

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЧЕРНЯКОВА ГАННА МИХАЙЛІВНА

УДК: 616-001.17-085.281-085.246.2-092.9-078:579.841.11.083.1

ДИСЕРТАЦІЯ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ
АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У КОМБІНАЦІЇ З
НАНОКОМПОЗИТАМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОПІКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

03.00.07 – мікробіологія

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Чернякова Г.М.

Науковий керівник - **Мінухін Валерій Володимирович**, доктор медичних наук, професор.

Харків – 2018

АНОТАЦІЯ

Чернякова Г. М. Експериментальне обґрунтування застосування антибактеріальних препаратів у комбінації з нанокompatитами для лікування опікових інфекцій. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 03.00.07 – “Мікробіологія” (22- охорона здоров’я). – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2018; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

Обґрунтування вибору теми дослідження: На сьогодні, коли у сучасному техногенному світі зростає частота катастроф, обумовлених вибухами та пожежами, проблема вдосконалення існуючих методів та засобів для місцевого консервативного лікування людей з опіковою травмою є особливо гострою.

Питання виникнення та поширення інфекції, яка викликана умовно-патогенною флорою, є надзвичайно актуальним в умовах опікового стаціонару. Проникнення патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів до термічно-травмованих тканин зумовлює розвиток гнійно-септичних ускладнень та септичного шоку. Таким чином, будь-яке за тяжкістю опікове ураження є потенційно небезпечним відносно розвитку ранової інфекції.

Значне місце в комплексному лікуванні інфікованих ран належить методам сорбційно-аплікаційної терапії, які спрямовані на очищення ран від мікроорганізмів, продуктів їх життєдіяльності, некротичних тканин. Вагомим внеском у розвиток цього напрямку є надання сорбентам селективності шляхом іммобілізації на їхній поверхні специфічних лігандів, таких як мікро- та макроелементи, кластери металів, антибіотики, вітаміни тощо.

Мета роботи – підвищити ефективність лікування інфікованих опікових ран шляхом застосування нових комплексних антимікробних препаратів, виготовлених із використанням нанокompatитних матеріалів та

антибіотиків різних хімічних груп.

Для цього, перш за все, було детально вивчено дані відносно мікробної етіології інфекційних ускладнень у хворих з опіками та встановлено антибіотикочутливість основних збудників в умовах сучасного опікового стаціонару. Досліджено чутливість 237 штамів мікроорганізмів, виділених від 209 хворих опікового відділення КЗОЗ «Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова», за період з 2007 по 2016 рр. Встановлено, що до грампозитивних бактерій належало 135 штамів (57 % від загальної кількості виділених патогенів), із них *Staphylococcus aureus* – 104 штами (44 % від загального числа виділених штамів) та *Staphylococcus epidermidis* - 31 штам (13 %). Серед грамнегативних мікроорганізмів провідне місце належало *Pseudomonas aeruginosa* – 40 ізолятів (16,9 %), *Proteus vulgaris* було виділено 16 штамів (6,8 %), *Klebsiella pneumoniae* – 15 штамів (6,3 %). Всього до грамнегативних бактерій належало 84 штами, що склало 35,4 % від загального числа патогенів. Також були виділені гриби роду *Candida* - 18 штамів (7,6 %). У переважній більшості випадків умовно-патогенні мікроорганізми виділялися у монокультурі, а саме 182 штами (77 % від числа усіх патогенів), тоді як в асоціаціях знаходилися 55 штамів (23 %).

На основі проведеного дослідження була встановлена чутливість основних збудників опікових інфекцій до антибактеріальних препаратів. Клінічні ізоляти *S. aureus* були високорезистентними до цефтріаксону (75,0 %) та карбапенемів (73,0-75,0 %), високочутливими до ванкоміцину (95,2 %) та амікацину (70,2 %) та чутливими до ципрофлоксацину (68,3 %) та левофлоксацину (61,5 %). Госпітальні штами *P. aeruginosa* виявилися полірезистентними. Згідно отриманих даних, в заклади практичної охорони здоров'я було впроваджено спосіб вибору антибіотика для лікування опіків, ускладнених інфекційною складовою, що знайшло своє відображення в інформаційному листі № 166.

Вперше було розроблено склад біонанокмпозитів аплікаційного призначення з левофлоксацином та сульфаметоксазолом. Визначено антибактеріальні властивості експериментальних зразків стосовно музейних та клінічних штамів *S. aureus* та *P. aeruginosa*. Усі клінічні штами стафілококів виявилися чутливими до сорбенту з 0,1 % левофлоксацину (МІК дорівнювала $(0,49 \pm 0,16)$ мг/л). Стосовно *P. aeruginosa* варто зазначити, що 18 штамів (90 %) були чутливими до запропонованих розведень і МІК становила $(3,75 \pm 1,25)$ мг/л. Різниця наведених концентрацій левофлоксацину, які пригнічували ріст клінічних та музейних штамів, не була значущою ($p > 0,05$). Стосовно сорбенту з 15,0 % сульфаметоксазолу, за результатами експерименту, 70 % (28 штамів) стафілококів виявилися не чутливими до наведених концентрацій, щодо інших 30 % - МІК становила $(537,5 \pm 212,5)$ мг/л. Щодо клінічних ізолятів *P. aeruginosa* варто зауважити, що 65 % (13 штамів) виявилися чутливими і МІК склала $(1125,0 \pm 375,0)$ мг/л, що було достовірно вище значень МІК, які були отримані при дослідженні музейних штамів ($p \leq 0,05$).

Під час досліджень *in vivo* встановлено, що при використанні оригінального аплікаційного сорбенту із 0,1 % левофлоксацину вдалося подолати критичний рівень мікробного забруднення модельної інфікованої опікової рани вже на 3-тю добу лікування. Кількість мікроорганізмів склала $(2,13 \pm 0,4) \times 10^3$ КУО/мл, що виявилось достовірно нижчим порівняно з іншими групами ($p \leq 0,05$). Варто відмітити, що у групі з препаратом-контролем (мазь з 1,0 % сульфадіазину срібла), рівень забрудненості у цей термін дорівнював $(2,27 \pm 0,4) \times 10^4$ КУО/мл. При застосуванні сорбенту з 15,0 % сульфаметоксазолу подолати критичний рівень вдалося тільки на 7-му добу, як і при використанні монсорбенту з ВДК. У нелікованих тварин зберігалася висока контамінація рани синьогнійною паличкою протягом всього періоду спостереження.

Аналізуючи результати експерименту можна сказати, що застосування оригінального аплікаційного сорбенту з 0,1 % левофлоксацину та мазі з 1 %

сульфадіазину срібла сприяло більш ранньому загоєнню ран порівняно з моносорбентом та сорбентом з 15,0 % сульфаметоксазолу. Очищення ран, формування грануляцій, поява крайової та розвиток повної епітелізації достовірно були ранніми в групі, що отримувала аплікаційний сорбент з 0,1 % левофлоксацину ($p \leq 0,05$).

За результатами патоморфологічного та гістологічного досліджень було встановлено, що інфікована опікова рана проявлялася не тільки місцевим запаленням, а й системною запальною реакцією, яка у динаміці ранового процесу ушкоджувала органи ретикулоендотеліальної системи, а також мали місце циркуляторні та гемореологічні порушення. Альтеративні зміни в печінці були обумовлені токсичною дією мікроорганізмів, а саме *P. aeruginosa*, розвитком токсемії, а також пригніченням місцевих і загальних механізмів імунного захисту. На тлі гострого системного запалення реакція органів імунної системи проявлялася низкою змін: в селезінці поступово наростали ознаки антигенної стимуляції у вигляді гіперплазії білої пульпи, в регіонарних лімфовузлах тварин усіх експериментальних груп зміни проявлялися раннім і вираженим «спустошенням» кортикальної зони. Винятком була група тварин, яка отримувала дослідний аплікаційний сорбент з 0,1 % левофлоксацину. Регіонарні лімфовузли у цих тварин характеризувалися розвитком реактивної гіперплазії, у складі запального інфільтрату спостерігали швидку зміну нейтрофільних гранулоцитів на моноцитарно-макрофагальну клітинну популяцію, що призводило до швидкого очищення рани від гнійно-некротичного детриту і, як наслідок, прискорювало епітелізацію рани. Запальні, дистрофічні і гемореологічні зміни у печінці, селезінці та регіонарних лімфовузлах були виражені помірно. Таким чином, дана експериментальна група відрізнялася від інших оптимальним терапевтичним ефектом.

