%$ до $(2,9 \pm 1,6) \%$.

Подальші експериментально-клінічні дослідження використання озону стосувались пієлонефриту та гострої деструктивної пневмонії (Махер А. А. Юсеф, 2003; Давиденко Н. В., 2015).

Гострий пієлонефрит у дітей має, як правило, вторинний характер, зумовлений порушеннями уродинаміки при аномаліях і вадах розвитку сечовидільної системи та приєднання інфекції. Це захворювання не рідко має стійкий та рецидивуючий характер і потребує комплексного лікування.

За нашими дослідженнями мікрофлора вторинних пієлонефритів різноманітна: провідне місце посіла кокова флора (24,4 %) в асоціації з кишковою паличкою (22,7 %). Більш ніж у 50 % вона є високорезистентною до протимікробних засобів.

Використання озонованого фізіологічного розчину з концентрацією озону 6 – 8 мг/л для промивання порожнинної системи нирки дозволило протягом 4 – 5 діб здійснити стійку санацію сечі, підвищити оксигенацію зони анастомозу, що сприяло його швидкому загоєнню.

Гострі деструктивні пневмонії (ГДП) залишаються важливою та не до кінця розв'язаною проблемою дитячої хірургії. Захворюваність дітей на гостру деструктивну пневмонію є достатньо високою, а тяжкість та летальність не мають суттєвої тенденції до зниження, незважаючи на методи сучасного лікування (Медведева Т. Я., 2008; Каганова С. Ю. і співавт., 1995; Самсыгина Г. А. і співавт., 2001). Проблеми лікування ГДП здебільшого пов'язані з низькою ефективністю протимікробної терапії. Насамперед це зумовлено високою вірулентністю сучасної мікрофлори та її виразною здатністю до резистентності. По-друге, зниженню ефективності антибактеріальної терапії сприяють значні порушення мікроциркуляції в осередку запалення через інфільтрацію та набряк у

зоні запалення. Результатом таких патологічних змін є шунтування кровообігу, а отже, й циркулюючих антибактеріальних препаратів (Мотин Ю. Г. і співавт., 2009; Поліянц І. В. , 2005).

Розвиток тяжких запальних процесів у легенях та плевральній порожнині при ГДП призводить до появи виразного гіпоксичного стану й тяжкої інтоксикації організму дитини (Можаєв Є. О. , 2010; Поліянц І. В. , 2005).

Значні труднощі виникають також під час лікування переддеструктивних форм ГДП – лобітів у дітей, вони пов'язані зі значною інфільтрацією тканин частки легенів, високим ступенем інтоксикації та гіпоксичними проявами. Лікування цього стану потребує нових нетрадиційних підходів, що спрямовані на адресну доставку антибактеріальних засобів в осередок запалення, підвищення аерації тканин, покращення дренажної функції бронхів ураженої частки.

Таким чином, усе вищевказане й складає актуальність проблеми лікування ГДП у дітей, яке спрямоване на підвищення ефективності лікувального комплексу, зменшення кількості ускладнень та скорочення термінів лікування.

Залишаються також нерозв'язаними питання ефективного лікування ГДП у дітей у зв'язку зі зростанням антибіотикорезистентності сучасної мікрофлори, яка активно формує біоплівки і стає в 50 – 500 разів більш стійкою до дії протимікробних засобів.

Аналіз мікробіологічного спектру у хворих на гостру деструктивну пневмонію дітей Харківського регіону показав, що в 83,70 % спостережень мала місце кокова флора. Найбільш поширеними її представниками були: *St. epidermidis* (25,92 %), *Str. pneumonia* (18,51 %), *St. aureus* (12,59 %). Інші мікроорганізми в асоціаціях траплялись у 16,29 % бактеріологічних досліджень. Чутливість означеної мікрофлори до антибіотиків була досить низькою й не перевищувала $(6,6 \pm 3) \%$ – $(14,3 \pm 4) \%$. Встановлено, що всі вилучені ізоляти здатні створювати щільні біоплівки, 96,2 % з них у цій формі були полірезистентними.

Експериментальні бактеріологічні дослідження *in vitro* на основі вимірювання оптичної щільності сформованих біоплівок *E. coli* та *St. aureus*

показали, що поєднання низькоінтенсивного ультразвукового випромінювання з озонованим фізіологічним розчином у концентрації озону 6 – 8 мг/л призводить до руйнування сформованих та запобігання утворення вторинних біоплівок. Встановлено також, що після такого комплексного впливу означені мікроорганізми втрачають спроможність до репродукції та подальшої життєздатності.

СУЧАСНА СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ДЕСТРУКТИВНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ

Гострі деструктивні пневмонії (ГДП) є одними з найбільш поширених тяжких гнійно-запальних захворювань у дітей, в лікуванні яких виникає низка проблем, пов'язаних з наявністю високого ступеня лікарської стійкості етіологічної мікрофлори та розвитком тяжких мікрогемодинамічних і респіраторних порушень. Усе це є підґрунтям до подальших наукових досліджень щодо підвищення ефективності лікувального комплексу та покращенню наслідків лікування.

Патогенетично обґрунтованою при лікуванні ГДП є антибактеріальна терапія. Вона містить у собі антибіотикотерапію, місцеве застосування антисептичних засобів, протизапальну терапію [74, 206].

В якості антибіотикотерапії застосовувалися сучасні антибіотики широкого спектра дії, підбір яких здійснювався залежно від чутливості ідентифікованої мікрофлори до антибіотиків у кожному конкретному випадку. Антибіотики традиційно вводилися внутрішньовенно у віковому терапевтичному дозуванні. З огляду на виразну антибіотикорезистентність сучасної мікрофлори антибактеріальна терапія проводилася курсом по 6 – 7 діб з наступною зміною препаратів. Вплив на макроорганізм містив у собі дезінтоксикаційну терапію, імунокоригувальну, імуномодулюючу, кисневу та симптоматичну терапію.

Загальна програма лікування ГДП включала спеціальні інвазивні методи лікування. До них відносяться плевральна пункція, дренування плевральної порожнини, бронхоскопічна санація трахеобронхіального дерева, пошукова оклюзія бронхів, відеоторакоскопічні операції (при емпіємах плеври й абсцесах легенів) (рис. 45).

В основній групі хворих (46 дітей) загальний лікувальний комплекс був доповнений озонотерапією. Озонотерапія використовувалася у двох варіантах: внутрішньовенне краплинне введення озонованого фізіологічного розчину з

концентрацією озону 6 – 8 мг/л щодня протягом 7 – 8 діб та санація плевральної порожнини й трахеобронхіального дерева озонованим розчином.



Рис. 46. Розташування торакопортів при оперативному втручанні з лікування емпієми плеври (субопераційне фото).

Залежно від форми гострої деструктивної пневмонії всі перераховані вище методи лікування застосовувалися диференційовано. Так, при плевритах використовувалися пункційні методи лікування та дренивання плевральної порожнини за Бюлау. При лобітах виконувалися бронхоскопічні санації для видалення запального ексудату, поліпшення дренажної функції бронхів, зменшення набрякlostі тканин легені, підвищення аерації й відновлення мікроциркуляції в осередку запалення.

При виникненні абсцесів легенів використовували пункцію та дренивання абсцесів за Мональдї, в особливо важких випадках застосовували відеоторакоскопічне розкриття абсцесів і видалення некротичних тканин.

У випадках розвитку гігантських напружених булл застосовували пункції та дренивання бульозних порожнин з метою ліквідації синдрому внутрішньоплевральної напруги.

При лікуванні пневмотораксу та піопневмотораксу здійснювали дренування плевральної порожнини за Бюлау, а у випадках виникнення стійких бронхоплевральних нориць застосовували пошукову оклюзію бронхів за Гераськіним.

При емпіємах плеври та гігантських абсцесах легень застосовували відеоторакоскопічну декортикацію легень, розкриття абсцесів і видалення гнійно-некротичних нашарувань із санацією осередку ОФР з наступним дренуванням плевральної порожнини продовженою післяопераційною проточною санацією осередку запалення. Техніка операції полягала в наступному: у плевральну порожнину вводилися три торакопорта. За допомогою маніпуляторів здійснювали мобілізацію легені в зоні абсцесу. Під візуальним контролем пунктували абсцес і евакуювали його вміст. Гнійну порожнину неодноразово промивали ОФР (загальна експозиція від 20 до 25 хвилин).

Здійснювали огляд плевральної порожнини. За допомогою дисектора та L-подібного коагулятора робили мобілізацію легені й усували вісцеро-парієтальні зрощення. Видаляли некротичні тканини й фібрин з поверхні плеври. Здійснювали ретельне промивання плевральної порожнини антисептиками (розчином фурациліну 1:5000, діоксидином, ОФР), некротичні тканини й фібрин аспірували разом із промивними розчинами. Плевральну порожнину дренували за Бюлау.

Потім за допомогою L-подібного коагулятора висікали передню стінку абсцесу з поетапним коагуляційним гемостазом. Із порожнини абсцесу видаляли некротичні тканини й фіброзні накладення. Порожнину абсцесу заповнювали антисептичною рідиною й візуально визначали наявність бронхолегеневої нориці. Якщо нориця була відсутня, то в порожнину абсцесу вводили мікроіригатор для санації, плевральну порожнину дренували за Бюлау. У післяопераційному періоді проводили краплинне дренування порожнини абсцесу антибіотиками.

При наявності дрібнокаліберної бронхолегеневої нориці проводили її електрокоагуляцію з наступним візуальним контролем.

З метою впровадження в клінічну практику при ГДП у дітей ультразвукової санації гнійних осередків нами був розроблений та сконструйований ультразвуковий пристрій, який генерує низькоінтенсивний ультразвук з інтенсивністю від 2 до 3 Вт/см² з робочою частотою коливань – 26,5 кГц та амплітудою коливань від 50 до 80 мкм.

Ультразвуковий пристрій складається з генератора низькоінтенсивного ультразвукового випромінювання та хвильоводу (рис. 47).



Рис. 47. Ультразвуковий пристрій

Випромінювач низькоінтенсивного ультразвукового випромінювання являє собою ультразвукову коливаючу систему, яка має закріплений в корпусі п'єзоелектричний перетворювач, виконаний в вигляді послідовно розміщених та акустично зв'язаних між собою частотопонижуючою резонансною накладкою, кільцевих п'єзоелектричних елементів та частотно-понижуючої робочої накладки. В відбиваючій та робочій накладках виконаний центральний наскрізний канал, з'єднаний та акустично зв'язаний через цанговий затискувач з п'єзоелектричним перетворювачем хвильовод, який виконаний в вигляді трубки, неробоча частина якої закінчується патрубком, через який у хвильовод подається та видаляється рідина. Довжину робочої частини хвильоводу обирають з розрахунку його

довжини, що складає $0,4 - 0,45$ загальної довжини хвильоводу. Перетворювач електричних коливань у механічні коливання ультразвукової частоти виконано по напівхвильовій схемі та об'єднує власне п'єзоперетворювач та ступінчастий концентратор (рис. 48).

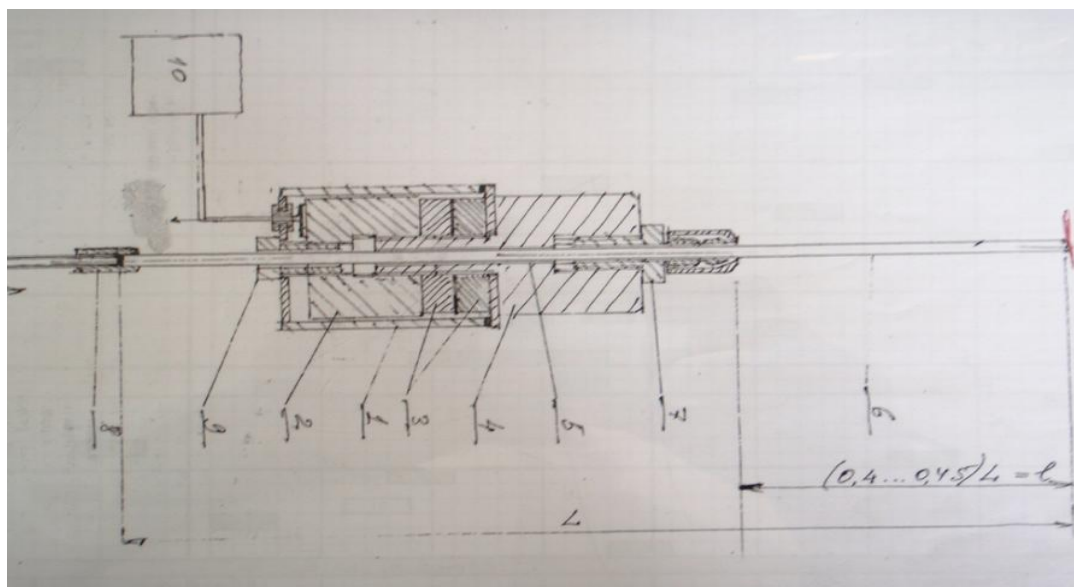


Рис. 48. Схема ультразвукового пристрою:

- 1 – п'єзоелектричний перетворювач;
- 2 – частотнопонижуюча резонансна накладка;
- 3 – кільцеві п'єзоелектричні елементи;
- 4 – частотно-понижуюча робоча накладка;
- 5 – центральний канал;
- 7 – цанговий затискувач з п'єзоелектричним перетворювачем;
- 6 – хвильовод;
- 8 – патрубок;
- 9 – гвинт;
- 10 – генератор.

Ультразвуковий випромінювач сконструйовано таким чином, що є можливість заміни хвильоводів. Наявність наскрізного каналу у випромінювачі

дає змогу використовувати в якості хвильоводу канюлю іригатора-відсмоктувача відеоендоскопічних комплексів.

Таким чином, спільне використання випромінювача низькоінтенсивного ультразвукового випромінювання та канюлі іригатора-відсмоктувача при виконанні відеоендоскопічних (лапароскопічних, торакоскопічних) оперативних втручань з приводу гнійно-запальних захворювань дозволяє вводити в осередок запалення антисептичні препарати (озоновані розчини та ін.), проводити ультразвукову обробку осередку запального процесу та евакуювати ексудат.

Пристрій для озono-ультразвукової санації гнійних осередків при гострих деструктивних пневмоніях у дітей може бути використаний наступним чином: під час проведення відеоторакоскопічного оперативного втручання з метою санації плевральної порожнини, або порожнини абсцесу легенів канюля іригатора-відсмоктувача проводиться крізь наскрізний канал випромінювача низькоінтенсивного ультразвуку, та за допомогою затискача жорстко з'єднується з випромінювачем. Після цього робочий кінець канюлі проводиться крізь торакопорт в плевральну порожнину. Шляхом іригації через канюлю плевральна порожнина заповнюється озонованим фізіологічним розчином з концентрацією озону 6 – 8 мг/л. Канюлю розташовують таким чином, що вона є зануреною в озонований фізіологічний розчин, після чого до випромінювача подається напруга та він починає випромінювати низькоінтенсивні ультразвукові коливання, які розповсюджуються в осередку запалення. Ультразвукова обробка виконується протягом 10 – 15 хв, після чого генератор вимикається, проводиться евакуація ексудату з гнійної порожнини та неодноразове промивання її озонованим фізіологічним розчином. Канюля іригатора-відсмоктувача видаляється з плевральної порожнини.

Для ефективного лікування осередку запалення використовували торакоскопічне видалення некротичних та гнійних нашарувань в плевральній порожнині та порожнинах абсцесів легенів. Плевральну порожнину та легеневі абсцеси промивали озонованим фізіологічним розчином з концентрацією озону 4 – 6 мг/л. Встановлювали іригаційно-дренуючу систему з метою промивання

осередку запалення в ранньому післяопераційному періоді озонованим розчином та іншими антисептиками. Розчини вводили через мікроіригатор, враховували кількість здобутої рідини та її характер. Довготривалість проточного промивання антисептиками осередку запалення залежала від характеру отриманого ексудату та клінічного ефекту.

Динамічне спостереження за запальним процесом в плевральній порожнині проводили за допомогою ультразвукового та рентгенологічного моніторингу.

З метою порівняльного аналізу ефективності запропонованого нами лікувального комплексу проаналізовано перебіг та наслідки лікування дітей з тяжкими формами ГДП, які проходили лікування до впровадження в лікувальну програму зазначених вище розроблених методик.

Ці хворі склали групу порівняння (93 дитини). Діагностичний алгоритм у дітей дослідної групи та групи порівняння був ідентичний групі.

Лікувальний комплекс у дітей групи порівняння складався з антибактеріальної терапії, дезінтоксикаційної та симптоматичної терапії. Використовувались загальноприйняті методи місцевого лікування такі, як пункції та дренування плевральної порожнини та абсцесів легенів.

З метою підвищення ефективності лікування лобітів нами розроблений та впроваджений у лікувальну практику комплексний метод, який складається з санаційної бронхоскопії з метою видалення ексудату з бронхіальної системи та зменшення набряку тканин, що позитивно впливає на підвищення аерації легенів. Після цього проводиться небулайзерна аерозолетерапія бронхолітиками і муколітична терапія, а також адресна антибактеріальна терапія з використанням внутрішньоорганного електрофорезу антибіотиків (патент України № 70530 від 11.06.2012 р.).

На представлених рентгенограмах відображені динамічні зміни в легенях при лобіті верхньої частки враженої легені. При цьому встановлено, що вже через 2 доби після бронхоскопічної санації значно зменшились інфільтрація верхньої частки правої легені (рис. 49), а через 10 діб – вона практично відсутня (рис. 50).



Рис. 49. Оглядова рентгенограма легенів через 2 доби після бронхоскопії

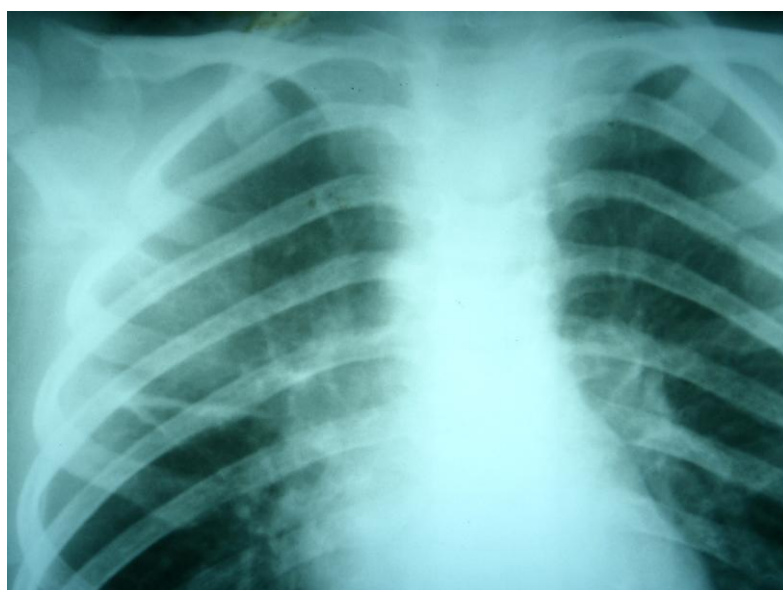


Рис. 50. Оглядова рентгенограма легенів через 10 діб від початку лікування

В подальшому проводилась небулайзерна аерозолетерапія бронхолітиками та муколітична терапія протягом 5 діб та внутрішньоорганний електрофорез антибіотиків з розташуванням електродів у зоні ураженої частки легенів.

Таким чином, використання санаційних бронхоскопій при лобітах дозволяє швидко зменшити набряк тканин та їхню інфільтрацію, що підтверджується послідовним рентгенівським контролем.

При використанні вище означеного лікувального комплексу встановлено, що загальний стан дітей швидко покращувався, скоріше зникають прояви інтоксикації та гіпоксії. При аускультатії досить швидко зникає бронхіальний відтінок дихання в зоні ураженої частки. Швидко покращуються лабораторні показники в аналізі крові.

У жодному випадку з означених хворих дітей лобіт не трансформувалася в будь-яку деструктивну форму пневмонії.

Отже проведені дослідження дозволяють стверджувати, що:

- бронхоскопічні санації лобітів сприяють суттєвому покращенню дренажної функції ураженої частки легенів, зменшенню запального набряку тканин, відновленню аерації частки, покращенню внутрішньоорганної мікроциркуляції;
- небулайзерна аерозолетерапія з використанням бронхолітичних засобів та муколітична терапія запобігають розвитку бронхоспазмів і значно покращують дренажну функцію бронхів;
- використання адресної антибактеріальної терапії на основі внутрішньоорганного електрофорезу антибіотиків сприяє підвищенню їхньої концентрації в осередку запалення, що виразно впливає на ефективність лікування.

Таким чином, розроблений нами лікувальний комплекс сприяє швидкому регресу запальних процесів у легенях при гострих лобітах, значно покращує загальний стан дітей, запобігає розвитку суто деструктивних форм гострої деструктивної пневмонії та скорочує термін лікування.

Метою експерименту було вивчення можливості підвищення концентрації антибіотиків в тканинах легенів при гострій деструктивній пневмонії за допомогою внутрішньоорганного електрофорезу антибіотиків порівняно з банальним внутрішньовенним введенням. Проведено 2 серії дослідів. В контрольній серії експерименту використано 8 кролів. Усього взято 54 проби легеневої тканини. При визначенні кількості піддослідних тварин ми керувались принципом оптимальної достатності, зважаючи на ідентичність одержаних

результатів при їх статистичній обробці. В контрольній серії досліджень гентаміцин у тканинах легенів визначався протягом 6 годин після його внутрішньовенного краплинного введення протягом 30 хвилин.

Найвища концентрація ($C_{\max}$) гентаміцину спостерігалась через 1 годину після введення і в середньому складала 6,28 мкг/г. У наступному протягом 6 годин спостереження концентрація гентаміцину знижувалась з середнім темпом зниження 1,16 мкг/г/год. Середня погодинна концентрація ($C_{\text{сер.}}$) представлена в таблиці 12.

Таблиця 12

**Середня погодинна концентрація гентаміцину в тканині легенів
контрольної серії**

Години спостереження	1	2	3	4	5	6
$C_{\text{сер.}}, \text{ мкг/г}$	6,28	5,06	4,17	3,8	2,76	0,81

Таким чином, протягом 6 годин експерименту середня концентрація гентаміцину знизилась з 6,28 мкг/г до 0,81 мкг/г і в середньому дорівнювала 3,81 мкг/г.