У результаті проведених біохімічних досліджень було доведено, що застосування експериментальних аплікаційних сорбентів та мазі з 1 % сульфадіазином срібла сприяло скороченню терміну лікування за рахунок

їхньої здатності впливати на інтенсивність синтезу цитокінів (ІЛ-1 β та ІЛ-4), С3-компоненту компліменту та білків гострої фази на різних етапах загоєння термічної травми, ускладненої синьогнійною інфекцією. Ураховуючи динаміку змін досліджуваних показників на всіх етапах експерименту, можна заключити, що найкращим терапевтичним ефектом володів аплікаційний сорбент з 0,1 % левофлоксацину, який сприяв більш швидкій нормалізації показників реакцій запалення в умовах інфекційно-ускладненої термічної травми, що свідчило про виражені протизапальні та антибактеріальні властивості цього препарату.

Зпираючись на результати досліджень, було обгрунтовано склад та доцільність використання біонанокompозиту аплікаційного призначення з 0,1 % левофлоксацину для місцевого лікування опікової рани, інфікованої *P. aeruginosa*, та отримано рішення про видачу патенту на винахід «Аплікаційний сорбційний засіб для лікування ранових інфекцій» (заявка № а201612020 від 28.11.2016 р.). Також були розроблені засоби для нанесення порошкових сумішей на ранові поверхні та отримано патенти України на корисні моделі: «Інструмент для нанесення порошкоподібних препаратів на ранову поверхню» (№ 118573 U, опубл. 10.08.2017) та «Шпатель для нанесення порошкових лікарських сумішей на рану» (№118267 U, опубл. 25.07.2017).

Ефективність розроблених аплікаційних сорбентів була підтверджена на моделі інфікованої опікової рани «Спосіб моделювання інфікованої опікової рани у лабораторних тварин» (№ 123558 U, опубл. 26.02.1018) та під час їх тестування на дрібних свійських тваринах та великій рогатій худобі (акт впровадження ННЦ «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини НААН України»). Результати власних наукових досліджень впроваджено в навчальний процес кафедр мікробіології, вірусології та імунології ВНЗ України: Одеського національного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету,

Львівського національного медичного університету та у практичну охорону здоров'я в ДУ «ІЗНХ ім. В.Т.Зайцева НАМН України», опікове відділення.

Ключові слова: опікова інфекція, *Pseudomonas aeruginosa*, антибіотикорезистентність, місцеве лікування, аплікаційний сорбент, біонаноккомпозити, експериментальне дослідження.

SUMMARY

Cherniakova H.M. Experimental substantiation of applying antibacterial preparations in combination with nanocomposites for treatment of burn infections. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for scientific degree of the candidate of medical sciences (PhD), speciality 03.00.07 – “Microbiology” (22 – Healthcare). — Kharkiv National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, Kharkiv, 2018; National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

Substantiation of choice of the research issue. Today the frequency of accidents caused by explosions and fires is rising, so the problem of improving methods and results of local conservative treatment of people with burn injuries is particularly up-to-date.

The question of the origin and spreading of infection caused by opportunistic flora is especially important in the burn hospital. The penetration of pathogenic and opportunistic microorganisms into thermally injured tissues leads to the development of purulent-septic complications, septic shock, multiple organ dysfunction and lethality. Thus, any severity of burn injury is potentially dangerous in relation to the development of wound infection.

An important place in the complex treatment of infected wounds belongs to the methods of sorption-applicative therapy aimed at cleaning wounds from microorganisms, products of their vital activity as well as necrotic tissues. Providing sorbents of selectivity by immobilizing on their surface specific ligands

such as micro- and macroelements, metal clusters, antibiotics, vitamins, and others makes a significant contribution to the development of this trend.

The aim of the work is to increase the effectiveness of treatment of infected burn wounds by applying new complex antimicrobial preparations which contains nanocomposite materials and antibiotics of various chemical groups.

The data on the etiology of infectious complications in the patients with burns were studied thoroughly and their antibiotic susceptibility was established in the conditions of a modern burn hospital. 237 strains of microorganisms were isolated from 209 patients of the burning center of the Municipal Health Care Institution «Prof. A.I. Meshaninov Kharkiv City Clinical Emergency Hospital». Their sensitivity to antibiotics was analyzed during the period from 2007 to 2016. It was proved that 135 strains (57 % of the total number of isolated pathogens) belonged to gram-positive bacteria, namely: *S.aureus* - 104 strains (which was 44 % of the total number of isolated strains); *S.epidermidis* - 31 strains (13 %). Among the gram-negative microorganisms *P. aeruginosa* was dominated by 40 strains (16,9 %), *P. vulgaris* isolated 16 strains (6,8 %), and *K. pneumoniae* - 15 strains (6,3 %). In total gram-negative bacteria belonged to 84 strains, which was 35,5 % of the total number of isolated pathogens. 18 strains fungi of the genus *Candida* were also isolated (7,6 %). In the majority of cases opportunistic microorganisms were isolated in a monoculture, namely 182 strains (77 % of all pathogens), whereas in associations were 55 strains (23 %).

Based on the conducted study, the sensitivity of the main pathogens of burn infections to antibacterial drugs was established. Clinical isolates of *S. aureus* showed high resistance to ceftriaxone and carbapenems. High sensitivity to vancomycin (95,2 %) and amikacin (70,2 %) was observed, the sensitivity to fluoroquinolones, namely ciprofloxacin (68,3 %) and levofloxacin (61,5 %), was moderate. Hospital strains of *P. aeruginosa* were highly multiresistant. According to the received data the method of antibiotic selection for the treatment of the burns complicated by the infectious component was introduced into the institutions of practical health which was reflected in the information letter № 166.

For the first time, the composition of the application bionanocomposites with levofloxacin and sulfamethoxazole was developed. The antibacterial properties of experimental examples in the relation to the museum and clinical strains of *S. aureus* and *P. aeruginosa* have been determined. All strains of staphylococci were sensitive to sorbent with 0,1 % levofloxacin, MIC was $(0,49 \pm 0,16)$ mg/L. Regarding *P. aeruginosa*, it should be noted that 18 strains (90 %) were sensitive to the proposed dilutions and MIC was $(3,75 \pm 1,25)$ mg/L. The difference in the reduced concentrations of levofloxacin, which suppressed the growth of clinical and museum strains, was not significant ($p > 0,05$). As for the sorbent with 15,0 % sulfamethoxazole, 70 % (28 strains) of staphylococci were not sensitive to the given concentrations. As for the rest 30 %, the MIC was $(537,5 \pm 212,5)$ mg/L (there is no significant difference with museum strains $p > 0,05$). Regarding the clinical isolates of *P. aeruginosa*, it is worth noting that 65% (13 strains) were sensitive and MIC was $(1125,0 \pm 375,0)$ mg/L, which was significantly higher than the MIC values obtained in the study of museum strains ($p < 0,05$).

The composition and expediency of using the application bionanocomposites with 0,1 % levofloxacin for local treatment of the burn wound infected with *P. aeruginosa* was substantiated for receiving the patent of Ukraine for the invention (application No. a201612020, dated on 28.11.2016). Tools for applying powder mixtures to the wound surfaces have been developed and patents of Ukraine for utility models: "Tool for applying powder preparations to the wound surface" (No. 118573 U, published on 10.08.2017) and "Spatula for applying powder medicinal mixtures to the wound" have been obtained (No. 118267 U, published on 25.07. 2017).