Погодинний темп зниження концентрації гентаміцину представлений в таблиці 13.

Таблиця 13

**Погодинний темп зниження концентрації гентаміцину в тканині легенів
тварин контрольної серії**

Години спостереження	2	3	4	5	6
Мкг/г/год	0,8	0,6	0,5	0,9	3,0

З таблиці видно, що за останні 2 години експерименту погодинний темп зниження концентрації антибіотика суттєво збільшився і склав з п'ятої до шостої години спостереження 3,0 мкг/г/год. При аналізі результатів експериментів встановлено, що концентрація гентаміцину в легеневій тканині за весь час спостереження (6 год) знизилась в середньому у 8 разів.

Результати зниження концентрації гентаміцину у тварин контрольної серії представлені в таблиці 14.

Таблиця 14

Погодинне зниження концентрації гентаміцину в тканині легенів у тварин контрольної серії

Години спостереження	1	2	3	4	5	6	7	8
Зниження концентрації гентаміцину, $\frac{C_{\max}}{C_{\min}}$	15,5	10,14	9,14	5,8	4,6	6,3	6,0	7,3

В дослідній серії експериментів, де гентаміцин в легені вводився за допомогою внутрішньотканинного електрофорезу, антибіотик у тканинах легенів визначався протягом 14 годин. Всього в цій серії дослідів взято 98 проб тканин легенів.

Найвища концентрація ($C_{\max}$) гентаміцину визначалася через 1 годину після проведення внутрішньотканинного електрофорезу і в середньому склала 17,1 мкг/г. Середня погодинна концентрація гентаміцину в тканинах легенів дослідної серії представлена в таблиці 15.

Таблиця 15

Середня погодинна концентрація гентаміцину в тканинах легенів тварин дослідної серії

Години	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
$C_{\text{сер.}},$ мкг/г	17,1	16,3	15,4	14,8	14,0	13,2	11,6	9,7	6,9	6,4	4,8	3,1	1,4	0,6

Аналізуючи ці показники видно, що $C_{\max}$ дорівнює 17,1 мкг/г, через 6 годин спостережень – 13,2 мкг/г, а після 14 години спостереження вона знизилась до 0,6 мкг/г. Загальна середня концентрація гентаміцину в перші 6 годин експерименту становила 15,1 мкг/г, а середня концентрація за подальші 8 годин спостереження склала 5,56 мкг/г.

Наочний темп зниження концентрації гентаміцину в тканинах легенів тварин дослідної серії за перші 6 годин представлено в таблиці 16.

Таблиця 16

**Динаміка погодинного зниження концентрації гентаміцину в тканинах
легенів тварин дослідної серії**

Години спостереження	2	3	4	5	6
Мкг/г/год	0,8	0,9	0,6	0,8	0,8

З таблиці видно, що протягом 6 годин концентрація гентаміцину знижувалась практично однаково і в середньому погодинний темп зниження його концентрації склав 0,78 мкг/г/год.

За останні 8 годин експерименту з сьомої до чотирнадцятої години спостереження середній темп зниження концентрації гентаміцину склав 1,57 мкг/г/год. Динаміка зниження концентрації антибіотика в тканинах легенів кролів дослідної групи представлена в таблиці 17.

Таблиця 17

Погодинний темп зниження гентаміцину в тканинах легенів дослідної групи

Години спостереження	8	9	10	11	12	13	14
Мкг/г/год	1,9	2,8	0,5	1,6	1,7	1,7	0,8

Аналізуючи результати дослідної серії експерименту ми підраховали у скільки разів знижувалась концентрація гентаміцину в перші 6 годин спостереження у тварин дослідної групи. Ці дані представлені в таблиці 18.

Таблиця 18

**Динаміка погодинного зменшення концентрації гентаміцину в тканинах
легенів у тварин дослідної серії**

Години спостереження	1	2	3	4	5	6	7
Зниження концентрації $\frac{C_{\max}}{C_{\min}}$	1,2	1,2	1,2	1,4	1,3	1,3	1,2

З таблиці видно, що концентрація гентаміцину в легеневій тканині знижувалась рівномірно в усіх дослідах, і в середньому за 6 годин спостереження вона знизилась в 1,2 раза.

За останні 8 годин експерименту концентрація гентаміцину знизилась у 14,49 раза. Ці дані представлені в таблиці 19.

Таблиця 19

**Динаміка зменшення концентрації гентаміцину в тканинах легенів тварин
дослідної серії**

Години спостереження	1	2	3	4	5	6	7
Зниження концентрації							
$\frac{C_{\max}}{C_{\min}}$	16,75	31,75	11,27	9,6	14,71	6,4	11,0

З таблиці видно, що в різних дослідах концентрація гентаміцину в легеневій тканині знижувалась не рівномірно, що можна пояснити різним рівнем запальної реакції в легенях різних тварин та різним рівнем мікроциркуляції в легенях і як наслідок – різний рівень депонування антибіотика в тканинах легенів.

Різниця швидкості зниження концентрації гентаміцину за останні 8 годин спостереження порівняно з першими 6 годинами склала 12,07 раза.

Порівнюючи одержані результати дослідів, видно, що в обох серіях дослідів найвища концентрація гентаміцину в тканинах легень кролів зареєстрована через 1 годину після початку експерименту, і для дослідної серії вона в середньому досягла рівня 17,1 мкг/г, тоді, як в контрольній серії вона дорівнювала 6,28 мкг/г, що складало різницю в 10,82 мкг/г.

Отже, максимальна концентрація гентаміцину в дослідній серії була вища в 2,7 раза, ніж в контрольній. Гентаміцин визначався в дослідній серії протягом 14 годин, що на 8 годин довше, ніж в контрольній. У зв'язку з цим порівняльні характеристики концентрації які проводились між двома серіями дослідів спочатку обмежувались шести годинами спостереження, а потім аналізувались показники концентрації гентаміцину за останні 8 годин експерименту дослідної серії.

Середній темп зниження концентрації гентаміцину в перші 6 годин дослідів в дослідній серії був 0,6 мкг/г/год, а в контрольній – 0,9 мкг/г/год. Середня концентрація гентаміцину в перші 6 годин спостереження знизилась в 1,4 раза проти 7,7 раза в контрольній серії.

Отже, на шосту годину спостереження в дослідній серії середня концентрація гентаміцину складала 13,2 мкг/г, а в контрольній – 0,8 мкг/г, що в 16,5 разів вище.

Середня концентрація гентаміцину за перші 6 годин експерименту склала 15,1 мкг/г, тоді, як в контрольній серії вона була 3,8 мкг/г, що в 3,9 раза нижче.

Показники різниці середньої концентрації гентаміцину в дослідній та контрольній серіях представлені в таблиці 20.

Таблиця 20

**Порівняльний аналіз концентрації гентаміцину в тканинах легенів тварин
контрольної та дослідної серій**

Години спостереження	1	2	3	4	5	6
$C_{\text{сер.}} \text{ (мкг/г)}$	10,82	11,24	11,23	11,0	11,24	12,39
$\frac{C_{\text{досл.}}}{C_{\text{контр.}}}$	2,7	3,2	3,7	3,8	5,07	16,29

З таблиці видно, що одержані результати практично рівнозначні протягом 6 годин спостереження, і загальна різниця концентрації склала 11,32 мкг/г. У середньому ця різниця в 5,79 раза вища в дослідній серії порівняно з контрольною.

У подальшому аналізі ми провели порівняння перевищення концентрації гентаміцину в дослідній серії порівняно з контрольною за перші 6 годин спостереження.

За перший час спостереження концентрація гентаміцину в дослідній серії в 2,72 раза перевищувала ідентичні показники контрольної серії. В подальшому різниця в концентрації збільшувалась і до шостої години експерименту склала 16,29 мкг/г. Середнє перевищення концентрації за перші 6 годин дослідів склало 5,81 мкг/г.

Аналіз наступних 8 годин спостереження за динамікою концентрації гентаміцину в тканинах легенів кролів дослідної серії показав, що середня

концентрація гентаміцину склала 5,5 мкг/г, що практично не відрізнялось від концентрації гентаміцину в перші 2 години у тварин контрольної серії ($C_{\text{сер.}} = 5,67$ мкг/г).

Темп зниження концентрації гентаміцину за останні 8 годин більш значний у порівнянні з першими 6 годинами спостереження і різниця склала 12 разів. Але, все ж таки, рубіжні показники концентрації гентаміцину у цій серії дослідів навіть через 10 – 14 годин спостереження були високими. Якщо порівняти їх з рівнем МПК гентаміцину, яка, наприклад, для *E. coli* дорівнює 0,2 – 0,8 мкг/мл, а для *St. aureus* – 0,2 – 0,4 мкг/мл і стандартною терапевтичною концентрацією гентаміцину, що дорівнює 0,6 – 1,5 мкг/мл протягом 6 – 8 годин.

З метою вивчення ефективності внутрішньотканинного електрофорезу антибіотиків в експерименті та статистичної достовірності одержаних результатів проведений аналіз одержаної інформації шляхом статистичної перевірки гіпотези про вибіркове середнє. В основі проведення статистичного аналізу інформації, отриманої в результаті експериментів, необхідно вирішити задачу статистичної перевірки гіпотези про рівність двох центрів розподілів.

При цьому, з високою ймовірністю, генеральні сукупності X та Y розподілені нормально, причому їх дисперсії невідомі. Будемо також вважати, що невідомі генеральні дисперсії рівні між собою, а досліджувані вибірки малі і незалежні між собою.

Вся вихідна інформація для аналізу отримана з двох серій експериментів – контрольної (табл. 21) і дослідної (табл. 23).

Таблиця 21

Дані контрольної серії експерименту (мкг/г)

Час в год № з /П	1	2	3	4	5	6	7
1	6,2	5,4	4,8	4,3	3,4	0,4	0,00
2	7,1	4,9	4,1	3,7	3,0	0,7	0,00
3	6,4	5,1	4,3	3,9	3,2	0,2	0,00

4	5,8	4,2	3,7	3,4	2,8	1,0	0,00
5	6,0	5,1	4,0	3,6	2,5	1,3	0,00
6	5,7	4,9	3,9	3,4	1,7	0,9	0,00
7	7,2	6,1	4,9	4,6	3,0	1,2	0,00
8	5,9	4,8	3,7	3,5	2,5	0,8	0,00

У цій таблиці статистичну вибірку із досліджених тварин обсягом $n_1 = 8$ можна трактувати, без порушення спільності, як вибірку з нормальної генеральної сукупності X .

Чисельне значення вибіркового середнього по закінченні першої години експерименту склало 6,29 мкг/г, другої години – 5,06 мкг/г, третьої години – 4,17 мкг/г, четвертої години – 3,80 мкг/г, п'ятої години – 2,76 мкг/г, шостої години – 0,81 мкг/г та після закінчення сьомої години – 0,00 мкг/г. Для наочності ці результати наведені в таблиці 22.

Таблиця 22

Погодинна динаміка значення вибіркового середнього

Години спостереження	1	2	3	4	5	6	7
Вибіркове середнє, мкг/г	6,28	5,06	4,17	3,80	2,76	0,81	0,00

У таблиці 23 статистичну вибірку з досліджених тварин обсягом $n_2 = 8$ можна трактувати, без порушення спільності, як вибірку з нормальної генеральної сукупності Y .

Таблиця 23

Результати дослідної серії експерименту (мкг/г)

Час №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	17,3	16,4	15,7	15,4	15,6	14,3	13,4	10,5	7,9	7,0	5,2	3,0	1,8	0,8	0,00
2	16,9	15,4	14,8	14,1	13,9	13,4	12,7	9,4	8,0	6,9	5,0	2,8	1,4	0,4	0,00
3	17,6	16,7	15,0	14,7	14,1	13,8	12,4	9,8	7,6	6,4	5,1	3,2	2,0	1,1	0,00

4	16,8	15,7	14,9	13,6	12,4	11,5	10,2	8,7	6,7	5,9	4,8	2,7	1,5	0,2	0,00
5	18,1	17,6	16,8	15,9	14,3	13,7	10,3	9,1	7,0	6,2	4,0	3,4	2,0	0,7	0,00
6	15,3	14,7	14,0	13,6	12,8	11,4	9,6	8,3	7,8	6,0	3,8	2,5	1,5	0	0,00
7	18,2	17,8	17,0	16,6	15,9	14,6	13,2	12,1	10,0	8,1	6,0	4,2	2,1	1,2	0,00
8	17,1	16,3	15,4	14,8	14,0	13,2	11,6	9,7	6,9	6,4	4,8	3,1	1,4	0,6	0,00

У таблиці 24 представлені вибіркові середні дослідної серії за аналогією з даними таблиці 13.

Таблиця 24

Погодинне значення вибіркового середнього дослідної групи

Години спостереження	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Вибіркове середнє, мкг/г	17,17	16,33	15,45	14,84	14,0	13,24	11,68	9,70	6,91	6,41	4,84	3,11	1,41	0,58	0,0

Аналізуючи дані таблиць 12 – 15 очевидно, що перевірку гіпотез про рівність двох центрів розподілу доцільно і необхідно проводити для всього тимчасового ряду, що характеризує експеримент. При цьому необхідно перевірити питання, чи можна пояснити виявлене розходження вибірових середніх випадковими помилками експерименту, які характеризують контрольну і дослідну серії, або ця розбіжність викликана закономірностями?

Завдання порівняння двох центрів розподілу в розглянутому випадку формулюється таким чином. Необхідно перевірити нульову гіпотезу

$$H_0 : M[x] = M[y]$$

проти альтернативної гіпотези

$$H_1 : M[y] > M[x]$$

на основі двох незалежних вибірок малого обсягу n_1 й n_2 і, витягнутих з генеральних сукупностей X і Y . Очевидно, що сформульоване вище завдання,

в загальному випадку, необхідно послідовно вирішувати 14 разів, що впливає з таблиць 13 та 15.

Таким чином, чисельні значення як контрольної, так і дослідної серій у колонках таблиць 12 і 14, які характеризують першу годину експерименту, можна трактувати, як значення нормальних випадкових величин X_1 та Y_1 , вибіркові середні яких представлені відповідно у таблицях 13 та 15.

Враховуючи, що дисперсії генеральних сукупностей відомі в якості критерію перевірки нульової гіпотези H_0 можна прийняти наступну випадкову величину

$$T_n = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{(n_1 - 1)s_x^2 + (n_2 - 1)s_y^2}} \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}},$$

де $\bar{x}$ та $\bar{y}$ – це найкращі оцінки математичних очікувань $M[x]$ і $M[y]$;

s_x^2 та s_y^2 – дисперсії випадкових величин X та Y .

Величина T_n має t -розподіл Ст'юдента з $k = n_1 + n_2 - 2$ ступенями свободи. Критичну область необхідно будувати в залежності від конкуруючої гіпотези. У нашому випадку конкуруюча гіпотеза H_1 має вигляд

$$H_1 : M[y] > M[x]$$

У цьому випадку необхідно побудувати лівобічну критичну область, виходячи з вимоги, щоб ймовірність попадання критерію в цю область, в припущенні справедливості нульової гіпотези H_0

$$H_0 : M[x] = M[y],$$

дорівнює прийнятому рівню значущості

$$P(T_n < t_{л\text{кр}}) = \alpha,$$

де $\alpha = 0,05$, прийнятий у розрахунках рівень значущості.

Відомо, що розподіл Ст'юдента симетричний відносно нуля, тобто

$$t_{л\text{кр}} = -t_{пр\text{кр}}$$

Тому спочатку необхідно знайти $t_{\text{пр кр}}$, а потім покласти $t_{\text{л кр}} = -t_{\text{пр кр}}$. Якщо $T_n < -t_{\text{пр кр}}$, то нульова гіпотеза спростовується і, отже, в даному випадку має місце альтернативна гіпотеза H_1

$$H_1 : M[y] > M[x].$$

Використавши програмний продукт MS EXCEL, були виконані всі необхідні розрахунки для всіх наборів даних, які наведені в таблицях 12 та 14.

Результати розрахунків свідчать, що вибірккові середні, які наведені в таблицях 13 та 15, при вибраному рівні значення $\alpha = 0,05$ відображають стійку різницю між вибілковими середніми всього погодинного ряду експериментів у дослідній та контрольній серіях.

Проведений статистичний аналіз показав, що рівні концентрації гентаміцину, які одержані в дослідній серії з використанням внутрішньотканинного електрофорезу, статистично достовірно відрізняються від рівнів концентрації гентаміцину в контрольній серії, де антибіотик вводився внутрішньовенно без використання внутрішньотканинного електрофорезу. Встановлено, що статистично достовірна різниця в концентраціях антибіотика зберігається протягом усіх погодинних вимірів рівнів цих показників до кінця експериментів.

Лікувальна програма дітей дослідної групи ($n = 46$) відрізнялася від лікувальної програми дітей контрольної групи тим, що разом із традиційними методами лікування застосовувалася інфузійна та локальна озонотерапія.

Як носій озону використовувався фізіологічний розчин NaCl з концентрацією розчиненого озону 6 – 8 мг/л. З огляду на летючість озонованого розчину й зниження його концентрації згодом, останній готували безпосередньо перед використанням. Внутрішньовенне введення озонованого розчину здійснювалося протягом перших 30 хв після його готування. Внутрішньовенна озонотерапія починалася з першого дня лікування дитини, проводилося щоденне краплинне введення протягом 6 – 7 діб.

Окрім цього, ОФР використовувався для санації плевральної порожнини під

час плевральної пункції, дренування порожнини абсцесу за Мональдї, при іригації в плевральні дренажні системи, при санації трахеобронхіальної системи під час санаційних бронхоскопій. Клінічне спостереження підтвердило відсутність будь-яких побічних проявів, пов'язаних із застосуванням озонотерапії у дітей з гострими деструктивними пневмоніями.

Віковий контингент дітей основної групи вірогідно не відрізнявся від дітей контрольної групи (див. табл. 25). Більше половини дітей (54,4 %) були у віці до 6 років, у віці 6 – 12 років лікувалося 34,2 % дітей, 17,4 % – дітей старшого віку.

Таблиця 25

Кількість дітей у різних вікових групах

Вікові групи, роки	Абсолютне число	%
0 – 3	13	28,2
3 – 6	12	26,1
6 – 9	11	23,9
9 – 12	2	4,3
12 – 15	4	8,7
15 – 18	4	8,7

Розподіл дітей за формами гострої деструктивної пневмонії був статистично ідентичним формам контрольної групи (табл. 26).

Таблиця 26

Кількість дітей з різними формами гострої деструктивної пневмонії

Нозологічна одиниця	Абсолютне число	%
Ексудативний/гнійний плеврит	28	60,9
Лобіт	9	19,6
Були	2	4,3
Піопневмоторакс	1	2,2
Абсцес легені	3	6,5
Емпієма плеври	3	6,5
Пневмоторакс	0	0

Превалював піоторакс (60,0 %), на другому місці були лобіти (19,6 %), на третьому – абсцеси легені (6,5 %), далі – бульозна форма (4,3 %), піопневмоторакс (2,2 %).

Кількість використаних інвазивних методів лікування у пацієнтів основної групи статистично вірогідно не відрізнялося від контрольної групи. Так, плевральні пункції були виконані у 39,1 % дітей, бронхоскопічні санації – у 6,5 % спостережень, дренування плевральної порожнини за Бюлау здійснено у 10,9 % хворих. У трьох пацієнтів (6,5 %) виконана пошукова оклюзія бронхів, дренування легеневого абсцесу за Мональдї виконано в 1 дитини (2,2 %). Консервативна терапія застосована у 13 дітей (28,3 %) (табл. 27).

Таблиця 27

Використання інвазивних методів лікування у дітей основної групи

№ з/п	Метод лікування	Абс. число	%
1.	Плевральна пункція	18	39,1
2.	Санаційна бронхоскопія	3	6,5
3.	Дренування плевральної пункції за Бюлау	5	10,9
4.	Відеоторакоскопія	2	4,3
5.	Пошукова оклюзія бронхів	3	6,5
6.	Дренування за Мональдї	1	2,2
7.	Торакотомія, декортікація	1	2,2
8.	Консервативна терапія	13	28,3

Нормалізація температурної реакції в перші 10 днів від початку лікування відзначена у 51,3 % дітей, що лікувалися. У наступні 10 днів температура нормалізувалася ще у 32,4 % хворих. Таким чином, протягом перших 20 днів температура нормалізувалася у 83,7 % дітей (див. табл. 28).

При аналізі динаміки показників клінічного аналізу крові встановлено, що в перші 5 днів від початку лікування нормалізація наступила у 31,3 % хворих, протягом наступних 10 діб – ще у 43,7 % пацієнтів. Таким чином, у перші 20 діб

від початку лікування показники клінічного аналізу крові нормалізувався у 75 % пацієнтів (див. табл. 29).

Таблиця 28

Динаміка нормалізації температури тіла

Кількість днів	Нормалізація температури тіла	
	Абсолютне число	%
0 – 4	10	27
5 – 9	9	24,3
10 – 14	8	21,6
15 – 19	4	10,8
20 – 24	5	13,5
25 – 29	0	0
30 – 34	0	0
35 – 39	1	2,7

Таблиця 29

Динаміка нормалізації показників крові й кількості ліжко-днів

Кількість днів	Нормалізація показників крові		Кількість ліжко-днів	
	Абс. число	%	Абс. число	%
0 – 4	10	31,3	0	0
5 – 9	10	31,3	0	0
10 – 14	4	12,4	6	11,8
15 – 19	3	9,4	21	41,2
20 – 24	3	9,4	14	27,5
25 – 29	0	0	4	7,8
30 – 34	0	0	2	3,9
35 – 39	1	3,1	2	3,9
40 – 44	1	3,1	2	3,9
45 – 49	0	0	0	0

При аналізі змін на рентгенограмах грудної клітки встановлено, що в перші 10 днів від початку лікування відзначені істотні зміни рентгенологічної картини у 21,4 % хворих, за період з 10-го по 19-й день – у 45 % дітей. Таким чином, за перші 20 днів повна регресія рентгенологічних ознак захворювання відбулася у 66,4 % пацієнтів (див. табл. 30).

Таблиця 30

Динаміка регресії рентгенологічних ознак захворювання

Кількість днів	Нормалізація рентгенологічної картини	
	Абс. число	%
0 – 4	0	0
5 – 9	9	21,4
10 – 14	8	19
15 – 19	11	26,3
20 – 24	10	23,8
25 – 29	3	7,1
30 – 34	0	0
35 – 39	1	2,4

Позитивно показав себе озон також при лікуванні обструктивного бронхіту у дітей з наслідками перинатального ураження центральної нервової системи (Давиденко О. В., 2016).

Озонотерапія проводилась у вигляді внутрішньовенних крапельних інфузій фізіологічного розчину, насиченого озоно-кисневою сумішшю з концентрацією озону 6 – 8 мг/л, що сприяло швидкій ліквідації обструктивного синдрому та нормалізації показників фагоцитозу, JgA, IgM, IL-4 та IL-8 у більш ранні строки.

Таким чином, проведені нами експериментально-клінічні дослідження протягом 2001 – 2016 рр. дали змогу стверджувати, що озонотерапія, як загальна, так і місцева, має законне право бути використаною при лікуванні різноманітних гнійно-запальних захворюваннях у дітей. Вона дає багатофакторний лікувальний ефект і не має побічних та інших ускладнень.

ГІПОТЕРМІЯ ТА МАГНІТОТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ ПЕРИТОНІТІВ У ДІТЕЙ

Тяжкі гнійні хірургічні захворювання потребують комплексного лікування, яке полягає у хірургічних, консервативних і допоміжних методах лікування. Одним із сучасних методів лікування є гіпотермія.

Гіпотермія – штучне зниження температури тіла шляхом охолодження. Розрізняють загальну і локальну гіпотермію.

В нашій клініці проведене експериментально-клінічне дослідження (Давиденко В. Б., 1994) щодо використання локальної абдомінальної гіпотермії при лікуванні розповсюджених форм гнійного перитоніту у дітей. Означене дослідження стало можливим у зв'язку з розробленою СКТБ інституту проблем кріобіології та кріомедицини АН України гіпотермічної установки та гіпотермічних аплікаторів і зондів.

Позитивний вплив гіпотермії проявляється у зниженні рівня обмінних процесів, зниженні запальної реакції, анальгетичним і гемостатичним ефектами, вона проявляє стимулюючу дію на перистальтику кишечника. Гіпотермія сприяє пригніченню росту і розвитку патогенної мікрофлори й підвищенню її чутливості до протимікробних засобів.

З метою проведення зовнішньої абдомінальної гіпотермії був розроблений гіпотермічний аплікатор. Він має прямокутну форму, виготовлений з латексної гуми. Холодоносій циркулює в ньому по двох каналах протитоком, що забезпечує рівномірність охолодження всієї поверхні аплікатора.

Відомо, що шкіра та підшкірна клітковина, м'язи та апоневротичні утворення передньої черевної стінки суттєво утруднюють охолодження внутрішньоочеревинних органів, що знижує лікувальні ефекти абдомінальної гіпотермії.

У цьому сенсі нами спільно з СКТБ інституту проблем кріобіології та кріомедицини АН України був розроблений гіпотермічний зонд. Він складається з гнучкого корпусу, виготовленого з латексної гуми, що має високу

теплопровідність. В його стінках виготовлені овальної форми канали, які розташовані симетрично відносно до центрального каналу й утворюють замкнуту систему. Охолоджуючі канали виконані овальними з метою збільшення площі контакту холодоносія зі стінками пристрою.

Гіпотермія здійснювалась за допомогою універсальної гіпотермічної установки, яка дозволяє програмувати швидкість зниження температури в охолоджуючих пристроях, а також автоматично підтримувати задану температуру в межах $\pm 0,5$ °C протягом всього сеансу гіпотермії.

З метою порівняння ефективності зовнішньої та ендоінтестинальної гіпотермії проведено 2 серії досліджень на кролях.

У тварин I серії термодатчики закріплювались у стінці тонкої кишки та на внутрішній стороні передньої черевної стінки. На зовнішній стороні черевної стінки кріпились ще 2 термодатчика, один з них – пов'язкою. П'ятий датчик вводився в пряму кишку. Потім здійснювалось охолодження за допомогою зовнішнього аплікатора.

Результати I серії дослідів довели, що температура шкіри в зоні гіпотермічного аплікатора через 4 години знизилась на $(13,00 \pm 0,29)$ °C. Температура внутрішньої поверхні черевної стінки знизилась на $(10,06 \pm 0,22)$ °C, а тонкої кишки – на $(3,84 \pm 0,1)$ °C. Температура в прямій кишці знизилась на $(1,8 \pm 0,13)$ °C.

Таким чином, результати I серії дослідів показали, що при використанні зовнішнього аплікатора значно знижується температура шкірних покривів, які контактують з гіпотермічним аплікатором. Марлеві пов'язки на черевній стінці суттєво знижують ефект охолодження, що статистично достовірно ($P < 0,01 - 0,001$).

Таким чином, одержані результати переконливо доводять нерівномірність охолодження. До того ж суттєвого зниження температури тонкої та прямої кишок не спостерігалось.

У тварин II серії дослідів проводилась ендоінтестинальна гіпотермія та були отримані такі результати: температура тонкої кишки знизилась на $(8,36 \pm 0,24) ^\circ\text{C}$, у прямій кишці – на $(2,48 \pm 0,15) ^\circ\text{C}$.

Аналізуючи результати II серії дослідів встановлено, що переконливої різниці у зниженні температури тонкої кишки та внутрішньої поверхні черевної стінки не одержано ($P > 0,05$).

Оцінюючи в цілому результати проведених досліджень, встановлена статистично переконлива різниця в ефективності ендоінтестинальної гіпотермії порівняно із зовнішньою. Щодо охолодження внутрішньоочеревинних органів, при цьому охолодження черевної стінки та шкіри було мінімальним, що є позитивним фактором у локалізації гіпотермічних ефектів у зоні зацікавлених органів і тканин.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження дали змогу з достатньою ефективністю використовувати локальну абдомінальну гіпотермію у дітей з тяжкими гнійними перитонітами, що дало змогу швидко знизити рівень інтоксикації, нормалізувати температуру тіла, відновити моторно-евакуаторну функцію кишечника. Ендоінтестинальна гіпотермія виявила виразний анальгетичний ефект.

Гострі гнійно-запальні захворювання у дітей відіграють провідну роль у розвитку спайкових процесів в осередку запалення, що може сприяти різноманітним деформаціям у процесі зростання дитини, розвитку спайкової непрохідності у черевній порожнині, деформаціям легеневої системи та ін.

Запорукою уникнення цих ускладнень є швидка ліквідація запалення та відновлення уражених ділянок органів і тканин.

У цьому сенсі проведене експериментально-клінічне дослідження щодо вивчення позитивного впливу на осередок запалення магнітотерапії (Білопашенцев В. О., 1996).

У цьому дослідженні було використане змінне магнітне поле з величиною магнітної індукції 30 мТл. Вплив здійснювався протягом 3 хв щоденно до 10 діб.

Проведені дослідження показали, що магнітотерапія сприяє більш швидкому згасанню запальної реакції, мезоселізації пошкоджених ділянок очеревини і зменшенню спайкоутворення.

Гістоморфологічні дослідження показали, що під дією змінного магнітного поля проходить зниження лейкоцитарної інфільтрації у тканинах, більш швидке дозрівання фібробластів і зменшення їхньої активності, а також рання мезоселізація пошкоджених ділянок очеревини.

Розроблений комплекс лікування дозволив у 4 рази знизити частоту виникнення ранньої кишкової непрохідності, на 12,8 % зменшити кількість таких ускладнень, як абсцеси та інфільтрати і скоротити перебування дітей у лікарні в середньому на 6 діб.

ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОЇ ДИНАМІКИ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЗБУДНИКІВ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ

Для сучасного етапу розвитку мікробіології характерними є дослідження біологічних властивостей мікроорганізмів щодо виявлення їх коливань протягом доби. Вивчення біоритмічних властивостей мікроорганізмів відкриває нові можливості у вирішенні ряду як загально біологічних, так і медичних проблем – механізмів адаптації, чутливості до лікарських засобів, діагностики, лікування, профілактики гнійно-запальних захворювань людини. Недостатня ефективність терапії гнійно-запальних процесів у певній мірі пояснюється наявністю механізмів захисту у бактерій від дії фізико-біологічних факторів.

Одним з таких механізмів є продукція факторів патогенності. Надзвичайно важливим є виявлення в живій системі ритмічних коливань різних життєвих процесів.

Тому вивчення факторів патогенності клінічних штамів *St. aureus* та *E. coli* протягом доби дозволить по-новому підійти до оцінки біологічних властивостей збудника, сприяючи розробці раціональних підходів до мікробіологічної діагностики гнійно-запальних шпитальних інфекцій, створення передумов для подальших досліджень щодо здійснення ефективних антимікробних заходів і до більш повної характеристики механізмів, що сприяють розвитку інфекційної патології.

Адгезія є початковим етапом будь-якого інфекційного процесу. Патогенетичні механізми гнійно-запальних процесів, зумовлених *St. aureus*, пов'язані з особливостями збудника, який використовує декілька механізмів для подолання протимікробного захисту макроорганізму. Такими механізмами є адгезія, інвазія, продукція ферментів агресії. У *St. aureus* механізм адгезії реалізується за допомогою поверхневих структур і факторів адгезії: полісахариди, білок А, тейхоєві кислоти тощо. При визначенні адгезивної активності *St. aureus* було встановлено, що вона залежить від часу доби. Так, штами *St. aureus*, що були вилучені від хворих на ГЗП, проявляли найвищу активність о 12.00

(7,19 од. $\pm$ 0,19 од.) й о 21.00 (7,42 од. $\pm$ 0,48 од.) годині порівняно з активністю о 6.00 та о 18.00 (2,5 од. $\pm$ 0,18 од. й 2,31 од. $\pm$ 0,23 од. відповідно), коли спостерігалася тенденція до зниження індексу адгезивності *St. aureus*. Найбільш високоадгезивні штами були зареєстровані при виділенні *St. aureus* з венфлонів і дренажних конструкцій о 12.00 (7,69 од. $\pm$ 0,14 од.) й 21.00 (7,02 од. $\pm$ 0,15 од.) годині (табл. 31).

Таблиця 31

Адгезивні властивості клінічних штамів *St. aureus* залежно від часу доби

Ізоляти	Показник адгезії	Час спостереження					
		6.00	9.00	12.00	15.00	18.00	21.00
ГЗП	СПА	1,8 $\pm$ 0,13	3,7 $\pm$ 0,15	6,5 $\pm$ 0,17	6,5 $\pm$ 0,17	1,6 $\pm$ 0,16	5,6 $\pm$ 0,16
	КА	72,6 $\pm$ 0,73	86,0 $\pm$ 0,59	90,4 $\pm$ 3,5*	80,8 $\pm$ 0,68*	69,0 $\pm$ 0,61	88,8 $\pm$ 0,68*
	ІАМ	2,5 $\pm$ 0,18	4,31 $\pm$ 0,18	7,19 $\pm$ 0,19*	7,42 $\pm$ 0,48*	2,31 $\pm$ 0,23	6,3 $\pm$ 0,15*
Венфлони, дренажні конструкції	СПА	2,5 $\pm$ 0,16	4,5 $\pm$ 0,17	7,2 $\pm$ 0,13*	8,05 $\pm$ 0,22	1,7 $\pm$ 0,15	6,5 $\pm$ 0,17*
	КА	77,2 $\pm$ 0,44	90,8 $\pm$ 0,53	93,6 $\pm$ 0,4*	84,4 $\pm$ 0,45	74,0 $\pm$ 0,59	92,6 $\pm$ 0,6*
	ІАМ	3,24 $\pm$ 0,22*	4,96 $\pm$ 0,19	7,69 $\pm$ 0,14*	6,64 $\pm$ 0,2*	2,28 $\pm$ 0,19	7,02 $\pm$ 0,15*
Референтний	СПА	3	3	3	3	3	3
	КА	64	76	90	68	56	80
	ІАМ	4,69	3,95	3,75	4,41	5,36	3,75

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з референтним штамом *St. aureus*.

Неадгезивним виявився референтний штам *St. aureus* о 6.00 (1,56 од.) та володів низькою адгезивною активністю о 18.00 (1,78 од.), а високий індекс адгезивності був зареєстрований о 12.00 (7,61 од.).

При визначенні ДНК-азної активності культур *St. aureus* (рис. 51) виявлено високу ДНК-азну активність у 17 ізолятів (80,9 %) о 12.00 та 16 штамів (76,2 %) о 21.00, причому о 6.00 тільки 3 штами (14,3 %) з 21 мали високу ДНК-азну

активність, а 13 (61,9 %) – були слабоактивними. Слід зазначити, що о 18.00 у 16 штамів *St. aureus* (76,2 %) зафіксовано слабку ДНК-азну активність, причому високою активністю за цією ознакою не володів жодний клінічний штам. Найбільшу ДНК-азну активність виявляли клінічні штами, вилучені у хворих з гнійно-запальними процесами, середню – з дренажних конструкцій й венфлонів.

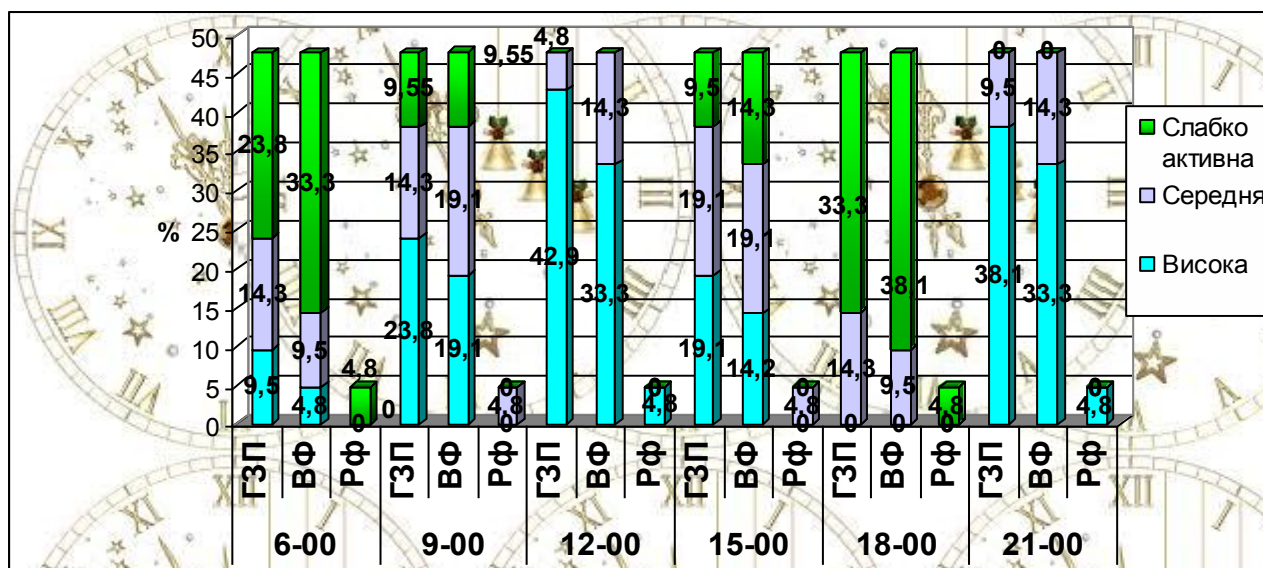


Рис. 51. Добова динаміка ДНК-азної активності *St. aureus*

При визначенні лецитиназної активності з 21 штаму *St. aureus* високим ступенем володіли 5 штамів (23,8 %) о 6.00 (рис. 52), середньо активними виявилися теж 5 штамів (23,8 %), слабоактивними були 11 штамів, що складає 52,4 %. Найвищим ступенем лецитиназної активності володіли клінічні штами *St. aureus*, що виділені у хворих з гнійно-запальними процесами, о 12.00 й 21.00 (42,9 % й 38,1 % відповідно).

Аналізуючи результати щодо визначення плазмокоагулазної активності у *St. aureus* виявлено, що всі клінічні штами володіли цим фактором патогенності незалежно від часу доби. Протеолітичною й гемолітичною активністю володіли усі клінічні штами *St. aureus* о 12.00 й 21.00, а о 6.00 та о 18.00 продукція ферментів агресії зафіксована у 66,7 % культур *St. aureus* (рис. 53).

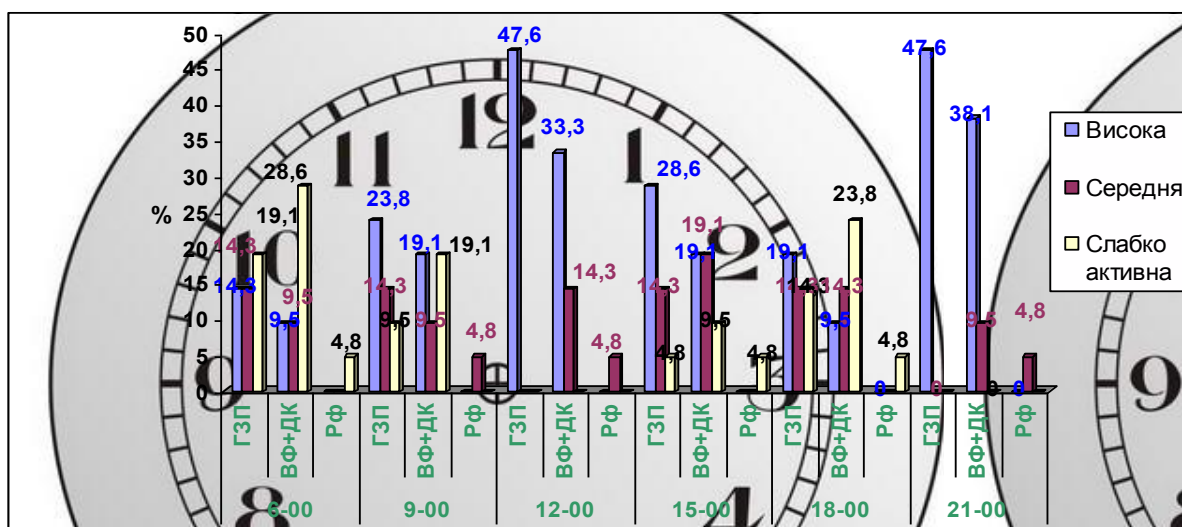


Рис. 52. Добова динаміка лецитиназної активності *St. aureus* (%; РФ – референтний штам; ГЗП-ізоляти *St. aureus* при гнійно-запальних процесах; ВФ-ізоляти *St. aureus*, вилучені з венфлонів й дренажних конструкцій)

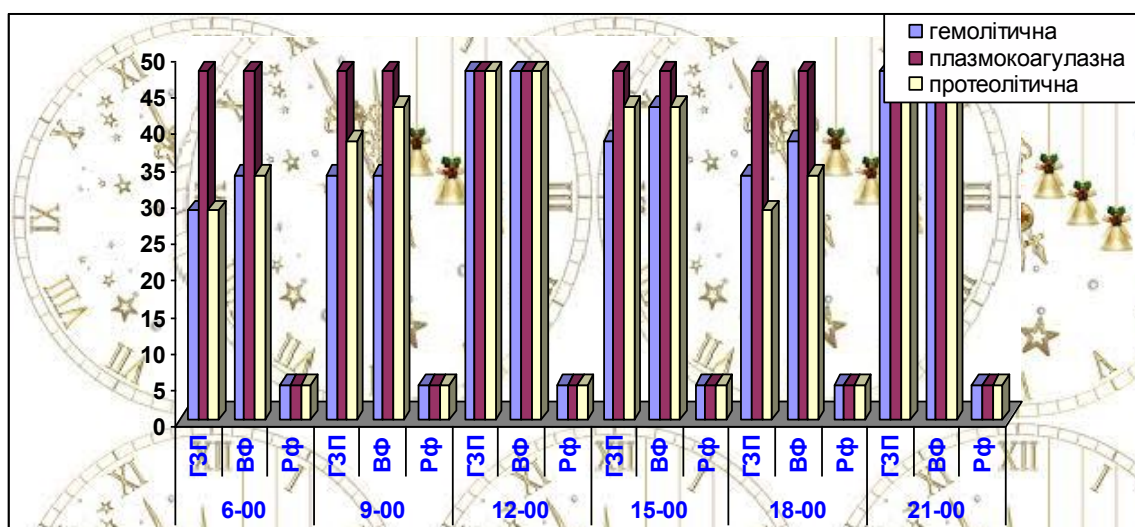


Рис. 53. Добова динаміка гемолітичної, протеолітичної та плазмокоагулазної активності *St. aureus*

Результати дослідження гіалуронідазної активності виділених штамів *St. aureus* показали, що залежно від часу культивування протягом доби їхня активність змінювалася. Найбільш активними були культури, ізольовані при гнійно-запальних процесах о 9.00 ($0,56 \text{ од/мг} \pm 0,06 \text{ од/мг}$) та о 15.00

(0,68 од/мг $\pm$ 0,06 од/мг). Найменшою активністю за цією ознакою були клінічні штами, що вилучені з венфлонів й дренажних конструкцій о 6.00 (0,24 од/мг $\pm$ 0,04 од/мг) та о 18.00 (0,22 од/мг $\pm$ 0,06 од/мг) (рис. 54).