A burn wound infected with a clinical strain of *P. aeruginosa* was modeled in the mice and a Ukrainian patent for a utility model "A method of modeling an infected burn wound in laboratory animals" (No. 123558 U, published on 26.02.2018) was obtained. Analysis of the bacterial contamination of the experimental infectious-complicated burn wound reveals that using of the original

application sorbent with 0,1 % levofloxacin makes it possible to overcome the critical level of microbial contamination of the wound on the third day of treatment. The number of microorganisms isolated from the wound in the animals of this group was $(2,13 \pm 0,4) \times 10^3$ CFU/ml, and was significantly lower in comparison with other groups ($p \leq 0,05$). It is worth noting that in the group with the drug-control the level of contamination in this period was equal $(2,27 \pm 0,4) \times 10^4$ CFU/ml. The use of sorbent with 15,0 % sulfamethoxazole helped to overcome the critical level only on the 7th day, as with the use of pure sorbent. In the untreated animals, high contamination of the wound with *P. aeruginosa* remained during all observation period.

Analyzing the results of the experiment, we can say that the use of the original application sorbent with 0,1 % levofloxacin and ointment with 1 % silver sulfadiazine contributed to an earlier wound healing in comparison with the monosorbent and sorbent with 15,0 % sulfamethoxazole. Purification of the wounds, formation of granulations, appearance of marginal and development of complete epithelization were significantly early in the group receiving the application sorbent with 0,1 % levofloxacin ($p \leq 0,05$).

Due to the results of pathomorphological and histological examination it was established that the infected burn wound was manifested not only by local inflammation, but also as a systemic inflammatory reaction that damaged the organs of the reticuloendothelial system in the flowing of the wound process and there were circulatory and hemorrhological disturbances. Alterative changes in the liver were due to the toxic effects of *P. aeruginosa*, the development of toxemia as well as the inhibition of local and general mechanisms of immunological protection. On the background of acute systemic inflammation the reaction of the organs of the immune system was manifested by a number of changes: 1) in the spleen, signs of antigenic stimulation gradually increased in the form of hyperplasia of white pulp (predominantly T-link), enhanced macrophage and plasmocytic reactions. However, with prolonged exposure to the pathogen, in several observations there was an exhaustion of white pulp; 2) in the regional

lymph nodes of animals of all experimental groups, changes were manifested by the early and clearly and intentionally stated "devastation" of the cortical zone, except for the group receiving the investigated applicative sorbent with levofloxacin, in which regional lymph nodes were characterized by the development of reactive hyperplasia. In the experimental group of animals with an application sorbent with levofloxacin, an immediate change of neutrophilic granulocytes to a monocyte-macrophagal cellular population occurred in the inflammatory infiltrate, which led to rapid purification of the wound from purulent necrotic detritus. Enhanced proliferation of fibroblasts activated the processes of fibroplasia, maturation of granulation tissues and, as a consequence, epithelization of the wound. Inflammatory, dystrophic and hemorheological changes in the organs studied were moderately expressed. Thus, this experimental group differed from other groups by the optimal therapeutic effect.

As a result of the biochemical study it was proved that the use of experimental application sorbents and ointments with 1% sulfadiazine of silver contributed to a shortening of the treatment due to their ability to influence on the intensity of synthesis of cytokines (IL-1 β , IL-4), C3 component of compliment and proteins of the acute phase at various stages of healing of a thermal trauma complicated by *P. aeruginosa*. It was established that they had a positive effect on all the periods of the recovery, which makes it possible to recommend the use of drugs of complex sorption and antibacterial action in clinical practice.

Taking into consideration the dynamics of changes in the studied parameters at all stages of the experiment, it can be concluded that the application of a sorbent with 0,1 % levofloxacin had a better therapeutic effect which facilitated the rapid normalization of inflammatory in conditions of infectious-complicated thermal trauma indicated the bright anti-inflammatory and antibacterial properties of the drug.

The effectiveness of the developed application of sorbents was confirmed when they were tested on small domestic animals and cattle, conducted at the National Research Center "Institute of Experimental and Clinical Veterinary

Medicine" of the National Academy of Sciences of Ukraine. The results of the research are introduced into the educational process of the departments of microbiology, virology and immunology of Ukrainian universities: Odessa National Medical University, Ternopil State Medical University, Lviv National Medical University and to practical health care in State Institution «Zaitsev V.T. Institute of General and Urgent Surgery» National Academy of Medical Science of Ukraine, the burn department.

Key words: burn infection, *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance, application sorbent, topical treatment, bionanocomposites, experimental study.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Воронін Є. П. Сучасний погляд на місцеве лікування опіків з інфекційною складовою (огляд літератури). *Вісник біології та медицини*. 2016. Т.1, № 133. С. 68-72. (Особистий внесок дисертанта полягав у доборі та аналізі літературних джерел, підготовці матеріалів до друку).

2. Чернякова Г. М., Мінухін В.В. Етіологічна структура та чутливість до антибіотиків основних збудників інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіками. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016. № 3 (72). С. 44-47. (Особистий внесок дисертанта полягав у дослідженні етіології інфекційних ускладнень у хворих з опіками, вивченні антибіотикочутливості основних збудників, аналізі результатів та проведенні статистичної обробки).

3. Чернякова А. М., Минухин В.В. Оценка эффективности применения аппликационного сорбента оригинального состава для лечения экспериментальной синегнойной ожоговой инфекции. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2017. № 5 (1). С. 698–702. (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, доборі та обробці матеріалу, участі в написанні та підготовці до друку).

4. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Горбач Т.В. Порівняльне дослідження біохімічних показників мишей з опіковою *Pseudomonas*-інфекцією при лікуванні новими аплікаційними сорбентами. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2017. № 4 (77). С. 15-21. (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, доборі та обробці матеріалу, участі в написанні та підготовці до друку).

5. Чернякова Г. М. Застосування сорбційних технологій для лікування інфікованих опікових ран в експерименті. *Запорозький медичинський журнал*. 2017. Т. 19, № 6 (105). С.793-797. (Web of Science)

6. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Воронін Є. П. та ін. Обґрунтування антимікробної ефективності аплікаційних біонанокомпозитів для лікування опікової інфекції, спричиненої *S. aureus* та *P. aeruginosa*. *Клінічна хірургія*. 2017. № 12. С. 48-51. (Scopus). (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, збиранні та статистичної обробці матеріалу, участі в написанні та підготовці до друку).

7. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Горголь Н. І. Морфологічні зміни у шкірі мишей з термічними опіками, інфікованими синьогнійною паличкою, у процесі лікування комплексним аплікаційним сорбентом. *East European Scientific Journal*. 2017. № 10 (26). part 1. P. 41-44 (Warsaw, Poland) (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, збиранні та обробці матеріалу, участі в написанні та підготовці до друку).

8. Chernyakova A. M. The role of *S. aureus* in the etiological structure of infected wounds in burn patients. *Actual Problems Of Clinical And Theoretical Medicine*: abstr. IXth International Interdisciplinary Scientific Conference Of Young Scientists And Medical Students (Kharkiv, 19-20 May 2016). Kharkiv. 2016. P. 9-10.

9. Чернякова Г. М. Вплив наночасток срібла на активність антибіотиків відносно *E. coli* та *S. aureus*. *Youthnanobiotech-2016*. Молодіжний форум з

нанобіотехнологій: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Київ, 25-26 трав. 2016 р.). Київ. 2016. С. 94.

10. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Проблема антибіотикорезистентності *P. aeruginosa* в опіковому стаціонарі. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*: матеріали LIX наук. – практ. конф. (м. Тернопіль, 15 черв. 2016 р.). Тернопіль. 2016. С. 205. (*Особистий внесок дисертанта полягав у збиранні та аналізі літературних джерел, підготовці матеріалів до друку*).

11. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Проблема вибору антибактеріальних препаратів при лікуванні хворих з опіковою інфекцією. *Антибактеріальна терапія у XXI сторіччі: проблеми та досягнення*: матеріали наук.-практ. конф. за участі міжнар. спец. (м. Харків, 23 листоп. 2016 р.). Харків. 2016. С. 150-152. (*Особистий внесок дисертанта полягав у збиранні та аналізі літературних джерел, підготовці матеріалів до друку*).

12. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Чутливість до антибіотиків *S. aureus* та *P. aeruginosa* як домінуючих аерофільних збудників інфекцій у хворих з опіками. *Медицина XXI століття*: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (м. Харків, 24 листоп. 2016 р.) Харків. 2016. С. 104. (*Особистий внесок дисертанта полягав у визначенні питомої ваги виділених мікроорганізмів, вивченні їхніх спектрів антибіотикочутливості, підготовці матеріалів до друку*).

13. Чернякова А. М. Ранозаживляющие свойства аппликационного сорбента у животных с экспериментальной синегнойной ожоговой инфекцией. *Медицина третьего тысячоліття*: матеріали міжвуз. конф. молодих вчених та студентів (м. Харків, 16-17 січ. 2017 р.) Харків. 2017. С. 84.

14. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Антибактеріальна активність протимікробних сумішей аплікаційного призначення з сульфометаксазолом. *Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями*: матеріали наук.- практ. конф. (м. Харків, 18-19 трав. 2017 р.) Харків. 2017.

С. 41-42. (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, збиранні та обробці матеріалу, участі в написанні та підготовці до друку).

15. Cherniakova G. M., Minukhin V. V., Minukhin D. V. The role of *P. aeruginosa* in the etiological structure of infected wounds in burn patients. abstr. 58th Annual Meeting of the Austrian Society of Surgery (Vienna, June 28-30, 2017). Vienna. 2017. P. 106. (Особистий внесок дисертанта полягав у дослідженні питої ваги інфекційних ускладнень у хворих з опіками, викликаних *P. aeruginosa*, підготовці постерної доповіді та матеріалів до друку).

16. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Воронін Є. П. Дослідження антимікробної активності біонанокмпозитних сумішей відносно референс – штамів *S. aureus* та *P. aeruginosa*. XV з'їзд товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського: матеріали з'їзду (м. Одеса, 11-15 вер., 2017 р.) Одеса. 2017. С. 296. (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, збиранні та обробці матеріалів, участі у написанні та підготовці до друку).

17. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Морфологічні особливості регіонарних лімфовузлів мишей з інфікованою опіковою раною при лікуванні аплікаційним сорбентом. *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine*: abstr. Internat. research and practice conf. (Lublin, October 20–21. 2017.) Lublin, Poland. 2017. P. 160-162. (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, збиранні та обробці матеріалів, участі в написанні та підготовці до друку).

18. Чернякова Г. М. Динаміка змін рівнів інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-4 у мишей з інфікованою опіковою травмою під впливом експериментальних препаратів. *Медицина третього тисячоліття*: матеріали міжвуз. конф. молодих вчених та студентів (м. Харків, 22-24 січ. 2018 р.) Харків. 2018. С. 72-73.

19. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Вовк О. О Спосіб вибору антибіотика для лікування опіків, ускладнених інфекційною складовою [інформаційний лист № 166]. Київ. 2017. 3с. *(Особистий внесок дисертанта полягав у відтворенні експериментальної частини, розробленні способу визначення чутливості збудників інфекційних ускладнень у хворих з опіками до антибіотиків).*

20. Шпатель для нанесення порошкових лікарських сумішей на рану: пат. 118267 Україна. № 201702593; заявл. 20.03.2017; опубл. 25.07.2017, Бюл. № 14. 4 с. *(Особистий внесок дисертанта полягав в участі в розробленні пристрою для нанесення порошкових препаратів та підготовці матеріалу до друку).*

21. Інструмент для нанесення порошкоподібних препаратів на ранову поверхню: пат. 118573 Україна. № 201702591; заявл. 20.03.2017; опубл. 10.08.2017, Бюл. № 15. 4 с. *(Особистий внесок дисертанта полягав в участі у розробленні пристрою для нанесення порошкових препаратів та підготовці матеріалу до друку).*

22. Спосіб моделювання інфікованої опікової рани у лабораторних тварин: пат. 123558 Україна. № 2017107370; заявл. 06.11.2017; опубл. 26.02.2018, Бюл. № 4. 4с. *(Особистий внесок дисертанта полягав у відтворенні експериментальної частини, аналізі результатів, підготовці матеріалів до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МІСЦЕВОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ІНФІКОВАНИХ ОПІКОВИХ РАН (огляд літератури)	
1.1 Сучасний погляд на проблему ранової інфекції в опіковому стаціонарі	27
1.2 Етіологія гнійно-септичних ускладнень у хворих з опіками	30
1.3 Проблема антибіотикорезистентності провідних збудників опікової інфекції	34
1.4 Основні напрямки місцевого лікування опікових ран	37
1.5 Застосування методів еферентної терапії у хворих з інфекційною патологією на сучасному етапі та проблема лікування інфікованих опіків	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
2.1 Інформація про лікарські препарати та технологію виготовлення дослідних зразків біонанокмпозитів	60
2.2 Експериментальні дослідження	
2.2.1 Методики мікробіологічних досліджень в умовах « <i>in vitro</i> »	67
2.2.2 Спосіб моделювання ранової опікової інфекції у лабораторних тварин	72
2.3 Бактеріологічне дослідження ранового вмісту	75
2.4 Визначення біохімічних показників	76
2.5 Визначення імунологічних показників	78
2.6 Планіметричний метод	79
2.7 Метод гістологічного дослідження	79
2.8 Статистична обробка отриманих результатів досліджень	80

РОЗДІЛ 3 ЕТІОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ТА ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ ОСНОВНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ОПІКАМИ	81
РОЗДІЛ 4 АНТИМІКРОБНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БІОНАНОКОМПОЗИТІВ ЩОДО МУЗЕЙНИХ ТА КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ <i>S. aureus</i> ТА <i>P. aeruginosa</i>	88
4.1 Антимікробна активність композицій, що містять левофлоксацин, щодо референс-штамів <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 та <i>S. aureus</i> ATCC 29213	89
4.2 Антимікробна активність композицій, що містять сульфаметоксазол, щодо референс-штамів <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 та <i>S. aureus</i> ATCC 29213	91
4.3 Антибактеріальна активність дії біонаноккомпозитів з левофлоксацином та сульфаметоксазолом щодо клінічних штамів <i>P. aeruginosa</i> та <i>S. aureus</i>	93
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ БІОНАНОКОМПОЗИТІВ АПЛІКАЦІЙНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ НА МОДЕЛІ РАНОВОЇ ОПІКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У ТВАРИН, СПРИЧИНЕНОЇ <i>P. aeruginosa</i>	99
5.1 Бактеріальна контамінація ран у експериментальних тварин	100
5.2 Імунологічні та біохімічні показники у тварин з експериментальною опіковою <i>Pseudomonas</i> -інфекцією	102
5.3 Планіметрична характеристика ранової поверхні в динаміці	117
5.4 Морфологічні зміни інфікованої опікової рани та органів ретикулоендотеліальної системи у тварин в експерименті	121
ВИСНОВКИ	136
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	138
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	139
ДОДАТКИ	170

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АБП – антибактеріальний препарат
АДП – аутодермопластична підготовка
АДТ – аутодермотрансплантат
БМ - базальні мембрани
ВДК – високодисперсний кремнезем
ГТ - грануляційна тканина
Е - еозинофіли
ЗАА – загальна антиоксидантна активність
ІІ – інтерлейкін
КУО/г – колонієутворюючі одиниці на грам
ЛБ - лімфобласти
ЛФ – левофлоксацин
ЛЦ – лімфоцити
МБК – мінімальна бактерицидна концентрація
МІК – мінімальна інгібуюча концентрація
МПА – м'ясо-пептонний агар
МФ - макрофаги
МЦР - мікроциркуляторне русло
НГ – нейтрофільні гранулоцити
ОХ – опікова хвороба
ПЦ - плазмоцити
СЕІ – синдром ендогенної інтоксикації
СК – стовбурові клітини
СПОН – синдром поліорганної недостатності
СРБ – С-реактивний білок
ФБ – фібробласти
ФЦ – фіброцити