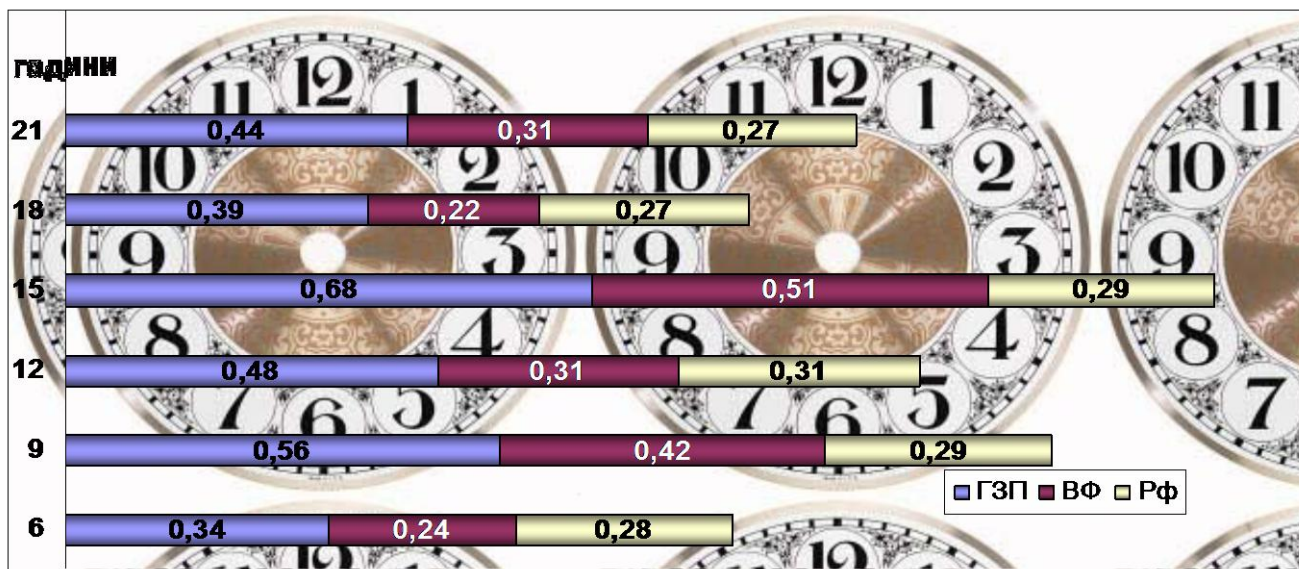


Рис. 54. Добова динаміка гіалуронідазної активності *St. aureus*

Дослідження добової динаміки вмісту тейхоєвих кислот *St. aureus* дозволили виявити максимальне значення у клінічних штамів *St. aureus*, що були вилучені від хворих з ГЗП, зареєстровано о 9.00 (0,74 од.ощ. $\pm$ 0,04 од.ощ.), 12.00 (0,95 од.ощ. $\pm$ 0,08 од.ощ.) й 21.00 (0,59 од.ощ. $\pm$ 0,04 од.ощ.) (рис. 55).

Клінічні штами *St. aureus*, що вилучені з венфлонів, відрізнялися коливаннями до меншого вмісту тейхоєвих кислот о 6.00 – (0,29 $\pm$ 0,06) од.ощ. й о 18.00 – (0,48 $\pm$ 0,05) од.ощ. та максимальним вмістом о 9.00 – (0,49 $\pm$ 0,04) од.ощ., о 12.00 – (0,54 $\pm$ 0,06) од.ощ., о 21.00 – (0,48 $\pm$ 0,06) од.ощ. Враховуючи те, що при підвищенні щільності мікроорганізмів відбувається перехід у біоплівку, у зв'язку з чим можливі зміни чисельності популяції й продукції факторів патогенності.

Це дозволяє виявити інформативні критерії для оцінки найбільш ранніх змін показників фізіологічної активності збудників, а також визначити механізми адаптивних реакцій мікробів на дію різних факторів.

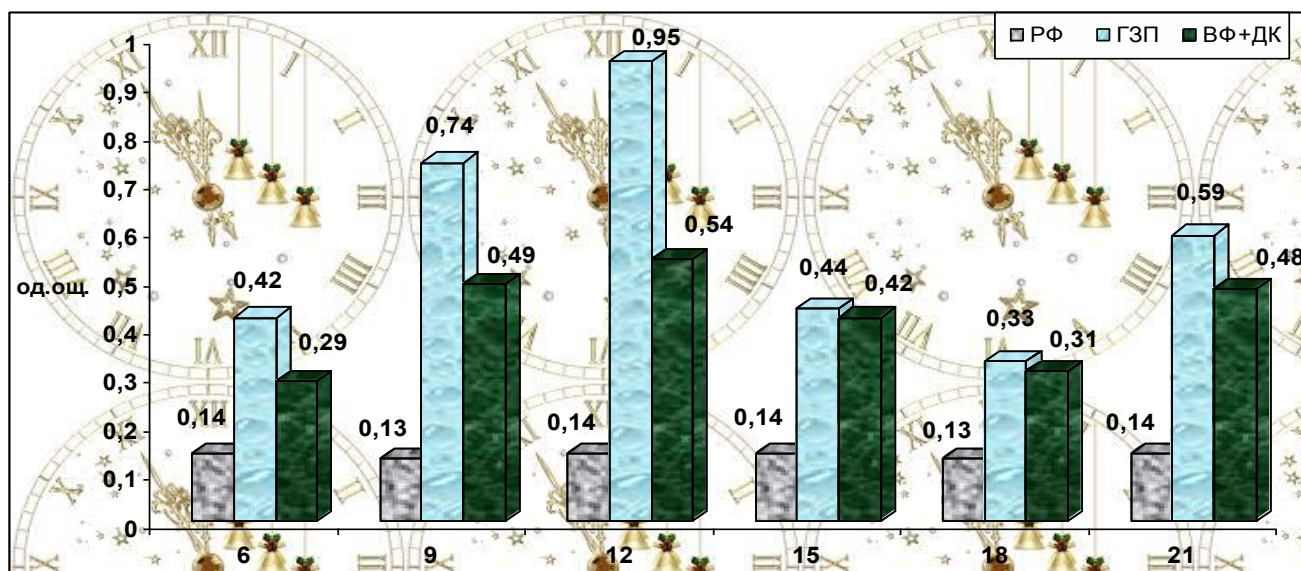


Рис. 55. Добова динаміка вмісту тейхоєвих кислот *St. aureus*

Аналізуючи результати щодо визначення рівня адгезивної активності штамів *E. coli*, встановлено, що високо адгезивними виявилися клінічні штами *E. coli*, які були вилучені з венфлонів, дренажних конструкцій, катетерів – індекс адгезивності мікроорганізмів (ІАМ) склав ($8,08 \pm 0,17$) од. та клінічні штами від хворих на гнійно-запальні процеси ($7,24 \pm 0,22$) од. о 15.00 (табл. 32). Слід відмітити, що високою адгезією відзначалися й клінічні штами від хворих з ГЗП й о 9.00 ($4,26 \text{ од.} \pm 0,19 \text{ од.}$), о 12.00 ($6,28 \text{ од.} \pm 0,18 \text{ од.}$) та о 21.00 ($7,1 \text{ од.} \pm 0,19 \text{ од.}$), а також клінічні штами з венфлонів й дренажних конструкцій: о 9.00 ($4,65 \text{ од.} \pm 0,13 \text{ од.}$), о 12.00 ($7,05 \text{ од.} \pm 0,18 \text{ од.}$) та о 21.00 ($6,56 \text{ од.} \pm 0,18 \text{ од.}$).

Таблиця 32

Адгезивні властивості клінічних штамів *E. coli* залежно від часу доби

Ізоляти	Показник адгезії	Час спостереження					
		6.00	9.00	12.00	15.00	18.00	21.00
ГЗП	СПА	1,4 $\pm 0,16$	3,7 $\pm 0,15$	5,5 $\pm 0,17$	5,5 $\pm 0,17$	1,4 $\pm 0,16$	5,7 $\pm 0,15$
	КА	66,6 $\pm 0,67$	77,4 $\pm 0,6$	87,6 $\pm 0,58^*$	76,0 $\pm 0,42$	63,8 $\pm 0,69^*$	81,8 $\pm 0,69$
	ІАМ	2,11 $\pm 0,25$	4,26 $\pm 0,19^*$	6,28 $\pm 0,18$	7,24 $\pm 0,22$	2,2 $\pm 0,26$	7,1 $\pm 0,19$

Венфлони, дренажні конструкції	СПА	2,5 $\pm 0,17$	3,8 $\pm 0,13$	6,4 $\pm 0,16^*$	6,5 $\pm 0,17$	2,0 $\pm 0,21$	5,7 $\pm 0,15$
	КА	74,2 $\pm 0,69$	81,6 $\pm 0,93$	90,8 $\pm 0,44^*$	80,4 $\pm 0,49$	68,6 $\pm 0,6$	87,0 $\pm 0,33$
	IAM	3,36 $\pm 0,21^*$	4,65 $\pm 0,13^*$	7,05 $\pm 0,18$	8,08 $\pm 0,17$	2,91 $\pm 0,29^*$	6,56 $\pm 0,18$
Референтний	СПА	3	3	3	3	3	3
	КА	52	80	76	60	56	84
	IAM	5,77	3,75	3,95	5,0	5,36	3,57

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з референтним штамом *E. coli*.

Визначення добової динаміки ДНК-азної активності штамів *E. coli* показало, що 95,2 % проявляли високу активність за цією ознакою о 12.00, 85,7 % штамів *E. coli* проявляли високу активність о 21.00 та 61,9 % – о 9.00. Звертає на себе увагу той факт, що 76,2 % досліджуваних штамів *E. coli* були слабоактивними за цією ознакою о 18.00 та 28,6 % – о 6.00 (рис. 56).

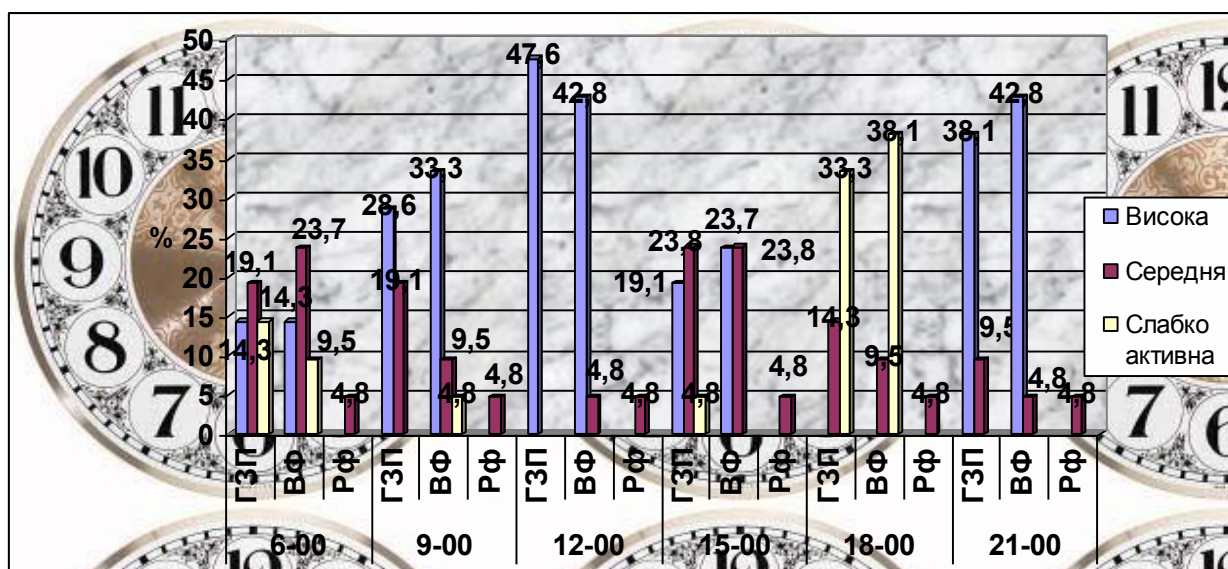


Рис. 56. Добова динаміка ДНК-азної активності *E. coli*

Аналізуючи дані щодо визначення добової динаміки продукції лецитинази, було встановлено високу активність клінічних штамів *E. coli* о 12.00 (71,4 %) та

21.00 (80,9 %). У решту часу доби штами *E. coli* виявили варіабельну активність, однак слід зазначити, що о 12.00 та 21.00 не реєструвалися слабо активні штами *E. coli* за цією ознакою (рис. 57).

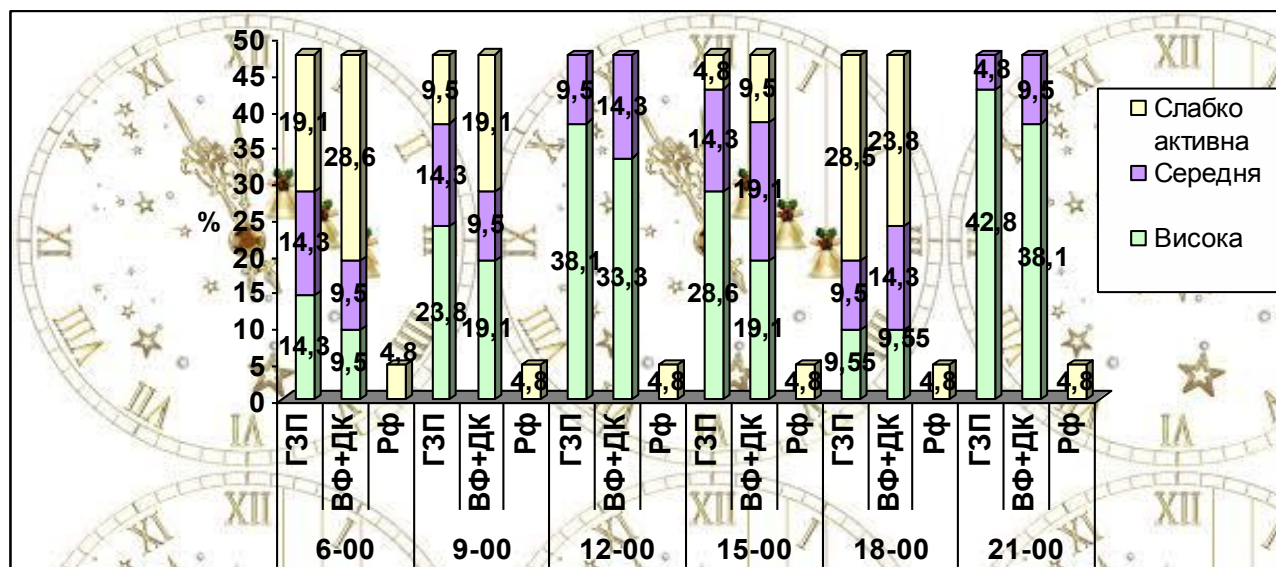


Рис. 57. Добова динаміка лецитиназної активності *E. coli*

Оцінюючи добову динаміку гемолітичної та протеолітичної активності, встановлено, що усі штами *E. coli* володіли протеолітичною й гемолітичною активністю о 12.00 та протеолітичною о 21.00 (рис. 58).

Слід зазначити, що о 21.00 спостерігалась висока гемолітична активність у 95,2 % дослідних штамів *E. coli*. Досить висока активність за цими ознаками була зафіксована й о 9.00 (гемолітична активність – у 76,2 % штамів *E. coli* та протеолітична активність – у 85,7 %) й о 15.00 (гемолітична активність – у 85,7 % штамів *E. coli* та протеолітична активність – у 90,4 %). Також встановлено, що тільки 8 % ізолятів *E. coli* о 18.00 та 9 % – о 6.00 були гемолітично активні. Аналогічна тенденція спостерігається у цей час і за динамікою протеолітичної активності: 11 % – о 18.00 і 13 % – о 6.00.

Таким чином, в результаті визначення добової динаміки продукції ферментів патогенності штамів *E. coli* встановлено, що висока активність ферментів відбувається у той час, коли проводяться медичні маніпуляції – о 9.00,

12.00, 15.00 та 21.00. Піки зниження продукції ферментів агресії зафіксовано о 6.00 та 18.00.

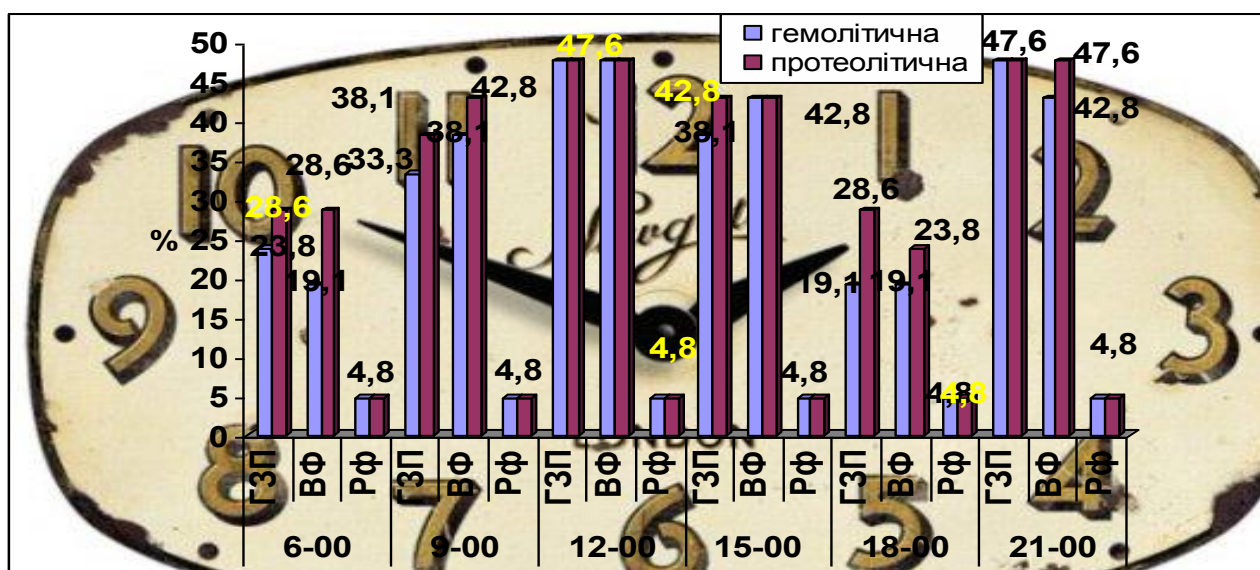


Рис. 58. Добова динаміка гемолітичної та протеолітичної активностей штамів *E. coli*

Мікробні біоплівки є рухливими спільнотами, які захищають бактерії від зовнішніх впливів та утворюються на поверхнях медичного призначення, а також виявляються у ранах та запобігають процесу загоєння.

Оскільки здатність до утворення щільної біоплівки, що спроможна продукувати нові планктонні клітини, які з часом у свою чергу теж здатні утворювати нові (вторинні) біоплівки вважаються факторами патогенності мікроорганізмів наступним етапом дослідження було визначення добової динаміки формування біоплівок із здатністю продукувати планктонні клітини ізолятами *St. aureus* та *E. coli*.

Дослідження добової динаміки утворення щільних біоплівок клінічними штамами *St. aureus* та *E. coli* та продукції планктонних клітин із здатністю формувати нові біоплівки дозволили виявити (рис. 59), що максимальний показник утворення добових щільних біоплівок з продукцією планктонних клітин клінічних штамів *St. aureus* та *E. coli* зареєстровано о 9.00, 12.00, 15.00 і 21.00.

Спостерігається тенденція до меншої щільності утворення біоплівок зі зниженням активності продукції планктонних клітин о 6.00 й о 18.00 (рис. 60).

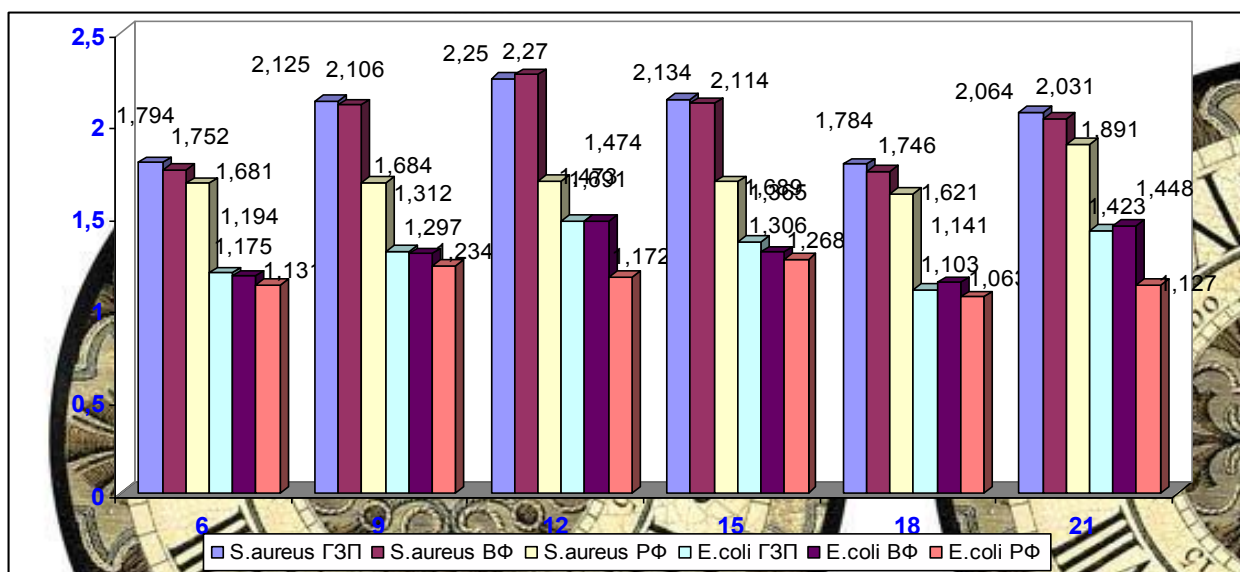


Рис. 59. Добова динаміка формування біоплівки клінічними штамами *St. aureus* та *E. coli*

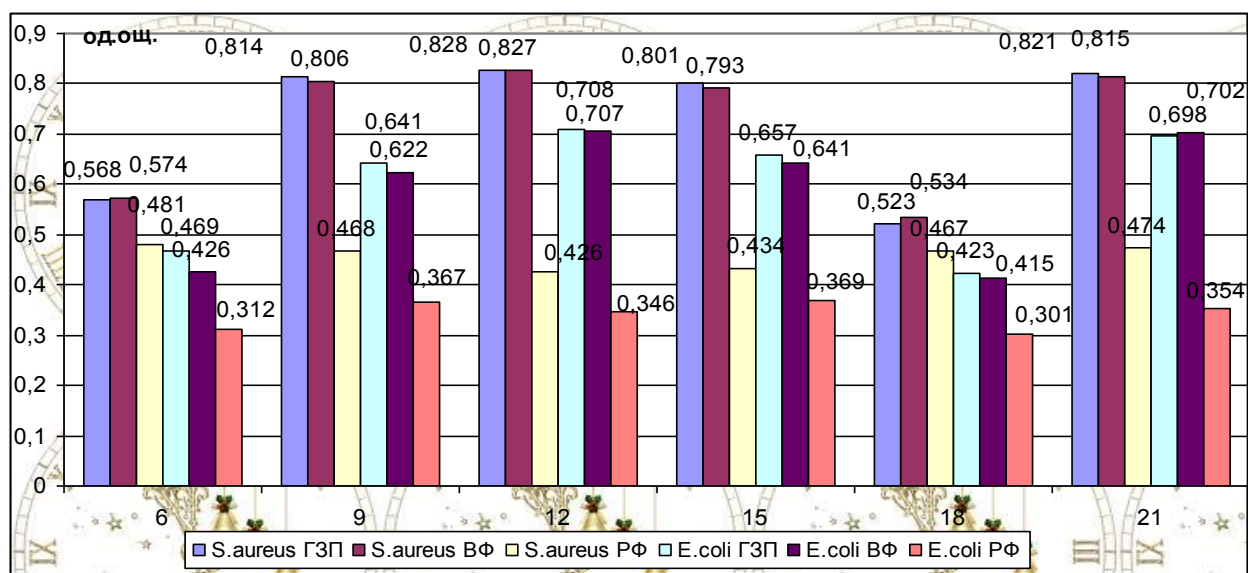


Рис. 60. Добова динаміка продукції планктонних клітин біоплівками клінічних штамів *St. aureus* та *E. coli*

Отже, утворення біоплівки бактерій залежить від адгезивних властивостей патогена з кінцевою стадією розвитку, що полягає у дисперсії бактерій: в результаті репродукції бактеріальних клітин періодично від біоплівки відриваються окремі клітини, здатні через деякий час прикріпитися до поверхні слизових оболонок й ушкоджених ділянок шкіри та утворювати нову колонію.

Добова динаміка утворення щільних біоплівок з наступною продукцією планктонних клітин клінічними штамами *St. aureus* та *E.coli* спостерігається о 9.00, 12.00, 15.00 й 21.00, що свідчить про адаптивну реакцію мікроорганізмів, яка пов'язана з проведенням медичних маніпуляцій у даному стаціонарі й формуванням полірезистентності до антимікробних препаратів клінічними штамами у формі біоплівок. Зниження активності продукції планктонних клітин ізолятами зареєстровано о 6.00 й о 18.00, порівняно з утворенням біоплівок референтними штамами *St. aureus* та *E.coli*, у яких коливання щільності біоплівок й продукції планктонних клітин достовірно не відрізняються протягом доби.

В результаті подальшого дослідження встановлено, що чутливість *St. aureus* та *E. coli* до левофлоксацину, як у формі біоплівки, так й у планктонній формі, дещо вища, ніж до цефтриаксону й амоксиклаву протягом доби. Було визначено, що о 12.00 й о 21.00 відмічалась висока резистентність (100 %) клінічних штамів *St. aureus* (рис. 61) та *E. coli* (рис. 62) як у планктонній формі, так й у формі біоплівки (рис. 63 – рис. 64) до всіх антимікробних препаратів, що були взяті у дослід.

Слід зазначити, що о 6.00 й о 18.00 спостерігається підвищення чутливості клінічних штамів до антимікробних препаратів, що можна пояснити тим, що у цей час доби зареєстровано зниження продукції факторів патогенності, в тому числі й ферментів агресії й низька щільність утворених біоплівок.

Отже, при визначенні дії протимікробних препаратів, які досить часто застосовуються у медичній практиці при терапії гнійно-запальних процесів, на *St. aureus* та *E. coli* залежно від форми існування та часу культивування протягом доби встановлено, що найефективнішим протимікробним засобом, який пригнічує

ріст суспензійної культури й утворення добової біоплівки полірезистентних клінічних штамів *St. aureus* та *E. coli* о 6.00 та о 18.00 є левофлоксацин.

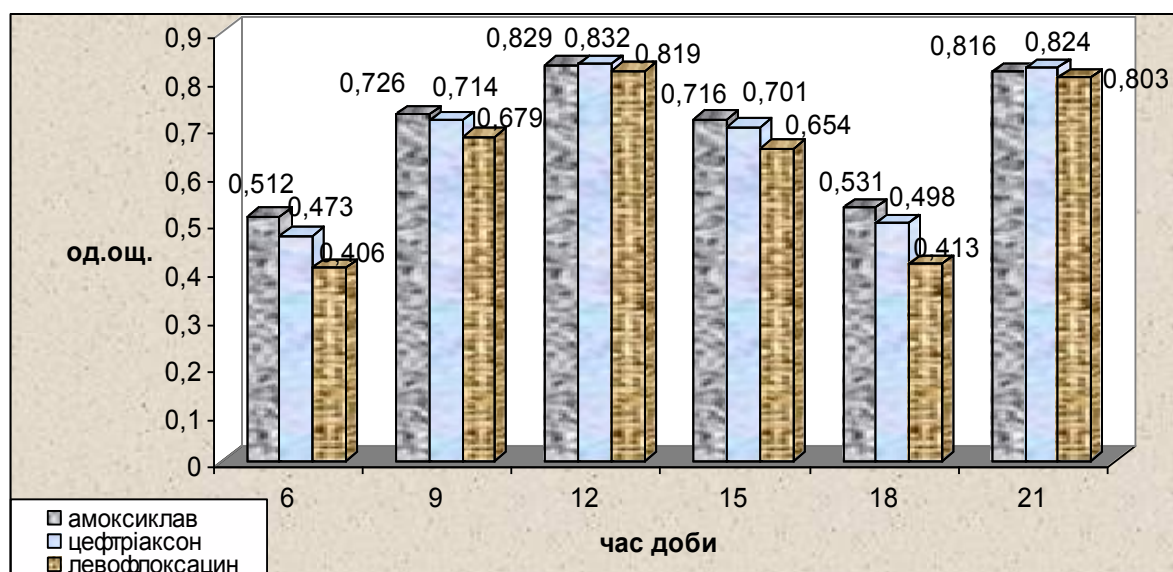


Рис. 61. Вплив ХТП на планктонні клітини полірезистентних клінічних штамів *St. aureus* залежно від часу доби

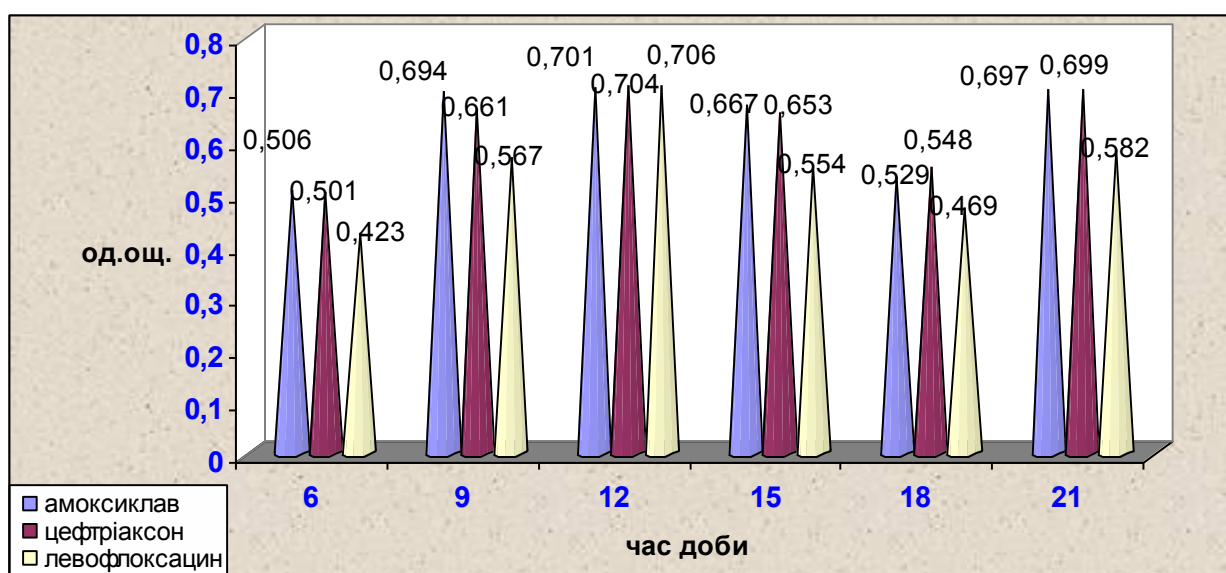


Рис. 62. Добова динаміка впливу протимікробних препаратів на планктонні клітини полірезистентних клінічних штамів *E.coli*

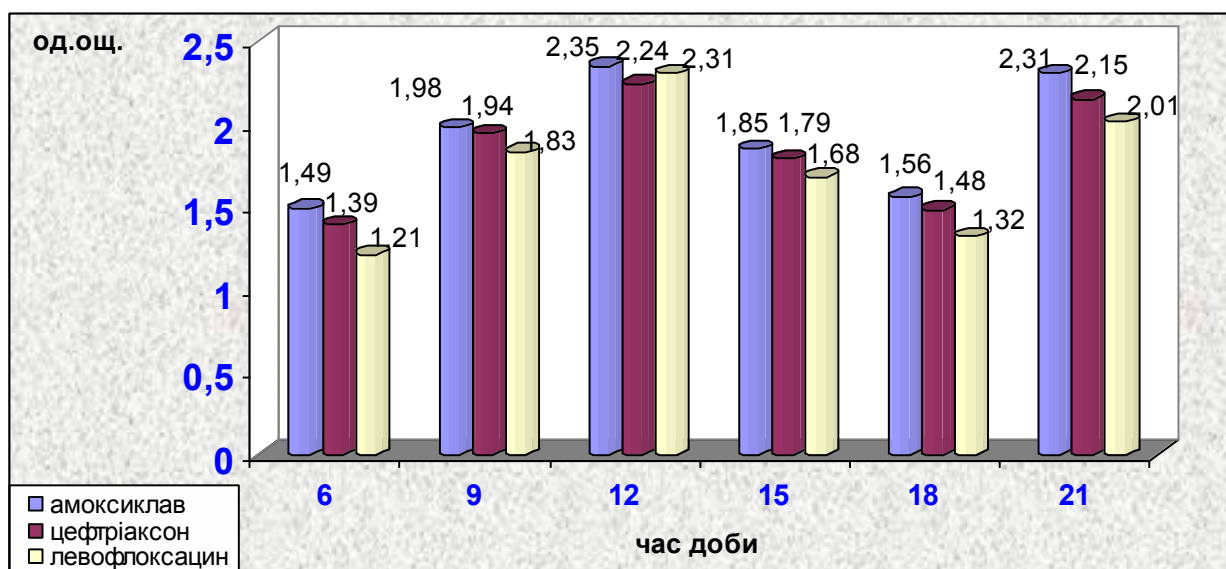


Рис. 63. Вплив протимікробних препаратів на добову біоплівку полірезистентних клінічних штамів *St. aureus* залежно від часу доби

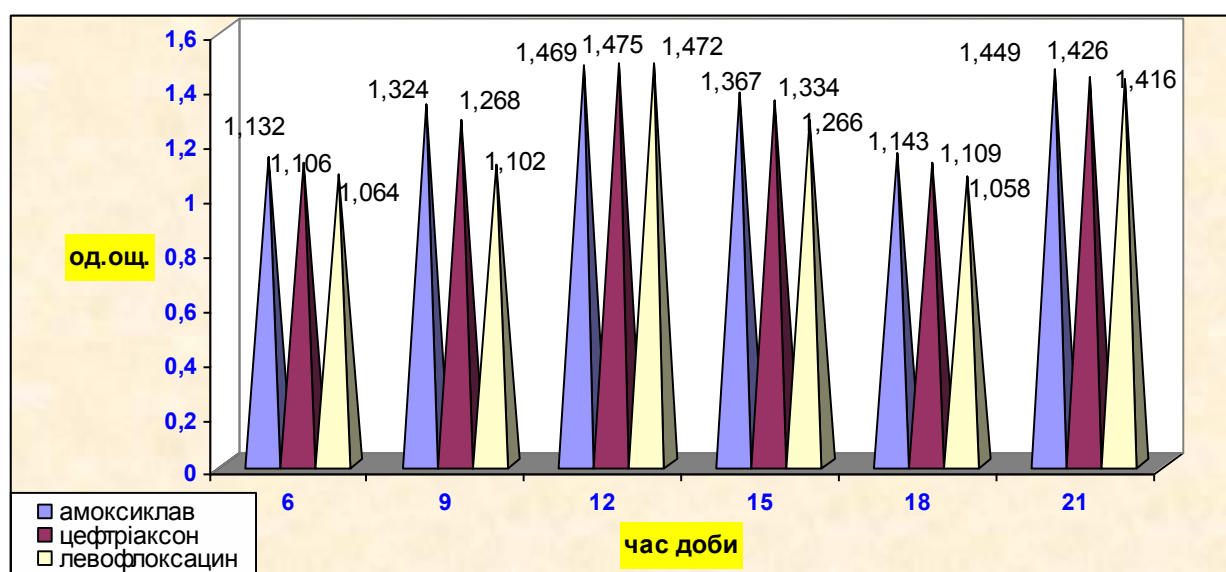


Рис. 64. Вплив протимікробних препаратів на добову біоплівку полірезистентних клінічних штамів *E. coli* залежно від часу доби.

Таким чином, антибіотикорезистентність *St. aureus* та *E. coli* пов'язана з формуванням щільної біоплівки і продукцією факторів патогенності у певний час доби, що відображає механізми адаптації й пов'язано з фенотипічною мінливістю патогенів.

ВИСНОВКИ

Багаторічні наукові дослідження шляхів подолання лікарської стійкості мікробів при гнійно-септичних захворюваннях у дітей дали можливість зробити нижче означені висновки.

Факультативно-анаеробна мікрофлора гнійного осередку частіше за все представлена асоціаціями стафілококів і стрептококів з ентерококами, синьогнійною паличкою, кишковою паличкою, клебсієлами та протеєм. Провідна роль в етіології гнійно-септичних інфекцій належить *St. aureus* та *E. faecalis*. Іншими за значущістю були *E. aerogenes* та *St. epidermidis*. Стафілококи та бета-гемолітичний стрептокок, що виділені із гнійних осередків, найбільш чутливі до цефалоспоринів, імipенему та ванкоміцину, ентерокок – до імipенему та ванкоміцину, а кишкова та синьогнійна палички – до імipенему та цефепіму.

Було досліджено спектр і чутливість штамів мікроорганізмів – збудників гострих деструктивних пневмоній у дітей. Основною мікрофлорою є кокова флора, яка спостерігалась у 85,2 % досліджень. Одним з провідних чинників розвитку ГДП відіграє *St. aureus*, який висівався у 29,2 % випадків. У 12,3 % випадків *St. aureus* висівався разом з *E. coli*. Досить часто висівали: *Staphylococcus epidermidis* – у 26,7 %, *Streptococcus pneumoniae* – у 24,8 % спостережень. Підвищилася питома вага *Str. pyogenes* та *P. aeruginosa*, що складає відповідно 27,8 та 8,9 %. Дослідження чутливості до протимікробних препаратів виявило, що серед культур з'явилися штами, які володіють множинною резистентністю, що є наслідком широкого й не завжди раціонального застосування антибіотиків. Клінічні ізоляти мали високу антибіотикорезистентність. Аналіз показав їхню низьку чутливість до антибіотиків, яка не перевищувала 12,2 % до норфлуксацину, 7,6 % – до кліндаміцину, 4,6 % – до меронему й ципрофлоксацину, 6,1 % – до офлоксацину, 17 % – до лінкоміцину. Загалом, слід зазначити невисоку ефективність протимікробних препаратів, що використовуються в клініках.

Багатофакторний мікробіологічний аналіз запального ексудату при перитонітах показав, що в абсолютній більшості спостережень інфекція була представлена асоціаціями мікроорганізмів, серед яких змішаний характер мікрофлори (аеробно-анаеробний) був визначений у 90,7 % випадків. Препаратами вибору для терапії післяопераційного перитоніту є карбапенеми або комбінація препаратів цефалоспоринів III – IV покоління й метронідазолу.

Проаналізована поширеність полірезистентних бактерій серед збудників хірургічних інфекцій та виявлено найактивніші антибіотики по відношенню до таких збудників. Результати свідчать, що більше 60 % збудників хірургічних інфекцій у хірургічному стаціонарі є полірезистентними, при цьому найбільший рівень поширеності резистентних штамів виявлений серед клебсієл, ентеробактерів, протею та синьогнійної палички. Карбапенеми та фторхінолони проявляють найвищу активність до таких штамів. Факт поширення полірезистентності вимагає постійного епідеміологічного моніторингу динаміки стійкості штамів як на державному рівні, так і в конкретному стаціонарі.

При дослідженні поверхневої колонізації дренажних конструкцій доведено, що вже наприкінці 2-ї доби післяопераційного періоду відбувається формування змішаних біоплівок, які досягають зрілості й перетворюються в мікробний консорціум на 5-у добу. Це обґрунтувало подальші розробки щодо профілактики патологічної колонізації, реінфікування й хронізації запального процесу в черевній порожнині.

Визначено взаємозв'язок вмісту тейхоєвих кислот і здатності до формування біоплівок штамів *St. aureus* та *C. albicans*, доведено пряму корелятивну залежність.

Експериментально-клінічні дослідження впливу низькоінтенсивного ультразвуку встановили, що за допомогою ультразвукових коливань можна з успіхом руйнувати біоплівки, сприяти при цьому доступу антисептиків (озону) до планктонної частини патогенних збудників, тим самим високоефективно їх пригнічувати і запобігати створенню вторинних біоплівок.

Розроблений нами ультразвуковий пристрій дозволяє використовувати його як при відкритих оперативних втручаннях, так і при лапароскопічних і торакокопічних. Ультразвуковий випромінювач виготовлений таким чином, що дає змогу одночасно випромінювати ультразвук і проводити санацію запального осередку антисептиками.

Застосування методів озонотерапії істотно впливає на перебіг запального процесу при перитонітах і гострих деструктивних пневмоніях, що підтверджується ранньою (у перші 5 діб лікування) нормалізацією клініко-лабораторних показників у дітей основної групи у порівнянні з контрольною. Різниця в нормалізації показників клінічного аналізу крові склала 26,9 %, нормалізація температурної реакції – 23,4 %, регресія рентгенологічних ознак захворювання – 14,8 %, а ліжко-день у хворих основної групи в перші 15 діб лікування зменшився на 7,5 %, а в перші 20 діб – на 18 %.

Розроблений у клініці метод післяопераційної лапароскопічної санації із використанням ОФР (концентрація озону 4 – 6 мг/л) у комплексній терапії загального перитоніту благотворно впливає на природні детоксикаційні й антитоксичні механізми, істотно знижує виразність ендотоксикозу, сприяє скороченню строків перебування хворих дітей у стаціонарі.

На експериментальних моделях перитоніту та гнійно-деструктивної пневмонії розроблено метод адресної антибактеріальної терапії на основі внутрішньоорганного електрофорезу та діадинамофорезу антибіотиків. Фармакодинаміка гентаміцину переконливо довела переваги цього методу введення антибіотика порівняно з рутинним внутрішньовенним введенням, вказуючи на можливість створення високих бактерицидних концентрацій в осередку запалення протягом 14 годин спостереження. Адресне накопичення антибіотика в тканинах особливо важливе для концентраційно-залежних препаратів.

Поряд з внутрішньоорганним електрофорезом досліджена ефективність внутрішньоорганного діадинамофорезу, який складається з гальванічної

складової, що має виразні електрофоретичні властивості, та імпульсної, яка проявляє високий анальгетичний, вазоактивний, вібраційний та міотичний вплив.

Використання діадинамофорезу рекомендоване у випадках, коли разом із спрямованим транспортом протимікробних засобів в осередок запалення потрібна стимуляція мікроциркуляторного кровообігу і перистальтики у перистальтуючих органах, що суттєво впливає на відновлення їхньої функції.

Проведені нами дослідження позитивного впливу гіпотермії при лікуванні тяжких гнійно-септичних захворювань у дітей довели, що вона сприяє зниженню запальної реакції, набряку тканин та інфільтрації. Гіпотермія має виразний анальгетичний і гемостатичний ефекти, сприяє пригніченню росту і розвитку патогенної мікрофлори, підвищує їхню чутливість до протимікробних засобів.

Найбільш ефективним методом абдомінальної гіпотермії на прикладі гнійного перитоніту виявився метод ендоінтестинальної гіпотермії, який дає змогу швидко знизити рівень інтоксикації, нормалізувати запальну температуру тіла, відновити моторно-евакуаторну функцію кишечника. Ендоінтестинальна гіпотермія має виразний анальгетичний ефект, що дає змогу суттєво зменшити необхідність введення анальгетичних засобів.

Спрогнозовано, що використання запропонованого методу лікування може суттєво підвищити ефективність лікування перитоніту та ГДП в клінічних умовах, запобігти подальшому прогресуванню захворювань і розвитку їхніх ускладнень.

Встановлено, що одним з дієвих засобів спрямованого транспорту протимікробних засобів в осередок запалення є використання ліпосомальних форм антибіотиків, що дає підвищення концентрації антибіотиків, збільшує тривалість терапевтичного ефекту, знижує токсичність препаратів.

Магнітотерапія сприяє швидкому згасанню запальної реакції, зниженню лейкоцитарної інфільтрації тканин, зменшенню спайкоутворення.

З метою лікування безпосередньо осередку запалення при гострих деструктивних пневмоніях у дітей нами впроваджені в лікувальну практику відеоторакоскопічні оперативні втручання, які забезпечують щадливу і ретельну

санацію плевральної порожнини та абсцесів легенів, добре переносяться дітьми різних вікових категорій і сприяють швидкому їх одужанню.

При лікуванні лобітів у дітей розроблено та запропоновано новий спосіб комбінованої терапії із застосуванням бронхоскопічної санації трахеобронхіальної системи ураженої частки легенів, аерозолетерапії бронхолітиками та муколітиками, а також адресної антибактеріальної терапії на основі внутрішньоорганного електрофорезу антибіотиків. Використання розробленого методу дозволило суттєво підвищити ефективність лікування лобітів у дітей, запобігти подальшому прогресуванню захворювання та розвитку суто деструктивних форм пневмонії.