ВСТУП

Актуальність теми. Лікування опікової ранової інфекції є актуальною проблемою сучасної медицини взагалі та хірургії, комбустіології й мікробіології зокрема. Незважаючи на постійне удосконалення методів лікування ран, частота їхніх інфекційних ускладнень у хірургії, за даними окремих авторів, досягає 30 %, у комбустіології – 40 %, у дерматології – 7 % [1]. За даними ВООЗ, у структурі смертності населення третє місце посідають травми, опіки, отруєння тощо. Щороку від опікових ушкоджень страждає близько 840 млн. та гине близько 180 тис. людей у світі, переважна більшість яких припадає на країни з низьким і середнім рівнем економічного розвитку [2]. В Україні щорічно реєструється більш ніж 100 тисяч випадків опікових уражень, при цьому 60-80 % обпалених мають поверхневі опіки шкіри II-III А ступеня, які не потребують оперативного втручання [3].

Отже, поширеність серед населення ускладнених ран, тривалість їх перебігу, недостатньо ефективна терапія, економічний збиток, викликаний тимчасовою непрацездатністю хворих, змушують дослідників поглиблено вивчати дану патологію [4, 5]. Традиційні засоби та методи лікування інфікованих опікових ран часто є малоефективними. Зазначене вище спонукає до необхідності подальшого пошуку нових і вдосконалення відомих лікарських препаратів та методів лікування, які стимулюють репаративні процеси в інфікованих ранах, а також до поглибленого вивчення механізмів дії антибіотичних препаратів [6, 7, 8]. На сьогодні в арсеналі лікарів існує великий вибір лікарських препаратів для консервативної терапії опікової рани, однак жоден з них не є достатньо ефективним [9 - 14].

Останнім часом одним із перспективних шляхів вирішення проблеми лікування ускладнених ран є місцеве використання сорбентів, які мають багатофункціональні властивості. Особливо важливим є їхнє застосування при неможливості достатньо радикально виконати хірургічну обробку ранової поверхні. Ці препарати здатні адсорбувати мікроорганізми, токсини,

ферменти і разом із сорбованими речовинами виводитися із гнійного вогнища. Таким чином, усувається прогресування гнійно-запального процесу та розвиток бактеріального сепсису. Проте, варто зазначити, що на сучасному етапі без ефективної антибіотикотерапії лікування ранової інфекції не можливе, тому хірурги та фахівці з інших медичних наук постійно розробляють нові методи оптимізації комбінованого застосування антибактеріальних препаратів для отримання максимальної клінічної ефективності.

Зростання ролі еферентних методів у клінічній практиці потребує розширення номенклатури сорбентів та висуває низку вимог до них, що дозволить у кожному конкретному випадку одержати оптимальний терапевтичний ефект. Останнім часом, поряд з такими традиційними сорбентами, як активоване вугілля та полімери, усе частіше використовуються різні форми кремнезему: силікагелі, силохроми, поліметилсилоксани та деякі інші [15, 16, 17, 18, 19]. Нашу увагу привернув високодисперсний діоксид кремнію (ВДК) у зв'язку із наявністю у нього унікального комплексу фізико-хімічних і медико-біологічних властивостей, таких як гіпоалергенність, відсутність подразнювальної дії, загальний детоксикуючий ефект (обумовлений високою адсорбційною здатністю щодо екзо- та ендотоксинів), підвищення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, активація репаративних процесів у рані тощо [20, 21, 22]. Тому перспективним є одержання комплексних препаратів на основі ВДК у поєднанні з антибіотиками різних хімічних груп, а також вивчення їх протимікробних, ранозагоювальних, протизапальних та імунологічних властивостей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень, комплексних науково-дослідних програм кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету МОЗ України «Експериментальне мікробіологічне

обґрунтування протимікробної терапії гнійно-запальних захворювань» (номер державної реєстрації 0114U003390); «Удосконалення методів діагностики та лікування гнійно-запальних захворювань, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами» (номер державної реєстрації 0118U000930). Автор є виконавцем фрагментів зазначеної теми наукових досліджень. Тема і план дисертації затверджені на Вченій раді Харківського національного медичного університету (протокол №4 від 17 березня 2016 р.).

Мета дослідження - підвищити ефективність лікування інфікованих опікових ран шляхом застосування нових комплексних антимікробних препаратів, виготовлених із використанням нанокompatитних матеріалів та антибіотиків різних хімічних груп. Для досягнення мети дослідження були сформульовані наступні **завдання**:

1. Визначити спектр різновидів, питому вагу та антибіотикочутливість провідних збудників ранової опікової інфекції в сучасних умовах.

2. Дослідити чутливість домінуючих видів – збудників гнійно-септичних ускладнень опікових ран до зразків нових біонанокompatитів у дослідах *in vitro*.

3. Розробити та відтворити на лабораторних тваринах експериментальну модель ранової опікової інфекції, обумовленої *P. aeruginosa*.

4. Вивчити мікробіологічні, імунологічні та біохімічні показники тварин з опіковою раною, інфікованою *P. aeruginosa*, у процесі лікування новими апікаційними сорбентами.

5. Оцінити ефективність місцевого застосування сорбентів з 0,1 % левофлорсацину та 15,0 % сульфаметоксазолу та обґрунтувати перспективність їх використання для лікування опікових інфекцій.

Об'єкт дослідження: збудники опікової інфекції, зразки нових апікаційних біонанокompatитів для місцевого лікування термічних опіків.

Предмет дослідження: спектр різновидів збудників опікових інфекцій та чутливість до антибіотиків провідних видів патогенів, протибактерійна

активність та інші властивості нових аплікаційних біонанокмпозитів, ефективність їх застосування для місцевого лікування модельної опікової синьогнійної інфекції.

Методи дослідження: мікробіологічні, біологічні, біохімічні, імунологічні, планіметричні, гістологічні, математико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі доповнено дані щодо етіологічних чинників інфекційних ускладнень у хворих з опіками різного ступеня тяжкості. Визначено, що провідними збудниками ранової опікової інфекції є *S. aureus* (44 %) та *P. aeruginosa* (16,9 %). Проведено детальне дослідження та отримано нові дані щодо антибіотикочутливості даних патогенів в умовах сучасного опікового стаціонару та виявлено високий рівень резистентності клінічних ізолятів *S. aureus* до цефтріаксону (75,0 %) та карбапенемів (73,1-75,0 %). Клінічні штами *P. aeruginosa* характеризуються полірезистентністю при збереженні чутливості до карбапенемів (70,0-90,0 %).

Уперше вивчено антибактеріальні властивості експериментальних зразків біонанокмпозитів щодо клінічних штамів *S. aureus* та *P. aeruginosa in vitro*. Отримано нові дані, згідно з якими до сорбенту з 0,1 % левофлораксацину чутливі 100,0 % досліджуваних клінічних штамів стафілококів та 90,0 % штамів синьогнійної палички; до сорбенту з 15,0 % сульфаметоксазолу чутливі 30 % штамів *S. aureus* та 65,0 % штамів *P. aeruginosa*.

Встановлено, що місцеве застосування сорбенту з 0,1 % левофлораксацину забезпечує зниження мікробної контамінованості рани нижче критичного рівня ($\leq 10^5$ КУО/мл) на 3-тю добу спостереження ($p \leq 0,05$), супроводжується високою ранозагоювальною активністю та забезпечує повну епітелізацію ранової поверхні у тварин, лікованих цим препаратом, на 2-3 доби раніше порівняно із тваринами, які отримували інші лікувальні засоби ($p \leq 0,05$).