Досліджено діагностично значущі показники системної запальної відповіді (СЗВ) у новонароджених з тяжкими гнійно-запальними захворюваннями, у яких до третьої доби життя формується системна запальна відповідь. Найбільш інформативними діагностичними показниками СЗВ на третю добу захворювання є інтерлейкін-4 та нітроти. Дослідження дозволило встановити, що перебіг системної запальної відповіді у новонароджених, які одужали, зумовлений активацією протизапального цитокіну інтрелейкіну-4, що, можливо, попередило прогресування СЗВ з розвитком поліорганної недостатності. Стабільність рівнів досліджуваних прозапальних цитокінів протягом семи діб захворювання у новонароджених з тяжкими ГЗП свідчить про сприятливий перебіг системної запальної відповіді.

Перебіг СЗВ у новонароджених з тяжкими ГЗП і згодом померлих характеризується активацією як протизапальних, так і прозапальних цитокінів з паралельним розвитком ендогенної інтоксикації та різким пригніченням синтезу цитокінів на тлі прогресування ендогенної інтоксикації на 7-у добу життя. Спостерігається розвиток цитокінового дисбалансу і вираженої ендогенної інтоксикації, що є прогностично несприятливою ознакою для одужання хворих.

Оцінка порушень імунологічного стану у дітей молодшого віку із тяжкими формами гнійно-запальних процесів є шляхом глибшого розуміння можливості корекції цих розладів, що сприятиме знаходженню патогенетично обґрунтованих

методів нормалізації імунної системи, пом'якшенню системної запальної відповіді й перебігу ендотоксикозу, підвищенню ефективності лікування в цілому, запобіганню розвитку ускладнень і зниженню летальності.

Одним із найбільш сучасних і вагомих наших досліджень є дослідження біоритмів патогенних мікробів. У цьому сенсі встановлено, що патогенні мікроби у відповідь на вплив на них протимікробними засобами захищаються шляхом підвищення рівня факторів агресії. При цьому встановлено, що цей рівень нерівномірний протягом доби, є години, коли він високий і навпаки – низький. Природно, що в періоди високого рівня факторів агресії мікроби найбільш захищені від впливу протимікробних засобів. У той час, коли рівень продукції факторів агресії низький, вони стають найбільш уразливими до протимікробного впливу.

Означені результати наукових досліджень дозволили нам з метою ефективного подолання лікарської стійкості мікробів вперше запропонувати гнучку протимікробну стратегію. Вона основана на тому, що протимікробні засоби протягом доби призначаються з таким розрахунком, щоб їхня максимальна концентрація в плазмі крові хворого співпадала в часі з мінімальною продукцією мікроорганізмами факторів агресії, коли проявляється максимальна їхня чутливість до протимікробних засобів (патент України на винахід № 116487, 26.03.2018).

Підсумовуючи результати більш ніж 30-річних спільних наукових досліджень кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології та кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова Харківського національного медичного університету по удосконаленню та підвищенню ефективності протимікробного лікування гнійно-септичних хірургічних захворювань у дітей можна впевнено стверджувати, що нашими науковими колективами проведена велика та багатогранна науково-дослідна експериментально-клінічна робота, наслідками якої є захищеними 3 докторські та 6 кандидатських дисертацій, одержано 9 патентів України на винаходи, опубліковано у фахових вітчизняних і зарубіжних виданнях 130 наукових статей.

Медичний ефект проведених досліджень полягає у впровадженні в лікувальний комплекс вискоєфективних сучасних методів лікування гнійно-запальних захворювань у дітей, що сприяє скороченню термінів лікування, покращенню якості життя та здоров'я дитячого населення за рахунок підвищення ефективності лікування гнійно-запальних захворювань у дітей, зниження частоти і тяжкості ускладнень, зниження летальності.

Впровадження розроблених методик антибактеріальної терапії дозволило майже в 2 рази знизити навантаження антибіотиків і на 26,4 % зменшити терміни лікування дітей з гострими деструктивними пневмоніями. В результаті одержали зменшення витрат на лікування і скорочення терміну перебування хворого в стаціонарі.

Колектив авторів бажає, щоб наша монографія принесла користь фахівцям, допомогла покращити наслідки лікування і стала до вподоби дитячим хірургам, педіатрам і лікарям інших спеціальностей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адаптивный потенциал *Staphylococcus aureus* при госпитальных инфекциях / Т. Х. Тимохина, В. В. Варницына, Я. И. Паромова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2006. – № 2. – С. 94–103.
2. Адресна антибактеріальна терапія гострих деструктивних пневмоній у дітей / Н. В. Давиденко, М. М. Мишина, Ю. В. Пащенко, В. Б. Давиденко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 75–78.
3. Адресна доставка лікарських препаратів за допомогою внутрішньотканинного діадинамофорезу при гострому гематогенному остеомієліті у дітей / А. Я. Циганенко, М. М. Мішина, В. Б. Давиденко [та ін.] // Шпитальні інфекції: сучасний стан проблеми : матеріали наук.-практ. конф. (11–12 грудня 2008 р.). – Харків, 2008. – С. 161–163.
4. Акопян В. Б. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами / В. Б. Акопян, Ю. А. Ершов. – М. : МГТУ им. Баумана, 2005. – 224 с.
5. Антибактериальные и электрофоретические свойства отечественных препаратов клиндамицина в опытах in vitro / А. Я. Цыганенко, Н. И. Коваленко, Ю. В. Пащенко [и др.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2004. – № 2. – С. 12–15.
6. Байер В. Ультразвук в биологии и медицине / В. Байер, Э. Дернер. – М., 1958. – 186 с.
7. Барам Г. И. Перспективы применения баз данных для определения веществ методом ВЭЖХ / Г. И. Барам, И. Н. Азарова // Хроматограф «Милихром А-02». Определение веществ с применением баз данных «ВЭЖХ–УФ». – Новосибирск: ЗАО «ЭкоНова», 2005. – С. 3–4.
8. Белобородова Н. В. Роль микробных сообществ или биопленок в кардиохирургии / Н. В. Белобородова, И. Т. Байрамов // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – Т. 53, № 11/12. – С. 44–59.

9. Бехало В. А. Иммунологические особенности бактериальных клеток медицинских биопленок / В. А. Бехало // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2010. – № 4. – С. 97–105.
10. Биоритмы антибиотикорезистентности микроорганизмов / О. В. Бухарин, Н. Б. Перунова, С. Б. Фадеев [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2008. – № 5. – С. 35–38.
11. Биоритмы пролиферативной активности микроорганизмов / Т. Х. Тимохина, В. В. Варницына, Н. А. Курлович, Я. И. Паромова // Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на севере : материалы международной научной конференции. – Сургут, 2004. – С. 364–366.
12. Білопашенцев В. О. Магнітотерапія у лікуванні та профілактиці ранньої спайкової кишкової непрохідності у дітей : експериментально-клінічне дослідження : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.34 / В. О. Білопашенцев ; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. – К., 1996. – 22 с.
13. Бондаренко А. Л. Актуальные вопросы этиопатогенеза и лечения сепсиса / А. Л. Бондаренко // Сепсис. Проблемы диагностики, терапии та профілактики : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків – 2006. – С. 49–50.
14. Брико Н. И. Клинико-эпидемиологическая характеристика стрептококковой (группы А) инфекции на современном этапе / Н. И. Брико, Н. Н. Филатов // Терапевтический архив. – 2002. – № 11. – С. 26–33.
15. Брико Н. И. Стрептококковая (группы А) инфекция: взгляд на ситуацию, сложившуюся к началу XXI века / Н. И. Брико // Врач. – 2000. – № 8. – С. 19–22.
16. Бухарин О. В. Механизмы выживания энтерококков в организме хозяина / О. В. Бухарин, С. И. Билимова, К. Л. Чертков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2002. – № 3. – С. 100–106.
17. Вивчення електрофоретичних властивостей антибактеріальних та протигрибкових антибіотиків / А. Я. Циганенко, Н. І. Коваленко, Ю. В. Пащенко [и др.] // Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 200-річчю

- з дня заснування ХДМУ, 17–18 січня 2005 р. – Харків: ХДМУ, 2005. – С. 66.
18. Видеоторакоскопические операции у детей / В. Б. Давиденко, М. А. Михалин, С. Ю. Штыкер, Я. К. Дегтярев // Вісник Вінницького національного медичного університету. – Вінниця, 2007. – Т. 11. – № 1/1. – С. 45–46.
 19. Внутрибольничные инфекции / Под ред. Р. П. Венцел ; пер. с англ. – М.: Медицина, 1990. – 656 с.
 20. Внутрибрюшная санация в комплексе детоксикационной терапии у больных с перитонитом / Н. М. Межирова, Ю. В. Пашенко, С. Ю. Штыкер [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2005. – № 2 (д). – С. 37–38.
 21. Вознесенский Н. А. Биопленки – терапевтическая мишень при хронических инфекциях / Н. А. Вознесенский // Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 3. – С. 56–64.
 22. Вплив ультразвукового випромінювання та озонованого фізіологічного розчину на сформовані біоплівки та здатність до їх формування при гострій деструктивній пневмонії у дітей / Н. В. Давиденко, М. М. Мішина, В. В. М'ясоєдов [та ін.] // Медичні перспективи. – 2013. – Т. XVIII. – № 3. – Ч. 2. – С. 223–227.
 23. Вплив цефалоспоринів і фторхінолонів на формування біоплівок етіологічних чинників гострих деструктивних пневмоній у дітей / М. М. Мішина, А. Я. Циганенко, В. Б. Давиденко [та ін.] // Харківська хірургічна школа. – 2010. – № 1 (39). – С. 61–64.
 24. Галимзянов Ф. В. Ультразвуковая кавитация в лечении гнойно-некротических процессов в брюшной полости и забрюшинном пространстве / Ф. В. Галимзянов, Т. М. Богомякова. – Екатеринбург : УГМА, 2011. – 40 с.
 25. Ганічев В. В. Досвід і результати реалізації інноваційної політики в медицині на прикладі діяльності Інституту озонотерапії і медобладнання, ГОВ / В. В. Ганічев, О. К. Попсуйшапка, В. Б. Давиденко // Охорона здоров'я України. – 2006. – № 3–4 (18–19). – С. 85–86.

26. Гарагуля А. Д. Микробиологическое обоснование выбора антисептического лечения апикальных периодонтитов / А. Д. Гарагуля, Р. В. Симоненко // Терапевтическая стоматология. – 2002. – № 4. – С 14–16.
27. Горяинов В. Ф. Использование низкочастотного ультразвука при раневой инфекции / В. Ф. Горяинов, Ю. Г. Горюнов, Д. М. Либерзон // Раны и раневая инфекция : тезисы докладов II Всесоюзной конференции. – М., 1986. – С. 49–50.
28. Готь І. М. Комбінований електрофорез антибіотиків, димексиду та гепарину в терапії остеомієлітів нижньої щелепи / І. М. Готь, О. Я. Мокрик // Новини стоматології. – 1997. – № 3. – С. 53–55.
29. Грузина В. Д. Коммуникативные сигналы бактерий / В. Д. Грузина // Антибіотики і хіміотерапія. – 2003. – № 48 (10). – С. 32–39.
30. Давиденко В. Б. Абдоминальная гипотермия в лечении перитонитов у детей / В. Б. Давиденко, Г. А. Бабийчук, А. В. Козлов // Материалы II съезда хирургов Таджикистана. – 1989. – С. 215.
31. Давиденко В. Б. Адресна антибактеріальна терапія запальних ускладнень вад сечовидільної системи у дітей / В. Б. Давиденко // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2005. – № 2. – С. 94–95.
32. Давиденко В. Б. Влияние внутрибрюшинного введения озонированного физиологического раствора на показатели перекисного окисления липидов при остром экспериментальном перитоните / В. Б. Давиденко, В. Н. Минухин, С. Ю. Штыкер // Экспериментальна і клінічна медицина. – 1999. – № 2. – С. 159–161.
33. Давиденко В. Б. Внутритканевой диадинамофорез антибиотиков как способ повышения эффективности антибактериальной терапии перитонитов у детей / В. Б. Давиденко // Акт. вопросы неотложной хирургии органов брюшной полости : тезисы докладов обл. науч.-практ. конф. – Харьков, 1993. – С. 68.
34. Давиденко В. Б. Ендовідеоскопічні втручання у дітей / В. Б. Давиденко // Клінічна хірургія. – 2003. – № 4–5. – С. 67.

35. Давиденко В. Б. Ендовідеоскопічні технології в хірургії дитячого віку / В. Б. Давиденко, Я. К. Дегтярьов // Хірургія дитячого віку. – 2004. – № 4 (5). – Т. 1. – С. 8–11.
36. Давиденко В. Б. Интестинальная гипотермия в лечении аппендикулярных перитонитов у детей / В. Б. Давиденко // Актуальные вопросы неотложной хирургии органов брюшной полости : тезисы докладов обл. науч.-практ. конф. – Харьков, 1993. – С. 69.
37. Давиденко В. Б. Комплексная методика определения жизнеспособности кишки и перитонизация дискредитированных ее участков соседней петлей у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.35 / В. Б. Давиденко ; Киев. ордена Трудового Красного Знамени мед. ин-т им. акад. Богомольца. – К., 1982. – 13 с.
38. Давиденко В. Б. Комплексное лечение гнойных перитонитов у детей с использованием диадинамофореза антибиотиков / В. Б. Давиденко // Експериментальна і клінічна медицина. – 1999. – № 2. – С. 157–158.
39. Давиденко В. Б. Магнитотерапия в комплексном лечении ранней спаечной кишечной непроходимости у детей / В. Б. Давиденко, В. А. Белопащенко // Новые методы диагностики и лечения хирургических заболеваний у детей : тезисы докл. науч.-практ. конф. – Смоленск, 2000. – С. 24–25.
40. Давиденко В. Б. Можливості патогенетичного впливу санації черевної порожнини при загальних перитонітах у дітей / В. Б. Давиденко, С. Ю. Штикер // Врачебная практика. – 2000. – № 6. – С. 40–44.
41. Давиденко В. Б. Некоторые прогрессивные методы лечения аппендикулярных перитонитов у детей / В. Б. Давиденко // Материалы науч.-практ. конф. дет. хирургов Украины. – Кременчуг, 1992. – С. 31.
42. Давиденко В. Б. Новий спосіб лікування вторинного пієлонефриту при гідронефрозі у дітей / В. Б. Давиденко, Махер А. А. Юсеф // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. А. Шупіка. – Київ, 2001. – Вип. 10. – Кн. 1. – С. 314–315.

43. Давиденко В. Б. Опыт лечения острого аппендицита и его осложнений у детей / В. Б. Давиденко, В. А. Заика, А. Е. Острик // Препринт ИМК-92-20. – Харьков, 1992. – 18 с.
44. Давиденко В. Б. Осложнения аппендикулярных перитонитов у детей / В. Б. Давиденко // Теоретич. и практ. вопросы детской гастроэнтерологии: материалы науч.-практ. конф. Харьков–Сумы, 1993. – С. 31.
45. Давиденко В. Б. Перспективные направления в лечении разлитых гнойных перитонитов у детей / В. Б. Давиденко, В. А. Заика, Ю. В. Пашенко // Препринт ИМК-92-6. – Харьков: ин-т монокристаллов, 1992. – 17 с.
46. Давиденко В. Б. Підвищення ефективності антибактеріальної терапії вторинних пієлонефритів у дітей / В. Б. Давиденко, Махер А. А. Юсеф // Матеріали XX з'їзду хірургів України. – Тернопіль, 2002. – Т. 2. – С. 311.
47. Давиденко В. Б. Підсумки 40-річних наукових досліджень харківської клініки дитячої хірургії щодо покращення лікування гострих гнійно-запальних захворювань у дітей / В. Б. Давиденко, Ю. В. Пашенко, Н. В. Давиденко // Хірургія дитячого віку. – 2017. – № 1 (54). – С. 19–24.
48. Давиденко В. Б. Релапаротомия у детей по поводу гнойно-воспалительных осложнений аппендицита / В. Б. Давиденко, В. А. Заика, Ю. В. Пашенко // Материалы науч.-практ. конф. дет. хирургов Украины. – Кременчуг, 1992. – С. 40–42.
49. Давиденко В. Б. Санація черевної порожнини озонованими розчинами при загальних перитонітах у дітей / В. Б. Давиденко, С. Ю. Штикер // Акт. питання медичної науки та практики : зб. наук. праць ЗДІУЛ : Сучасні аспекти хірургічного сепсису : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. – Запоріжжя: Дике поле, 2003. – Вип. 64. – Кн. I. – С. 35–38.
50. Давиденко В. Б. Санація черевної порожнини озонованими розчинами при загальних перитонітах у дітей / В. Б. Давиденко, С. Ю. Штикер // Харківська хірургічна школа. – 2005. – № 1.1. – С. 25–27.

51. Давиденко В. Б. Современные аспекты лечения аппендикулярных перитонитов у детей / В. Б. Давиденко // Тезисы докл. науч. сессии ХМИ (12–14 июня 1991 г.). – Харьков, 1992. – С. 25.
52. Давиденко В. Б. Сучасні методи лікування гнійних перитонітів у дітей / В. Б. Давиденко, С. Ю. Штикер, Ю. М. Попенко // Матеріали XX з'їзду хірургів України. – Тернопіль, 2002. – Т. 2. – С. 257–258.
53. Давиденко В. Б. Шляхи покращання результатів лікування і профілактики ранньої післяопераційної спайкової непрохідності у дітей / В. Б. Давиденко, Ю. В. Пашенко, В. О. Білопашенцев // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2007. – № 11 (1/1). – С. 40–44.
54. Давиденко В. Б. Этапная реабилитация в лечении аппендикулярных перитонитов у детей / В. Б. Давиденко // Актуальные вопросы неотложной хирургии органов брюшной полости : тезисы докл. обл. науч.-практ. конф. – Харьков, 1993. – С. 70.
55. Давиденко Н. В. Мініінвазивна хірургія та адресна антибактеріальна терапія в лікуванні гострих деструктивних пневмоній у дітей : експериментально-клінічне дослідження : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Н. В. Давиденко ; Він. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. – Вінниця, 2015. – 19 с.
56. Давиденко О. В. Особливості перебігу та прогнозу обструктивного бронхіту у дітей грудного віку з наслідками перинатального ураження центральної нервової системи : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / О. В. Давиденко ; Харк. нац. мед. ун-т. – Харків, 2016. – 22 с.
57. Деклар. пат. 421334 А Україна, МПК А61N1/18. Спосіб лікування вторинного пієлонефриту / В. Б. Давиденко, В. В. Лапшин, Т. В. Свередюк, В. В. В'юн (UA); заявник і патентовласник Харк. нац. мед. ун-т. – № 99010178; заявл. 13.01.99; опубл. 15.10.01, Бюл. № 9.
58. Деклар. пат. 48684 А Україна, МПК А61K9/00. Спосіб лікування гострих гнійних уражень легенів / А. Я. Циганенко, В. Б. Давиденко, В. В. Мінухін, М. С. Мехтіханов, Л. В. Краснікова, Ю. М. Краснопольський (UA); заявник і

- патентовласник Харк. нац. мед. ун-т. – № 2001117690; заявл. 12.11.01; опубл. 15.08.02, Бюл. № 8.
59. Деклар. пат. 49634 А Україна, МПК G09B23/00. Спосіб моделювання гострих гнійно-деструктивних пневмоній / А. Я. Циганенко, В. Б. Давиденко, В. В. Мінухін, М. С. Мехтіханов, Л. В. Краснікова (UA); заявник і патентовласник Харк. нац. мед. ун-т. – № 2002010337; заявл. 14.01.02; опубл. 16.09.02, Бюл. № 9.
 60. Деклар. пат. 52255 А Україна, МПК 7 A61P13/00. Спосіб санації вивідної системи нирки при вторинних пієлонефритах / В. В. Лапшин (UA), Махер А. А. Юсеф (JO), В. Б. Давиденко (UA); заявник і патентовласник Харк. нац. мед. ун-т. – № 2002032497; заявл. 29.03.02; опубл. 16.12.02, Бюл. № 12.
 61. Декомпрессия кишечника при перитоните и непроходимости у детей / В. Б. Давиденко, Ю. В. Пащенко, В. А. Заика, Ю. А. Шелудько // Материалы науч.-практ. конф. дет. хирургов Украины. – Кременчуг, 1992. – С. 32–33.
 62. Денищук П. А. Ультразвук в хирургии / П. А. Денищук // Хирургия. – 2001. – № 5. – С. 42–43.
 63. Діагностика та лікування післяопераційного перитоніту в дітей / М. М. Мішина, Ю. В. Пащенко, В. Б. Давиденко, К. Ю. Пащенко // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2.2 (34). – С. 75–179.
 64. Дослідження динаміки накопичення антимікробних лікарських засобів у вогнищі запалення при експериментальній абдомінальній інфекції, спричиненій *Streptococcus pyogenes* / А. Я. Циганенко, Ю. В. Пащенко, М. М. Мішина [та ін.] // Ліки України плюс . – 2011. – № 1 (5). – С. 46–50.
 65. Драчук А. И. Низкочастотная ультразвуковая терапия при хроническом гнойном среднем отите / А. И. Драчук // Хирургия. – 2001. – № 3. – С. 3.
 66. Ефективність використання озонованих розчинів для субопераційної санації черевної порожнини при загальних перитонітах у дітей / В. Б. Давиденко, Ю. В. Пащенко, Б. Є. Сігаєв, С. Ю. Штикер // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 1. – С. 45–49.

67. Заика В. А. Повторные операции после острого аппендицита у детей / В. А. Заика, В. Б. Давиденко // Тезисы докл. науч. сессии ХМИ (12 – 14 июня 1991 г.). – Харьков, 1992. – С. 39.
68. Зайнутдинов А. М. Применение ультразвуковой кавитации при хирургических инфекциях (обзор литературы) / А. М. Зайнутдинов // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 3. – С. 414–420.
69. Ильина Т. С. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития / Т. С. Ильина, Ю. М. Романова, А. Л. Гинцбург / Генетика. – 2004. – № 40 (11). – С. 1–12.
70. Использование озонированных растворов в комплексе интенсивной терапии хирургического сепсиса / В. Б. Давиденко, Н. М. Межирова, В. В. Данилова, С. Ю. Штикер // Сепсис. Проблемы діагностики, терапії та профілактики : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 2006. – С. 78–79.
71. Імунологічне обґрунтування застосування комплексної терапії при перитоніті, спричиненому *Streptococcus pyogenes* / А. Я. Циганенко, М. М. Мішина, Ю. В. Пашенко [та ін.] // Проблеми, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крым. гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. – Симферополь: ЧП «Эльиньо», 2010. – Т. 146. – Ч. VII. – С. 71–73.
72. Казанков С. С. Лечение длительно незаживающих ран терпенсодержащим препаратом антиран в сочетании с ультразвуковой кавитацией : экспериментальное исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / С. С. Казанков. – Иркутск, 2011. – 23 с.
73. Клименко И. Г. НО-терапия и низкочастотный ультразвук в лечении гнойных заболеваний мягких тканей : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / И. Г. Клименко; ГОУ ВПО УГМА. – Екатеринбург, 2009.
74. Клинические проявления, диагностика и лечение бактериальной деструкции легких у детей / В. Н. Грона, Г. А. Сопов, А. В. Щербинин [и др.] // Здоровье

- ребёнка. – 2008. – № 1(10) / Вопросы детской хирургии, интенсивной терапии и реанимации в практике педиатра.
75. Козлов В. А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов / В. А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 5–8.
 76. Козлов В. К. Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса: пособие для врачей / В. К. Козлов. – СПб, 2002. – 48 с.
 77. Козлов Р. С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль / Р. С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 16–30.
 78. Колосович И. В. Применение далацина С в комплексе антибиотикопрофилактики в хирургии органов брюшной полости / И. В. Колосович, И. Б. Глоба // Український медичний часопис. – 2000. – № 3 (17). – С. 32–35.
 79. Комплексне лікування гострих деструктивних пневмоній у дітей / В. Б. Давиденко, Ю. В. Пашенко, Н. В. Давиденко [та ін.] // IV Міжнародні Пироговські читання : матеріали наукового конгресу, присвяч. 200-річчю з дня народження М. І. Пирогова, XXII з'їзду хірургів України (Вінниця, 2–5 червня 2010 р.) : зб. наук. праць. – Вінниця, 2010. – Т. 1. – С. 131–132.
 80. Красногородский В. Г. Электротерапия / В. Г. Красногородский. – М. : Медицина, 1987. – 32 с.
 81. Крестецька С. Л. Аутоіндукція та сигнальна трансдукція: комунікаторні системи в мікробних популяціях / С. Л. Крестецька, А. М. Нестеренко // Аналі ін-ту Мечникова. – 2007. – № 1. – С. 4–9.
 82. Кузнецов А. А. Дискуссионные аспекты проблемы сепсиса / А. А. Кузнецов // Сепсис. Проблеми діагностики, терапії та профілактики : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 2006. – С. 19–22.
 83. Лапшин В. В. Підсилення терапії післяопераційного пієлонефриту у дітей / В. В. Лапшин, В. Б. Давиденко, Махер А. А. Юсеф // Матеріали VI конф. дитячих урологів України (25–26 жовтня 2001 р.). – Житомир; Київ, 2001. – С. 24–25.

84. Лапшин В. В. Послеоперационный пиелонефрит при гидронефрозе у детей: совершенствование лечения / В. В. Лапшин, В. Б. Давиденко // Современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей : материалы науч.-практ. конф. детских урологов. – Москва, 13–15 марта 2001. – С. 77–78
85. Лечение гнойно-воспалительных осложнений брюшной полости у детей / А. А. Волженцев, Б. Е. Сигаев, В. Б. Давиденко, Ю. В. Пашенко // Актуальные проблемы интернатуры : сб. науч. трудов ХГМУ и ХИУВ. – Харьков, 1996. – С. 102–103.
86. Лечение заболеваний ЛОР органов с применением комплекса озон/НО-ультразвукового терапевтического оториноларингического «Тонзиллор-3ММ» : методические рекомендации / под общей ред. В. В. Педдера и Ю. М. Овчинникова. – Омск, 2010. – 48 с.
87. Лечение и профилактика внутрибрюшных сращений у детей / В. А. Заика, В. Б. Давиденко, Ю. В. Пашенко [и др.] // Гнойно-септические осложнения в неотложной хирургии : тезисы докл. науч.-практ. конф. хирургов Украины. – Харьков, 1995. – С. 337–339.
88. Лещинский А. Ф. Комплексное использование лекарственных средств и физических лечебных факторов при различной патологии / А. Ф. Лещинский, В. С. Улащик. – К. : Здоровья. – 1989. – 244 с.
89. Лямперт И. М. Вторичная иммунопатология у больных с острой стрептококковой инфекцией / И. М. Лямперт, А. Ф. Фролов, М. А. Бала // Терапевтический архив. – 1991. – Т. 63, № 10. – С. 38–40.
90. Мавров И. И. Биопленки и Quorum sensing у микроорганизмов. Биопленки и проблема эффективности антибактериальной терапии / И. И. Мавров, В. Н. Васильченко, А. П. Белозеров // Дерматологія та венерологія. – 2007. – № 4 (38). – С. 19–22.
91. Масленников О. В. Руководство по озонотерапии / О. В. Масленников, О. Н. Конторщикова. – Н. Новгород, 2005. – 269 с.

92. Медведева Т. Я. Этиологические аспекты острой пневмонии у детей раннего возраста / Т. Я. Медведева // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. – № 1. – С. 43–44.
93. Методы лабораторной диагностики воспалительных и аллергических грибковых поражений : пособие для врачей / И. Р. Дорожкова. – М., 1997. – С. 1–17.
94. Мехтиханов М. С. Повышение эффективности антибактериальной терапии острых деструктивных пневмоний у детей : экспериментально-клиническое исследование : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / М. С. Мехтиханов ; Харьк. гос. мед. ун-т. – Х., 2003. – 163 с.
95. Мехтиханов М. С. Экспериментальное изучение эффективности и токсичности липосомальных форм антибиотиков / М. С. Мехтиханов, Ю. М. Краснопольский, В. Б. Давиденко // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2002. – № 2. – С. 22–24.
96. Михайлова Е. С. Способность к формированию биопленок у микроорганизмов, выделенных их верхних отделов ЖКТ больных хроническим холециститом и ЖКБ / Е. С. Михайлова, Ю. В. Червинец // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 7. – С. 5–9.
97. Мікробіологічне обґрунтування застосування діадинамофорезу протимікробних препаратів при гнійно-запальних післяопераційних ускладненнях / А. Я. Циганенко, Ю. В. Пашенко, М. М. Мішина, О. С. Дубовик // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 216–219.
98. Місцеве та парентеральне використання озонотерапії в медицині : матеріали Першої міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 10-річчю Незалежності України (21–22 травня 2001 р., Харків) : збірник наукових робіт. – Харків : Українська асоціація озонотерапевтів і виробників медобладнання, 2001. – 124 с.
99. Можаяев Є. О. Виразність синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на гостру деструктивну пневмонію / Є. О. Можаяев // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 138–141.

100. Морозов Є. В. Шляхи посилення етіотропної та імунокоригуючої терапії при перитонітах у дітей / Є. В. Морозов, С. Ю. Штикер, М. В. Безкоровайний // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 3. – С. 79.
101. Мотин Ю. Г. Исследование микроциркуляторного русла респираторного отдела у больных острыми абсцессами и гангреней легких / Ю. Г. Мотин, Н. В. Лель, А. В. Лепилов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – № 1 (25). – Приложение, часть II. – С. 952.
102. Мошкевич И. Р. Микробные биопленки при смешанных инфекциях : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07 / И. Р. Мошкевич. – СПб, 2007. – 20 с.
103. Муратов И. Д. Использование озона для местного лечения гнойно-воспалительных процессов / И. Д. Муратов // Детская хирургия. – 2005. – № 1. – С. 50–53.
104. Наказ МОЗ України № 167 від 05 квітня 2007 року. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». – Київ, 2007. – 80 с.
105. Нова концепція підвищення ефективності протимікробної терапії гнійно-запальних захворювань у дітей / В. Б. Давиденко, Ю. В. Пащенко, М. М. Мішина [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2016. – Т. 23, № 3. – Ч. I. – С. 75–78.
106. Новый метод детоксикационной терапии в комплексном лечении разлитых перитонитов у детей / В. Б. Давиденко, С. Ю. Штыкер, Н. М. Межирова [и др.] // Хирургия детского века. – 2004. – № 4 (5). – Т. 1. – С. 36–40.
107. Обоснование использования магнитотерапии в комплексе мер по лечению и профилактике ранней спаечной кишечной непроходимости / В. Б. Давиденко, Ю. В. Пащенко, Б. Е. Сигаев, В. А. Белопашенцев // Материалы юбил. конф., посвящ. 100-летию С. Д. Терновской. – Москва, 1996. – С. 32–33.
108. Овнанян К. О. Ультраструктурная архитектура межклеточных контактов в биопленках бактерий in vivo и in vitro / К. О. Овнанян, А. А. Трчунян // Национальная академия наук Армении : доклады. – 2009. – № 1. – С. 78–85.

109. Овчаренко С. С. Діагностика та особливості інтенсивної терапії системної запальної відповіді у новонароджених, які перенесли тяжку асфіксію при народженні : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.30 / С. С. Овчаренко ; Харк. нац. мед. ун-т. – Х., 2016. – 18 с.
110. Озонотерапия в комплексном лечении острых деструктивных пневмоний у детей / В. Б. Давиденко, В. В. Ганичев, Н. В. Давиденко [та ін.] // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2.2 (34). – С. 146–148.
111. Околов И. Н. Роль бактериальных биопленок в развитии послеоперационных инфекционных осложнений в офтальмохирургии (обзор литературы) / И. Н. Околов, П. А. Гурченко // Офтальмохирургия. – 2008. – № 4. – С. 53–55.
112. Олескин А. В. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов / А. В. Олескин, И. В. Ботвинко, Е. А. Цавкелова // Соросовский образовательный журнал. – 2003. – Т. 2, № 7. – С. 24–32.
113. Олимов С. С. Низкоинтенсивное лазерное облучение и озон-ультразвуковая кавитация абсцессов печени и околопеченочных пространств : экспериментально-клиническое исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27, 14.00.15 / С. С. Олимов. – Уфа, 2008. – 25 с.
114. Оптимизация терапии послеоперационного пиелонефрита при гидронефрозе у детей / В. В. Лапшин, В. Б. Давиденко, В. В. Вьюн, Махер А. А. Юсеф // Достижения современной хирургии : материалы 3-го Росс. науч. форума «Хирургия 2001». – Москва : «Авиа-издат», 2001. – С. 206–207.
115. Основні віхи розвитку озонотерапії та завтрашній день опанування технологій озонотерапії в охороні здоров'я України / В. В. Ганічев, Л. Д. Тондій, В. О. Малахов [та ін.] // Охорона здоров'я України. – 2006. – № 1–2. – С.
116. Основные направления интенсивной терапии больных с перитонитом на этапах лечения / В. Б. Давиденко, А. Е. Острик, М. И. Перхун [и др.] // Материалы науч.-практ. конф. дет. хирургов Украины. – Кременчуг, 1992. – С. 35.

117. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. Ультразвук в медицине, ветеринарии и экспериментальной биологии / В. Б. Акопян, Ю. А. Ершов / под ред. С. И. Щукина. – 2005. – 223 с.
118. Особенности заживления гнойных ран при комбинированном использовании ИО-терапии и низкочастотного ультразвука / О. В. Киршина, И. Г. Клименко, Н. Н. Григорьев, А. Г. Горынин // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 3 (26). – С. 77–79.
119. Особенности течения синдрома эндогенной интоксикации при аппендикулярных перитонитах у детей / В. Б. Давиденко, Н. М. Межирова, А. Е. Острик, В. В. Данилова // Врачебная практика. – 1999. – № 5. – С. 20–24.
120. Оценка суточной динамики чувствительности к цефтриаксону и меропенему грамотрицательных возбудителей нозокомиальной хирургической инфекции / С. Б. Фадеев, Н. Б. Перунова, Т. Х. Тимохина [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2009. – № 3. – С. 16–19.
121. Оценка эффективности лечения острой экспериментальной деструктивной пневмонии, обусловленной ассоциацией бактерий / А. Я. Цыганенко, М. С. Мехтиханов, Л. В. Красникова, В. Б. Давиденко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2002. – № 3. – С. 69–72.
122. Оцінка добової динаміки факторів агресії на прикладі утворення біоплівки збудниками гострих деструктивних пневмоній у дітей / В. Б. Давиденко, В. В. М'ясоєдов, М. М. Мішина [та ін.] // XXIII з'їзд хірургів України [Електронний ресурс] : Зб. наук. робіт. – Електрон. дан. (80 min 700 MB). – Київ, Клін. хірургія, 2015. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). Систем. вимоги: Pentium ; 2 MB RAM ; Windows XP, 7, 8, 10 ; Adobe Acrobat Reader. – Назва з контейнера. – С. 394–395.
123. Оцінка ефективності впливу низькоінтенсивного ультразвукового випромінювання на сформовані біоплівки та попередження формування біоплівок *E. coli* та *S. aureus* / В. В. М'ясоєдов, М. М. Мішина, В. Б. Давиденко [та ін.] // Епідеміологічні дослідження в клінічній медицині: досягнення та

- перспективи : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (3–4 жовтня, 2013 р., Харків, Україна) / під ред. Чумаченко Т.О. / Х. : «Цифрова друкарня № 1», 2013. – С. 174–175.
124. Оцінка здатності до формування біоплівки *Streptococcus pyogenes* під впливом сучасних хіміотерапевтичних препаратів / А. Я. Циганенко, М. М. Мішина, Ю. В. Пащенко, Ю. М. Мішин // Харківська хірургічна школа. – 2011. – № 1 (39). – С. 61–64.
 125. Оцінка імунологічного стану в процесі застосування комплексної терапії при експериментальному гнійному перитоніті / А. Я. Циганенко, М. М. Мішина, В. Б. Давиденко [та ін.] // Імунологія та алергологія: наука і практика : тези доповідей XIII Української наук.-практ. конф. з актуальних питань клінічної та лабораторної імунології, алергології і імунореабілітації (Київ, 26–27 квітня 2012 р.). – Київ, 2012. – Додаток № 1. – С. 93–94.
 126. Павлов А. В. Изменчивость биологических свойств золотистого стафилококка [Текст]: дис. ... канд. биол. наук: 16.00.03 / Александр Валерьевич Павлов. – Новосибирск, 2005. – 168 с.
 127. Паромова Я. И. Суточная динамика биологических свойств *Staphylococcus aureus* : дис. ... канд. биол. наук : 03.02.03 / Яна Игоревна Паромова; [Место защиты: Оренбург. гос. мед. акад.].
 128. Пат. 116487 Україна, МПК А61К 45/06, А61Р 31/04. Спосіб лікування гнійно-запальних процесів протимікробними засобами / В. Б. Давиденко, Ю. В. Пащенко, М. М. Мішина, В. В. М'ясоєдов, С. Ю. Штикер, С. Г. Маланчук, Н. В. Давиденко (UA); заявник і патентовласник Харк. нац. мед. ун-т. – № а 2016 05871; заявл. 31.05.16; опубл. 26.03.18, Бюл. № 6.
 129. Пат. 2141532 Российская Федерация, МПК С12Q 1/01, С12Q 1/24, С12N 13/00. Способ определения динамики изменчивости микроорганизмов / Н. Т. Понкратова, Н. М. Колычев. – № 98100383/13; заявл. 06.01.98; опубл. 20.11.99, Бюл. № 32.
 130. Пат. 2457254 Российская Федерация, МПК С12Q 1/04, С12N 13/00. Способ оценки эффективности антимикробного воздействия антибиотиков и

- ультразвукового излучения на патогенные бактерии, существующие в форме биопленки / И. С. Сазыкин, М. А. Сазыкина, В. А. Чистяков, В. С. Лысенко (RU); МОН РФ, Южный федер. ун-т. – № 2011106708/10; заявл. 22.02.11; опубл. 27.07.12.
131. Пат. на корисну модель 110598 Україна, МПК C12Q 1/04, C12N 13/00, A61N 7/00. Спосіб пригнічення продукції планктонних клітин біоплівками патогенних мікроорганізмів, збудників гнійно-запальних процесів / В. Б. Давиденко, М. М. Мішина, В. В. М'ясоєдов, Ю. В. Пащенко, С. Ю. Штикер, Н. В. Давиденко (UA); заявник і патентовласник Харк. нац. мед. ун-т. – № u 2016 05850; Заявл. 30.05.2016; Опубл. 10.10.2016, Бюл. № 19.
 132. Пат. на корисну модель 70530 Україна, МПК A61K 31/00, A61K 9/12. Спосіб лікування гострих лобітів у дітей / Н. В. Давиденко, Ю. В. Пащенко, А. П. Саяпін, М. Х. Башкурова, С. І. Бевз (UA); заявник і патентовласник Харк. нац. мед. ун-т. – № u 2012 00076; Заявл. 03.01.2012; Опубл. 11.06.2012, Бюл. № 11.
 133. Пат. на корисну модель 81485 Україна, МПК G01N 21/01, G01N 21/15. Спосіб оцінки ефективності впливу низькоінтенсивного ультразвукового випромінювання на руйнування первинних біоплівок та попередження формування вторинних біоплівок мікроорганізмами / В. Б. Давиденко, Н. В. Давиденко, М. М. Мішина, Ю. В. Пащенко, Ю. О. Катасонов, О. С. Дубовик, Ю. М. Мішин (UA); заявник і патентовласник Харк. нац. мед. ун-т. – № u 2013 02375; Заявл. 25.02.2013; Опубл. 25.06.2013, Бюл. № 12.
 134. Пат. на корисну модель 88457 Україна, МПК A61N 7/00. Пристрій для ультразвукової санації осередків запалення / В. Б. Давиденко, Ю. О. Катасонов, Н. В. Давиденко, В. В. М'ясоєдов, М. М. Мішина, В. В. Ганічев (UA); заявник і патентовласник Харк. нац. мед. ун-т. – № u 2013 13667; Заявл. 25.11.2013; Опубл. 11.03.2014; Бюл. № 5.
 135. Патоморфологічне обґрунтування ефективності застосування антибіотик-ліпінового комплексу в лікуванні деструктивних пневмоній в експерименті /

- М. С. Мехтиханов, Г. І. Губина-Вакулик, А. Ф. Яковцова, В. Б. Давиденко // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т. 9. – № 3. – С. 204–205.
136. Патологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации у новорожденных детей / Н. М. Межирова, В. В. Данилова, Л. М. Белецкая, С. Ю. Штыкер // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2004. – № 1. – С. 7–14.
 137. Пащенко Ю. В. Перспективы применения липосом в антибактериальной терапии гнойных заболеваний у детей / Ю. В. Пащенко, М. С. Мехтиханов, В. А. Белопашенцев // Матеріали XX з'їзду хірургів України (Тернопіль, 17 – 21 вересня 2002 р.) – Тернопіль, 2002. – Т. 2. – С. 329–331.
 138. Петренко Т. О. Експериментально-клінічне вивчення біоритмічних властивостей мікроорганізмів, збудників гнійно-запальних захворювань у дітей / Т. О. Петренко, С. Ю. Штыкер // Медицина XXI століття : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, Харків, 27 листопада 2014 р. / ХНМУ. – Х., 2014. – С. 90.
 139. Підвищення ефективності антибактеріальної терапії при лікуванні гострих деструктивних пневмоній : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 244–2010 / В. Б. Давиденко, Ю. В. Пащенко, А. Я. Циганенко, М. М. Мішина, Н. В. Давиденко ; ХНМУ, Укрмедпатентінформ. – К. : Укрмедпатентінформ, 2010. – 3 с.
 140. Підвищення ефективності комбінованої терапії деструктивної пневмонії у дітей із застосуванням озонованого фізіологічного розчину й ультразвукового випромінювання : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 5–2014 / В. Б. Давиденко, М. М. Мішина, Н. В. Давиденко, Ю. В. Пащенко, В. В. Ганічев, Ю. А. Мозгова, О. С. Дубовик, Ю. М. Мішин ; ХНМУ, Укрмедпатентінформ. – К. : Укрмедпатентінформ, 2014. – 4 с.
 141. Підвищення ефективності протимікробної терапії при лікуванні дітей з тяжкими гнійно-запальними захворюваннями на основі пригнічення біоплівкоутворення та врахування біоритмічних властивостей мікроорганізмів

- / В. Б. Давиденко, М. М. Мішина, В. В. М'ясоєдов [та ін.] // Хірургія дитячого віку. – 2016. – № 3–4. – С. 78–81.
142. Підвищення ефективності санації черевної порожнини озонованим фізіологічним розчином при гнійно-септичних ураженнях у дітей : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 164–2009 / В. Б. Давиденко, Ю. В. Пащенко, С. Ю. Штикер, М. М. Мішина, К. Ю. Пащенко, Н. В. Давиденко ; ХНМУ, Укрмедпатентінформ. – К. : Укрмедпатентінформ, 2009. – 5 с.
 143. Плеханов А. Н. Современные методы лечения острой эмпиемы плевры Бактерицидное действие ультразвука / А. Н. Плеханов, Е. Н. Цыбиков, Л. Амгалан // Хирургия. – 2008. – № 3. – С. 70–73.
 144. Полиморфизм гнойной инфекции у детей и результаты ее постоянного мониторинга / С. Н. Гисак, Г. С. Большева, В. М. Гаглов [и др.] // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы VI Российского конгресса, 23–25 окт. 2007 г. – М., 2007. – С. 243–444.
 145. Поліянц І. В. Патолофізіологічні механізми пневмонії на різних етапах її розвитку : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 / І. В. Поліянц. – Одеса, 2005. – 19 с.
 146. Применение локальной абдоминальной гипотермии при лечении гнойных перитонитов у детей. Экспериментальное и клиническое обоснование методов криомедицины / В. С. Топузов, В. Б. Давиденко, А. В. Козлов, Г. П. Гокал // Сб. науч. трудов ИПКиК АН УССР. – Харьков, 1988. – С. 146–148.
 147. Пронина Е. А. Формирование бактериальных биопленок под воздействием электромагнитного излучения / Е. А. Пронина, И. Г. Швиденко, Г. М. Шуб // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 10. – С. 40–45.
 148. Профилактика и лечение послеоперационного пиелонефрита при хирургической коррекции гидронефроза у детей / В. В. Лапшин, В. Б. Давиденко, В. В. Вьюн, Махер А. А. Юсеф // Врачебная практика. – 2001. – № 2. – С. 91–93.