Вперше проведене детальне дослідження впливу біонанокompatитів з 0,1 % левофлоксацину та 15,0 % сульфаметоксазолу на мікробіологічні, біохімічні, імунологічні та гістологічні показники експериментальних тварин, порушених унаслідок термічного опіку та інфікування синьогнійною паличкою, та встановлено, що використання аплікаційного сорбенту з 0,1 % левофлоксацину сприяє більш швидкій їх нормалізації.

На основі результатів покращення вищезгаданих показників у тварин з модельною синьогнійною опіковою інфекцією обґрунтовано доцільність застосування біонанокompatиту з 0,1 % левофлоксацину для профілактики та лікування опікової ранової інфекції, спричиненої умовно-патогенними бактеріями.

Практичне значення отриманих результатів. Проведено епідеміологічний моніторинг та визначено етіологію гнійно-запальних ускладнень у хворих з опіками різного ступеня тяжкості. Досліджено чутливість основних збудників ранової опікової інфекції до антибактеріальних препаратів. Впроваджено в заклади практичної охорони здоров'я спосіб вибору антибіотика для лікування опіків, ускладнених інфекційною складовою, що відображено в інформаційному листі № 166-2017.

Розроблено модель інфікованої опікової рани, яка дозволяє досліджувати ефективність препаратів для місцевого лікування інфекційно-ускладнених опікових ран, та отримано патент України на корисну модель «Спосіб моделювання інфікованої опікової рани у лабораторних тварин» (№ 123558 U, опубл. 26.02.2018).

Обґрунтовано склад та доцільність використання біонанокompatиту аплікаційного призначення з 0,1% левофлоксацину для місцевого лікування опікової рани, інфікованої *P. aeruginosa*, та отримано рішення про видачу патенту на винахід «Аплікаційний сорбційний засіб для лікування ранових інфекцій» (заявка № а201612020 від 28.11.2016 р.).

Розроблено засоби для нанесення порошкових сумішей на ранові

поверхні та отримано патенти України на корисні моделі «Інструмент для нанесення порошкоподібних препаратів на ранову поверхню» (№ 118573 U, опубл. 10.08.2017) та «Шпатель для нанесення порошкових лікарських сумішей на рану» (№118267 U, опубл. 25.07.2017).

Ефективність розроблених аплікаційних сорбентів підтверджена при їх апробації на дрібних свійських тваринах та великій рогатій худобі в ННЦ «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини НААН України». Результати отриманих наукових досліджень впроваджено в навчальний процес кафедр мікробіології, вірусології та імунології ВНЗ України: Одеського національного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету та у практичну охорону здоров'я в опікове відділення ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Вибір теми дисертаційної роботи, визначення мети, завдань та методів дослідження здійснені разом з науковим керівником, доктором медичних наук, професором В.В. Мінухіним.

Дисертантом особисто проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел, вивчено етіологічну структуру ранової опікової інфекції та антибіотикочутливість її провідних збудників, виконано експериментальні дослідження з визначення протибактерійної активності нових комбінованих нанокompatитних складів *in vitro* та *in vivo*, обґрунтовано доцільність місцевого застосування розроблених препаратів - біонанокompatитів аплікаційного призначення для підвищення ефективності лікування інфекційно-ускладнених опіків. Особисто дисертантом проведена первинна обробка результатів дослідження, їх статистичний аналіз, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Автор висловлює глибоку вдячність доктору хімічних наук Вороніну Є. П., доценту Горбач Т.В, доценту Горголь Н.І. за допомогу в проведенні досліджень. Персональний внесок автора в усіх опублікованих зі

співавторами працях наводиться за текстом дисертації та в авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація матеріалів дисертації. Основні наукові положення дисертації оприлюднено та обговорено на: IXth International Interdisciplinary Scientific Conference Of Young Scientists And Medical Students «Actual Problems Of Clinical And Theoretical Medicine» (Харків, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youthnanobiotech-2016. Молодіжний форум з нанобіотехнологій» (Київ, 2016); LIX науково-практичній конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2016); науково-практичній конференції за участі міжнародних спеціалістів «Антибактеріальна терапія у XXI сторіччі: проблеми та досягнення» (Харків, 2016); науково-практичній конференції молодих вчених "Медицина XXI століття" (Харків, 2016); міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2017); науково - практичній конференції «Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями» (Харків, 2017); 58th Annual Meeting of the Austrian Society of Surgery (Vienna, 2017); XV з'їзді товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського (Одеса, 2017); International research and practice conference «Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine» (Lublin, Poland, 2017); міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2018).

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 186 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 138 сторінок). Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел, що включає 277 найменувань (150 кирилицею та 127 латиницею). Дисертаційна робота ілюстрована 20 рисунками та 18 таблицями.

РОЗДІЛ 1

МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МІСЦЕВОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ІНФІКОВАНИХ ОПІКОВИХ РАН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасний погляд на проблему ранової інфекції в опіковому стаціонарі

Опікова травма є одним з найпоширеніших травматичних уражень у світі. В Україні від опіків щорічно страждає близько 100 тисяч населення. Тільки транспортний травматизм призводить до більшої кількості смертельних випадків, ніж опіки. У Сполучених Штатах щорічно отримують опіки майже 2 мільйони людей, приблизно 100 тисяч постраждалих потребують госпіталізації і приблизно 5 тисяч випадків закінчуються летально [23].

Відомо, що поширеність опіків значно вище в країнах, що розвиваються, ніж у розвинених [24, 25, 26]. За даними численних досліджень 60-80 % постраждалих мають поверхневі опіки шкіри II-IIIА ступеня, які не потребують оперативного втручання, а понад 90 % всіх опіків можна попередити [27]. Як зазначають вітчизняні вчені, а саме Е. Я. Фісталь та ін., дві третини всіх випадків опікової травми мають побутовий характер. Як і раніше, найчастіше травми відбуваються в промислових регіонах України [3]. За останні роки помітно змінився контингент постраждалих від опіків: багато осіб без певного місця проживання, які страждають на алкоголізм, наркоманію та інших асоціальних пацієнтів [28, 29]. Характерною тенденцією є збільшення групи хворих з тяжкими і вкрай тяжкими опіковими ураженнями [2].

Також опіки залишаються однією з найактуальніших і соціально важливих проблем дитячого травматизму. Постраждалі діти внаслідок незрілості тканинних структур, недосконалості захисних і пристосувальних

реакцій органів та систем організму наражаються на ще більшу небезпеку, ніж дорослі [30]. Упродовж останніх років в Україні зросла кількість обпалених дітей молодшої вікової групи (з 15 % до 40 %). Це пов'язано з соціальною нестабільністю, з несприятливою атмосферою в сім'ях, з ростом кількості безпритульних дітей [31]. Для цієї вікової групи характерним є дуже часте отримання опіків на тлі несприятливого преморбідного фону, аліментарної дистрофії, зниженого імунітету, що призводить до частого ускладненого перебігу опікової хвороби та незадовільних результатів лікування [32, 33]. Але протягом останніх десятиліть летальність від опіків у дітей в Україні поступово знижується [34]. Пов'язано це, перш за все, з підвищеною увагою і належним ставленням до дітей з боку адміністративних органів і лікарів, з поліпшенням надання спеціалізованої хірургічної допомоги ураженим дітям, з розвитком новітніх методик лікування, еферентних методів детоксикації, антимікробної терапії.

Проблема опіків на сучасному етапі привертає увагу як вчених-медиків, так і практичних лікарів, набуваючи в деяких країнах державного значення. Це пов'язано з частотою та тяжкістю термічних ушкоджень під час техногенних аварій і масового травматизму [35, 36]. Ця проблема давно вже вийшла за рамки хірургії і стала об'єктом для вивчення терапевтами, педіатрами, реаніматологами, невропатологами, отоларингологами, патофізіологами, патогістологами тощо [37]. Незважаючи на те, що опікові ушкодження досить часто зустрічаються, багато лікарів, і навіть лікарі-хірурги, часто відчують невпевненість під час діагностики, наданні першої медичної допомоги та лікуванні пацієнтів з тяжкою опіковою травмою [38, 39]. Проте, прогрес у медицині і, в тому числі, у комбустіології, протягом попередніх трьох десятиліть забезпечив поліпшення показників виживання постраждалих від глибоких і поширених опіків [4, 40, 41]. Це стало можливим завдяки впровадженню нових хірургічних методів і технологій, використанню сучасних антибактеріальних препаратів, адекватній нутритивній та метаболічній підтримці пацієнтів [5, 42].

Church D. et al. зазначають, що шкіра функціонує як захисний бар'єр від впливу зовнішнього середовища для підтримки гомеостазу рідини і температури тіла, забезпечуючи при цьому сенсорну інформацію поряд з метаболічною та імунологічною підтримкою. Пошкодження цього бар'єру після опіку порушує вроджену імунну систему і підвищує сприйнятливість до бактеріальної інфекції [38]. Опіки, у зв'язку з пошкодженням шкіри та інших органів, призводять до формування відкритих ран, ускладнення яких досить часто призводить до інвалідності та смерті. Окрім цього, мають місце серйозні економічні наслідки, важкі емоційні та психологічні ускладнення, що виникають у постраждалих, саме тому пацієнти з опіками вимагають не тільки невідкладної первинної допомоги, а й подальшої реабілітації, довгострокової протирубцевої та реконструктивної терапії [39, 40].

При великих та глибоких опіках в організмі виникає ряд патологічних процесів, які проявляються клінічною картиною опікової хвороби, створюють додаткові умови для розвитку інфекційного процесу та його генералізації [41]. Шкіра стає вхідними воротами для мікробної інвазії. Крім втрати захисного покриву, виникає дезінтеграція найважливіших нейротрофічних та обмінних функцій організму, що призводить до порушення факторів антиінфекційного захисту.

За підрахунками вчених найчастішою причиною смерті постраждалих від опіків є інфекція, на частку якої припадає 76,3 % в структурі летальності [42, 43]. Некротичні тканини, які утворюються в зоні опікового ураження, є сприятливим середовищем для інвазії та розмноження мікроорганізмів. Таким чином, будь-яке за важкістю опікове ураження створює умови для розвитку та генералізації ранової інфекції [6,7]. Rowan et al. підкреслюють, що пацієнти з опіками підпадають під високий ризик інфікування. Особливо небезпечними для них є мікроорганізми з високою резистентністю до антибіотиків. Нерідко це призводить до тривалого перебування у лікарні та повільного загоєння ран. Це, своєю чергою, потребує більш високої вартості лікування та викликає більш високий рівень летальності [27].

Головною причиною смертності постраждалих від опіків залишається опіковий сепсис (особливо - ранній), який супроводжується синдромом поліорганної недостатності (СПОН) [44, 45]. Згідно Chipp E. et al. у хворих з опіками інфекція може призводити до розвитку вираженої імунної відповіді, що супроводжується сепсисом, септичним шоком та СПОН, що в свою чергу призводить до гіпотонії та порушення перфузії кінцевих органів, включаючи шкіру. Тому профілактика і лікування інфекції є першочерговим завданням при лікуванні пацієнтів з опіками [46].

Крім безпосередньої небезпеки для життя хворого, тривале існування інфекції призводить до затримки процесу загоєння опікових ран і сприяє надмірному рубцюванню, яке виникає в результаті хронічної стимуляції запальних клітин. Інфекція створює труднощі для своєчасного аутодермопластичного закриття опікової рани. Значною проблемою є інфекційні ускладнення, які виникають при застосуванні таких сучасних методів закриття опікової поверхні, як трансплантація кератоцитів і культури аллофібробластів [47].

Варто відмітити, що лікування інфікованих опікових ран значно покращилося протягом останніх десятиліть. Значних успіхів було досягнуто в догляді за пацієнтами, включаючи загоєння ран, розробку нових методів трансплантації шкіри та покриттів, контроль запалення, оптимізацію дієтичних потреб і тестування унікальних фармакологічних втручань. Це, в свою чергу, призвело до підвищення якості лікування, подовження тривалості життя пацієнтів, а також скорочення термінів перебування у стаціонарі та реабілітації.

1.2 Етіологія гнійно-септичних ускладнень у хворих з опіками

Окремого розгляду, з точки зору розвитку ускладнень опікових ран, потребує проблема інфекції. Характер флори нерідко залежить від локалізації опіків. Так, при ураженні верхніх відділів тулуба найчастіше виділяються

грампозитивні мікроорганізми, а при ураженні нижньої половини - грамнегативні бактерії [48, 49].

З літературних джерел відомо, що первинна опікова рана має мікробне забруднення не більше 10^2 КУО в 1г тканини, тобто хірургічно чиста, але на 5-ту добу досягає рівня 10^5 - 10^6 КУО в 1г тканини - критичного рівня, вище якого відбувається порушення резистентності організму та інвазія глибоких шарів рани, сповільнюється демаркація і виникають ранні інфекційні ускладнення. Забрудненість залежить і від характеру некрозу (при вологому некрозі вона вища). Якщо кількість бактеріальних тіл у 1г тканини перевищує 10^8 КУО, то діагноз сепсису можна вважати доведеним при наявності клінічних ознак без інших методів його підтвердження [3].

Під час розвитку опікової хвороби (ОХ) тяжкого ступеня, приблизно в 70 % випадків розвивається бактеріємія, але для розвитку сепсису не обов'язкова наявність мікробів у судинному руслі, необхідна лише наявність в крові екзо- і ендотоксинів мікробного походження, тканинних токсинів. У відповідь на важкий опік в організмі постраждалого, як правило, виникає стимуляція всіх ланок імунітету, але постійна руйнівна дія, яку справляє на гомеостаз опікова рана і викликана нею ОХ, у результаті призводить до розвитку вторинного імунодефіциту [50].

Опікова рана - ідеальний субстрат для бактеріальної інвазії. Мікробна колонізація відкритих опікових ран ендогенного походження зазвичай відбувається до кінця першого тижня. Мікробне забруднення обумовлюється втратою шкірного бар'єру та недостатнім харчуванням, яке викликане гіперметаболічним синдромом. Загальна післяопікова імуносупресія є наслідком виділення опіковою раною імунодепресивних речовин [51]. Діагноз сепсису у пацієнтів з опіками важко відрізнити від звичайного гіпердинамічного, гіпертермічного та гіперметаболічного післяопікових станів, характерних для другої і третьої стадій ОХ. Нерідко дослідження гемокультури є негативними, а максимальні значення лихоманки не пропорційні ступеню мікробного забруднення [52-57]. Локальні ознаки

агресивної інфекції у рані включають наявність чорного або коричневого струпу, зміну кольору поверхні (мікротромбози судин капілярів), швидке відділення струпа, поглиблення рани до появи виразки на всю товщину (вторинний некроз), гіперемію навколо рани, геморагії і пошкодження судин під струпом, ціаноз або чорні вогнища некрозу на поверхні здорових тканин (*ectima gangrenosum*), а також третинний некроз у ранах.

Відомо, що бактеріальні інфекції залишаються однією з найбільш частих причин смерті під час опікової травми. Значна увага приділяється тому, що етіологічні агенти можуть бути різними при первинному і подальших бактеріологічних дослідженнях ранового вмісту [58, 59]. Мікробіологічні методи допомагають у визначенні збудника інфекційних ускладнень та у виборі відповідного антибіотика, особливо у випадках резистентності до протибактеріальних лікарських засобів, але потрібно зважати на змінені фармакокінетичні параметри у пацієнтів з опіками та коригувати дозу відповідно до терапевтичної ефективності антибіотиків [51, 60, 61, 62].