149. Пути повышения эффективности лечения аппендикулярного перитонита у детей / В. Б. Давиденко, Ю. М. Попенко, Ю. В. Пашенко [и др.] // Клінічна хірургія. – 1996. – № 2–3. – С. 21–22.
150. Пушкарев А. М. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений у урологических больных средствами микробного антагонизма и иммунологической коррекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. / А. М. Пушкарев. – Москва, 2007. – 58 с.
151. Разработка эффективности методов лечения гнойно-септических процессов у детей на основе комплексных клинико-микробиологических исследований / А. Я. Цыганенко, В. Б. Давиденко, В. Н. Васильченко [и др.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2002. – № 3. – С. 73–75.
152. Релапаротомия в лечении и профилактике осложнений после операций на органах брюшной полости у детей / В. С. Топузов, В. Б. Давиденко, Ю. В. Пашенко [и др.] // Новые аспекты диагностики заболеваний в детском возрасте : сб. науч. трудов ХМИ. – Харьков, 1992. – С. 136–138.
153. Робустова Т. Г. Современная клиника, диагностика и лечение одонтогенных воспалительных заболеваний / Т. Г. Робустова // Российский стоматологический журнал. – 2003. – № 4. – С. 11–16.
154. Романова Н. В. Обоснование использования озонированных растворов в лечении экспериментального перитонита / Н. В. Романова, С. Ю. Штыкер // Ваді розвитку грудної клітки та її органів : матеріали першого симпозіуму дитячих хірургів України. – Дніпропетровськ, 1999. – С. 56–57.
155. Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова / Под ред. Э. Э. Звартау. – СПб, 2003. – 57 с.
156. Саенко В. Ф. Антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии (обзор) / В. Ф. Саенко, Л. И. Голопыхо, А. П. Викторов // Клиническая хирургия. – 1992. – № 2. – С. 54–57.

157. Самарін Д. В. Антибіотикорезистентність у хірургії: механізми формування та підходи до визначення / Д. В. Самарін, О. О. Юхименко // Хірургія дитячого віку. – 2012. – № 2. – С. 79–83.
158. Седов В. И. Энтерококки и энтерококковая инфекция / В. И. Седов. – Запорожье: РИП «Видавець», 1998. – 334 с.
159. Сигаев Б. Е. Современные аспекты лечения острого гематогенного остеомиелита у детей / Б. Е. Сигаев, Л. М. Белецкая, С. Ю. Штыкер // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2004. – № 1. – С. 19–25.
160. Сидоренко С. В. Роль бактериальных биопленок в патологии человека / С. В. Сидоренко // Инфекции в хирургии. – 2004. – Т. 2, № 3. – С. 17–21.
161. Соколов Д. В. Ультразвук в медицине: (основы биофизики, применение) / Д. В. Соколов, В. М. Седов, Л. И. Меркулова. – СПб, 1997. – 64 с.
162. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. Межведомственный научный совет по внутрибольничным инфекциям при РАМН и Минздраве РФ, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Информационное письмо. Смоленск: Амипресс, 1997.
163. Сравнительная оценка эффективности активных методов детоксикации у новорожденных / Н. М. Межирова, В. В. Данилова, С. С. Овчаренко, С. Ю. Штыкер // Актуальные проблемы транспортной медицины (медицинский научный журнал). – 2010. – № 3 (21). – С. 142–144.
164. Степаненко А. А. Ультразвуковая обработка ожогов и длительно незаживающих ран : клиническое исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / А. А. Степаненко. – СПб, 2008. – 18 с.
165. Сучасний погляд на проблему терапії гнійно-абдомінальної інфекції у дітей / Ю. В. Пащенко, М. М. Мішина, К. Ю. Пащенко, Ю. М. Мішин // Харківська хірургічна школа. – 2010. – № 4. – С. 73–77.
166. Сучасні аспекти виникнення біофільмасоційованої інфекції при абдомінальній патології у дітей / А. Я. Циганенко, В. Б. Давиденко, Ю. В. Пащенко [та ін.] //

- Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 4.1 (36). – С. 364–369.
167. Сучасні принципи покращення протимікробного лікування запальних захворювань у дітей / В. Б. Давиденко, Ю. В. Пащенко, М. М. Мішина [та ін.] // Антибактеріальна терапія у XXI сторіччі: проблеми та досягнення : матеріали наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів в рамках реалізації глобальної кампанії ВООЗ «Антибіотики: використовуйте обережно!» та Другого Всесвітнього тижня правильного застосування антибіотиків (Харків, 23 листопада 2016 р.). – Харків, 2016. – С. 42–43.
 168. Тактика врача-стоматолога при острых гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и их осложнениях : методическое руководство / П. И. Ивасенко, А. К. Попов, А. В. Першин. – Омск, 2004. – 24 с.
 169. Тец В. В. Бактериальные сообщества // В кн.: Клеточные сообщества / под ред. В. Теца. – СПб : СПб ГМУ, 1998. – С. 15–73.
 170. Тимохина Т. Х. Динамика в течение суток отдельных факторов патогенности и персистентности *Staphylococcus aureus* под влиянием экзометаболитов ассоциативной микрофлоры / Т. Х. Тимохина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 4. – С. 15–18.
 171. Тимохина Т. Х. Особенности временной организации биологических свойств госпитальных изолятов и музейных штаммов *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* / Т. Х. Тимохина, Д. Г. Губин // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – № 2. – С. 65–69.
 172. Тихомирова Е. И. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на цитокиновую активность макрофагов и нейтрофилов *in vitro* при фагоцитозе бактерий / Е. И. Тихомирова, Е. С. Тучина, Д. В. Рудик // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2–3. – С. 165.
 173. Тондий Л. Д. Методики озонотерапии : методические рекомендации / Л. Д. Тондий, В. В. Ганичев ; МОЗ Украины, Харьк. мед. акад. последип. обр., Ин-т озонотер. и медоборуд. г. Харькова. – Х., 2001. – 65 с.
 174. Торакоскопические операции при острых деструктивных пневмониях и кистозных аномалиях легких у детей / В. Б. Давиденко, Ю. В. Пащенко,

- Н. В. Давиденко [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 99–101.
175. Тучина Е. С. Влияние некогерентного синего излучения на численность популяции грамположительных кокков / Е. С. Тучина, Ю. А. Чернова, Д. В. Рудик // Студенческие исследования в биологии. – Саратов, 2004. – Вып. 2. – С. 65–69.
 176. Тучина Е. С. Изменение численности бактерий под влиянием некогерентного синего излучения / Е. С. Тучина, Ю. А. Чернова, Д. В. Рудик // Стратегия взаимодействия микроорганизмов с окружающей средой : материалы II регион. конф. молодых ученых. – Саратов, 2004. – С. 52–53.
 177. Тучина Е. С. Изменение численности популяций грамположительных и грамотрицательных палочковидных бактерий под действием некогерентного синего излучения / Е. С. Тучина, Д. В. Рудик // Исследования молодых ученых и студентов в биологии. – Саратов, 2005. – Вып. 3. – С. 103–107.
 178. Удосконалення терапії гнійно-запальних інфекцій, спричинених *Streptococcus pyogenes* : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 161–2009 / А. Я. Циганенко, М. М. Мішина, Ю. В. Пащенко ; ХНМУ, Укрмедпатентінформ. – К. : Укрмедпатентінформ, 2009. – 5 с.
 179. Улащик В. С. Биологические ритмы и хроноterapia / В. С. Улащик // Медицинские новости. – 1996. – № 2. [Електронний ресурс]. – режим доступу до публікації <http://www.mednovosti.ru>.
 180. Улащик В. С. Общая физиотерапия : учебник / В. С. Улащик, И. В. Лукомский. – Минск : Интерпрессервис; Книжный Дом, 2003. – 512 с.
 181. Улащик В. С. Ультразвуковая терапия / В. С. Улащик, А. А. Чиркин // Мн. : Беларусь. – 1993. – 249 с.
 182. Ультразвуковая кавитация в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Б. С. Брискин, М. В. Полянский, А. В. Прошин, В. Н. Храминин // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 3. – С. 33–39.
 183. Ультразвукове випромінювання в лікуванні гнійних осередків при торакоскопичних операціях у дітей / В. Б. Давиденко, М. М. Мішина,

- Н. В. Давиденко [та ін.] // XXIII з'їзд хірургів України [Електронний ресурс] : 36. наук. робіт. – Електрон. дан. (80 min 700 MB). – Київ, Клін. хірургія, 2015. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). Систем. вимоги: Pentium ; 2 MB RAM ; Windows XP, 7, 8, 10 ; Adobe Acrobat Reader. – Назва з контейнера. – С. 393–394.
184. Фадеев С. Б. Суточные ритмы чувствительности к оксациллину стафилококков – возбудителей абсцессов мягких тканей / С. Б. Фадеев, Н. Б. Перунова, С. В. Явнова // Инфекции в хирургии. – 2008. – Том 6, Приложение 1. – С. 70.
 185. Характер микрофлоры при деструктивном аппендиците у детей и чувствительность её к основным группам антибиотиков по данным клиники / В. Б. Давиденко, А. Е. Острик, В. А. Заика [и др.] // Материалы науч.-практ. конф. дет. хирургов Украины. – Кременчуг, 1992. – С. 28.
 186. Хилл К. Применение ультразвука в медицине / Под ред. К. Хилла. – М., 1989. – 589 с.
 187. Хронобиологическая характеристика чувствительности к оксациллину *Staphylococcus aureus* – возбудителей абсцессов мягких тканей / Б. С. Фадеев, Н. Б. Перунова, Т. Х. Тимохина, О. В. Бухарин // Актуальные вопросы профилактики, диагностики и терапии хирургических инфекций. – ЦВДО Подмосковье. – 2007. – С. 139.
 188. Цикличность пролиферативной активности микроорганизмов в современных условиях / Т. Х. Тимохина, Н. А. Курлович, В. В. Варницына [и др.] // Научный вестник Тюменской Государственной медицинской академии. – 2003. – № 5–6. – С. 116–117.
 189. Чернядьев С. А. / Применение низкочастотного ультразвука в лечении гнойных заболеваний мягких тканей. Пособие для врачей // С. А. Чернядьев, А. А. Засорин, О. В. Киршина. – Екатеринбург : Фотек, 2010. – 12 с.
 190. Шляхи покращення наслідків лікування гострих деструктивних пневмоній у дітей / А. Я. Циганенко, М. М. Мішина, В. Б. Давиденко [та ін.] // Клінічна фармація. – 2008. – Т. 12. – № 4. – С. 25–28.

191. Штыкер С. Ю. Використання озонованого фізіологічного розчину для санації черевної порожнини у дітей з генералізованими формами перитоніту / С. Ю. Штыкер // Медицина сьогодні і завтра. – 2000. – № 1. – С. 89–91.
192. Штыкер С. Ю. Підвищення ефективності санації черевної порожнини при загальних перитонітах у дітей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / С. Ю. Штыкер ; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. – К., 2001. – 24 с.
193. Штыкер С. Ю. Клиническое обоснование использования озонированного физиологического раствора для санации брюшной полости при перитоните у детей / С. Ю. Штыкер // Медицина на межі століть: відкриття та перспективи : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених. – Харків, 1999. – С. 50–51.
194. Штыкер С. Ю. Новые подходы к санации брюшной полости при остром разлитом перитоните у детей / С. Ю. Штыкер // Инфекции не знают границ : материалы конф. (прилож. к ж. «School of Fundamental Medicine Journal», March 1999, Vol. 5, № 1). – Харьков, 1999. – С. 109–110.
195. Штыкер С. Ю. Влияние озонотерапии на гистологические показатели печени и других органов на модели экспериментального перитонита / С. Ю. Штыкер, Г. И. Губина-Вакулик // Современные проблемы диагностики и терапии гепатитов : материалы науч.-практ. конф. с междунар. уч. (прилож. к ж. «School of Fundamental Medicine Journal», December 1999, Vol. 5, № 2). – Харьков, 2000. – С. 152–154.
196. Штыкер С. Ю. Новые направления озонотерапии в детской хирургии / С. Ю. Штыкер, Махер А. А. Юсеф, В. Б. Давиденко // Нові технології оздоровлення природними та преформованими факторами : матеріали конф. – Харків, 2002. – С. 194–197.
197. Штыкер С. Ю. Перспектива применения озона в хирургии детского возраста / С. Ю. Штыкер, Махер А. А. Юсеф, В. Б. Давиденко // Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія : матеріали III міжнар. наук.-практ. конф. – Харків, 2003. – Ч. II. – С. 237.

198. Штыкер С. Ю. Резервные возможности лечения распространенных форм перитонита у детей / С. Ю. Штыкер, Е. В. Морозов // Матеріали XIX з'їзду хірургів України : збірник наукових статей. – Харків, 2000. – С. 266.
199. Штыкер С. Ю. Экспериментальное обоснование использования озонированного физиологического раствора для лечения острого общего перитонита / С. Ю. Штыкер // Актуальні питання медицини : матеріали конф. – Харків, 1998. – С. 117–119.
200. Штыкер С. Ю. Экспериментальное обоснование использования озонированного физиологического раствора для лечения перитонитов у детей / С. Ю. Штыкер // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2000. – № 2. – С. 118–120.
201. Эндовидеохирургическая санация брюшной полости как метод детоксикационной терапии разлитых перитонитов у детей / В. Б. Давиденко, Н. М. Межирова, С. Ю. Штыкер [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2003. – № 2 (д). – С. 94–96.
202. Этиологическая структура бронхиальных инфекционных осложнений у детей / А. Я. Цыганенко, В. Н. Минухин, В. Б. Давиденко [и др.] // Вісник Сумського держ. ун-ту. Серія «Медицина». – 2001. – № 11 (32). – С. 11–16.
203. Этиология воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и оценка эффективности антибактериальных препаратов *in vitro* / И. И. Олейник, А. Г. Пономарева, В. Н. Царев [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 1992. – Т. 37, № 11. – С. 37–40.
204. Юсеф Махер А. А. Применение внутритканевого диадинамофореза антибиотиков и озонированного физиологического раствора в комплексном лечении врожденного гидронефроза у детей : клинко-экспериментальное исследование : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Махер А. А. Юсеф ; Харьк. гос. мед. ун-т. – Х., 2003. – 171 с.
205. Юсеф Махер А. А. Спосіб антибактеріальної терапії при лікуванні пієлонефритів у дітей / Махер А. А. Юсеф, В. Б. Давиденко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 3. – С. 69.

206. Яковлев С. В. Антибактериальная терапия тяжелой пневмонии / С. В. Яковлев // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45. – № 5. – С. 40–44.
207. A new concept of enhancing the efficacy of antimicrobial therapy of pyoinflammatory diseases in children / V. B. Davydenko, M. M. Mishyna, V. V. Myasoedov [et al.] // Галицький лікарський вісник. – 2016. – Т. 23, № 3. – Ч. I. – С. 75–78. (<http://ojs.ifnmu.edu.ua/index.php/gmj/index>)
208. Aeschlimann J. R. In vitro activities of mutant prevention concentration-targeted concentration of fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus* in pharmacodynamic model / J. R. Aeschlimann, G. W. Kaatz, M. J. Rybak // Int. J. of antimicrob. agents. – 2004. – Vol. 24. – P. 150–160.
209. Application of Intratissue Diadynamophoresis of Antibiotics and Ozonired Saline Solution in Multimodality Treatment of Cougenital Hydronephrosis in Children / Maher Gausef, Vyacheslav Davidenko [et al.] // The Journal of Applied Pesearch in Clinical and Experimental Therapeutics. – 2007. – USA. – P. 167.
210. Bacterial communication («quorum sensing») via ligands and receptors: a novel pharmacologic target for the design of antibiotic drugs / R. B. Raffa, J. R. Iannuzzo, D. R. Levine, K. K. Saeid // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2005. – Vol. 312, № 2. – P. 417–423.
211. Bauer W. D. Disruption of bacterial quorum sensing by other organisms / W. D. Bauer, J. B. Robinson // Curr. Opin. Biotechnol. – 2002. – Vol. 13. – P. 234–237.
212. Blue and red led effects on *E. coli* ability to form biofilms and on phagocytic activity of neutrophils with nets production in experimental localized pyoinflammatory process / V. V. Myasoedov, M. M. Mishyna, V. B. Davydenko [et al.] // The 24th ECCMID, 10–13 May 2014, Spail, Barsellona. Europear congress of clinical microbiology and infections diseases. <http://www.eccmid.org>.
213. Chastre J. Evolving problems with resistant pathogens / J. Chastre // Clin. Microbiol. Infect. – 2008. – Suppl. 3. – P. 3–14.
214. Complex action of ultrasonic radiation and antimicrobial drugs with immunocorrectors on the phagocytic activity of neutrophils with nets formation in

- K. pneumonia experimental localized infection / M. Mishyna, Y. Mozgova, V. Myasoedov [et al.] // The 24th ECCMID, 10–13 May 2014, Spail, Barsellona. European congress of clinical microbiology and infections diseases. <http://www.eccmid.org>.
215. Costerton J. W. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / J. W. Costerton, P. S. Stewart, E. P. Greenberg // Science. – 1999. – Vol. 284. – P. 1318–1322.
 216. Cytokins mRNA Expression in Postischemic Reperfusion Myocardium / A. Herskowitz, G. Choi, A. A. Ansari [et al.] // Am J Pathol. – 1995. – № 146 (2). – P. 419–428.
 217. Davidenko V. B. Appendicular peritonitis treatment in Children usikg abdominal hypotermiy / V. B. Davidenko, V. A. Zaika // 35 th wold Congress of surgery (22 – 27 August 1993). – Hong Kong, 1993.
 218. Davidenko V. B. Peritonitis treatment in children using abdominal hypothermia / V. B. Davidenko, Y. M. Popenko // The British Journal of Surgery. – 1996. – № 2. – P. 62.
 219. Davydenko V. Targeted antibiotic therapy in treatment of acute destructive pneumonias in children / V. Davydenko, N. Davydenko // Сучасні наукові дослідження та розробки: теоретична цінність та практичні результати – 2016 : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (Братислава, 15–18 березня 2016 р.). – К.: ТОВ «НБП «Інтерсервіс», 2016. – С. 41.
 220. Effect of ultrasound and ozonated saline on Klebsiella pneumonia / Y. Mozgova, V. Myasoedov, M. Myshyna [et al.] // The 25th ECCMID, 25–28 April 2015. EV0344, Abstract (eposter). Copenhagen, Denmark. Biofilm-related infections.
 221. Effect of ultrasound radiations and bacteriophage on K. pneumonia daily biofilm / Y. Mozgova, V. Myasoedov, M. Myshyna [et al.] // The 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 9–12 April 2016, Amsterdam, Netherlands.
 222. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study / K. K. Kumarasamy,

- M. A. Toleman, T. R. Walsh [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10, № 9. – P. 597–602.
223. Emmerson M. Surveillance strategies for nosocomial infections / M. Emmerson // *Cur Opin Infect Dis.* – 1995. – № 8. – P. 272–274.
224. Formation of biofilms by clinical strains of microorganisms responsible for surgical pyoinflammatory diseases in children / V. B. Davidenko, Yu. V. Pashchenko, M. M. Mishyna, S. Yu. Shtyker // *Moldavian Journal of Pediatric Surgery.* – 2017. – № 1. – P. 90.
225. Formation of spheroplasts by *Klebsiella pneumoniae* clinical strains after ultrasound action on a daily biofilm / V. Myasoedov, V. Davydenko, M. Mishyna [et al.] // *Proceedings of the VIII International Academic Congress «Development of Countries in Asia, Africa and Europe: Past, Present and Future» (Republic of Korea, Seoul, 3–5 November 2015).* – Vol. II. – Seoul : «Seoul National University Press», 2016. – P. 75–79.
226. Hill M. F. Antioxidant and oxidative stress changes Failure Subsequent to Myocardial Infarction in Rats / M. F. Hill, P. K. Singal // *Am J Pathol.* – 1996. – № 148 (1). – P. 291–300.
227. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States / C. G. Grijalva, J. P. Nuorti, Y. Zhu, M. R. Griffin // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50, № 6. – P. 805–813.
228. Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: gene dosage effect, stability, fitness costs, and cross-resistances / S. Besier, A. Ludwig, J. Zander [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – № 4. – P. 1570–1572.
229. Mishyna M. Changes of the ability to produce the biofilm by *S. Pyogenes* exposed to ultrasound and antimicrobials / M. Mishyna, S. Shtyker // *Сучасні наукові дослідження та розробки: теоретична цінність та практичні результати* – 2016 : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (Братислава, 15 – 18 березня 2016 р.). – К.: ТОВ «НВП «Інтерсервіс», 2016. – С. 90–91.
230. O'Toole G. A. Biofilm formation as microbial development / G. A. O'Toole, H. B. Kaplan, R. Kolter // *Ann Rev Microbiol.* – 2000. – № 54. – P. 49.

231. Pharmacodynamic modeling of the evolution of levofloxacin resistance: in *Staphylococcus aureus* / W. I. Champion, P. Chung, P. J. McNamara [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49. – № 6. – P. 2189–2199.
232. Rilling S. The Use of Ozone in Medicine / S. Rilling, R. Viebahn // New York: Haug. – 1987. – P. 17–23.
233. The ability to form biofilms after influence of low-intensive ultrasound radiation in *klebsiella pneumoniae* clinical strains / V. Myasoedov, V. Davydenko, M. Mishyna [et al.] // *Australian Journal of Education and Science.* – «Sydney University Press». – 2015. – Vol. II. – № 2(16). – P. 57–61.
234. The effect of low-intensity ultrasound in combination with antimicrobial agents on biofilms of the pathogens of pyo-inflammatory diseases in children / V. B. Davydenko, M. M. Mishyna, V. V. Myasoedov [et al.] // *Asian Journal of Scientific and Educational Research.* – 2016. – № 1 (19). – P. 790–796.
235. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Disease Society of America / B. Spellberg, R. Guidos, D. Gilbert [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46, № 2. – P. 155–164.