Протягом останніх років, за даними багатьох дослідників, основними збудниками інфекції у хворих з опіками є штами *S. aureus* і *P. aeruginosa* [4], але пріоритетність зазначених мікроорганізмів різна [2, 63, 64]. Увага вчених та лікарів звернена також на збільшення ролі *Acinetobacter baumannii* в якості можливого збудника опікової інфекції [65, 66, 67]. Так, Williams F.N. et al. вважають, що хоча значна роль у виникненні інфекції в опікових ранах і належить *S. aureus*, але нещодавні дослідження показують, що основними чинниками у померлих від інфекції в даний час є полірезистентні організми, включаючи *Pseudomonas* і *Acinetobacter* - саме вони найчастіше викликають тяжкі інфекційні ускладнення після опіків [30].

Зазвичай мікрофлора опікових ран представлена асоціаціями різних умовно-патогенних мікроорганізмів, а саме - *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* та ін. [68, 69, 70]. За даними світової літератури частка золотистого стафілококу, отриманого зі шкіри та

слизових оболонок, сягає 40 % в усіх опікових хворих, серед яких у 30 % відзначалися важкі випадки токсичного шоку [71]. Багато дослідників відзначають, що протягом першого тижня з рани частіше виділяється грампозитивна мікрофлора, а саме *S. aureus* та *S. epidermidis* (в 79,5 % – 90 % випадках), а з другого тижня превалює грамнегативна мікробіота, серед якої перше місце належить *P. aeruginosa* (33 % - 53,5 %) [72 - 76].

Інфекція, викликана грамнегативними мікроорганізмами, представляє собою окрему глобальну проблему охорони здоров'я [77, 78]. Предметом спеціального вивчення є опікова інфекція, обумовлена домінуючим патогеном, яким є синьогнійна паличка, яка нерідко буває причиною розвитку сепсису, лікування якого представляє істотні труднощі та не завжди буває успішним. Суттєве значення у прогнозуванні контамінації опікової рани *P. aeruginosa* має місце розташування рани на тілі хворого, її розміри та глибина ураження [38]. Крім того, за даними Calum H. et. al., цей патоген значно уповільнює формування грануляційної тканини, що призводить до збільшення термінів загоєння уражених поверхонь та подовжує термін перебування хворих у стаціонарі. *P. aeruginosa* рідко виділяється з ран пацієнтів з термічною травмою протягом першої доби після опіку [79]. Вона зазвичай "нашаровується" на рановий процес (суперінфекція або вторинна інфекція), викликаний грампозитивними коками, яких вона витісняє з рани [80, 81]. Паличка синьо-зеленого гною частіше і довше зберігається у рані, ніж інші умовно-патогенні мікроорганізми, які асоційовані з нею. До кінця третього тижня цей патоген висівається у 70 % хворих [72].

За даними з літературних джерел відомо, що рани, які покривали 30 % і більше поверхні тіла, частіше піддаються колонізації синьогнійною паличкою, ніж ті, що були менші за площею. Колонізація опікових ран псевдомонадами відзначалася у 7,1 % пацієнтів з опіками, які займали менше 10 % поверхні тіла, у 54,2 % хворих з опіками понад 10 % поверхні тіла і досягала 100 % у обпалених, площа опікової поверхні яких була більш 40 %. Найбільш часто *P. aeruginosa* виділялась при опіках нижньої половини тіла

(до 74 %), при термічних ураженнях верхньої половини тіла її ізолювали лише в 12 % випадків [71, 82].

Згідно з Müller M. et al., розвитку синьогнійної інфекції у рані сприяє кілька чинників, а саме наявність великої кількості серологічних типів збудника, практично повна відсутність перехресного імунітету, здатність мікроба до продукції декількох екстрацелюлярних токсичних субстанцій, з яких найбільшу роль відіграє екзотоксин А [83]. У зв'язку з цим, препарати з антимікробною дією необхідно використовувати на всіх стадіях ранового процесу, а лікарські форми повинні бути різними [84].

Таким чином, вивчення видового складу мікрофлори та її антибіотикочутливості є важливим для кожного конкретного стаціонару. Це визначає оптимальне планування протиепідемічного режиму та розробку адекватної стратегії й тактики щодо призначення та проведення антибіотикотерапії [8, 27, 72, 85, 86].

1.3 Проблема антибіотикорезистентності провідних збудників опікової інфекції

За останні кілька десятиліть спостерігається високий ризик зростання та поширеності штамів, стійких до антибіотиків [87, 88, 89]. Однією з найважливіших причин селекції і розповсюдження антибіотикорезистентності є нераціональне застосування антимікробних препаратів у медицині [90, 91]. Це значно погіршує якість лікування, сприяє формуванню госпітальних штамів мікроорганізмів, призводить до невиправданих втрат вкрай обмежених фінансових ресурсів у країнах, які розвиваються [4, 9, 68, 69].

За даними ВООЗ, у середньому майже 75 % протимікробних засобів призначаються нераціонально [10]. Неадекватне використання антибіотиків включає призначення їх при відсутності показань і в недостатніх (неефективних) дозах, застосування необґрунтовано тривалих або коротких

курсів антибіотикотерапії, використання для лікування вірусних інфекцій і неінфекційних патологій, застосування антибіотиків широкого спектру дії в ситуаціях, коли можуть ефективно використовуватися препарати з вузьким спектром [92]. Крім того, досить часто має місце застосування ліків, що вже стали звичними і втратили свою ефективність, а також прагнення використовувати тільки найновіші [93].

Необхідність обговорення проблеми антибіотикорезистентності штамів синьогнійної палички пов'язана з її розповсюдженістю, зі зростанням резистентності цього мікроорганізму практично до всіх антибіотиків, які широко використовуються, з труднощами ерадикації з тканин та з високою летальністю [94]. За даними світової літератури, до препаратів із протипсевдомонадною активністю, належать β -лактамі антибіотики, аміноглікозиди та фторхінолони [95]. Найвищу природну активність мають карбапенемні антибіотики, за ними йдуть цефалоспорини IV покоління (цефепім, азтреонам), цефалоспорини III покоління (цефтазідім, цефоперазон), уреїдопеніциліни (перш за все піперацилін), тикарцилін і карбеніцилін. Одними з перших антибактеріальних препаратів, ефективними проти синьогнійної палички, були поліміксин В і колістин (поліміксин Е), які не втратили своєї активності і до теперішнього часу [96], але, нажаль, не доступні зараз в Україні.

Набута стійкість до β -лактамних антибіотиків є досить поширеним явищем серед *P. aeruginosa*. Головним механізмом розвитку нечутливості є дерепресія продукції хромосомних β -лактамаз класу С. Розвиток резистентності синьогнійної палички до карбапенемів відбувається за рахунок втрати одного із поринових білків (або зниження його експресії) внаслідок мутації. Цей механізм більшою мірою характерний для резистентності до іміпенему, ніж меропенему, тимчасом як його транспорт може здійснюватися і через інші поринові білки (крім OprD). Доведено, що штами *P. aeruginosa* можуть мати одночасно декілька механізмів резистентності до β -лактамних антибіотиків [97].

Тобраміцин, гентаміцин, нетилміцин, сізоміцин та амікацин є найбільш активними щодо *P. aeruginosa* серед аміноглікозидних антибіотиків. Однак їх масивне застосування у клініці призвело до різкого зниження чутливості госпітальних ізолятів *P. aeruginosa* до аміноглікозидів. В опікових і урологічних відділеннях, клініках інтенсивної терапії 74-80 % виділених штамів палички синьо-зеленого гною стійкі до гентаміцину. Закордонні вчені відзначають, що стійкість синьогнійної палички до аміноглікозидів тепер норма, а не виняток [9, 93]. Так, за даними Техаського опікового центру, 79 % ізолятів *P. aeruginosa* стійкі до аміноглікозидів [86].

Протягом останніх 30-ти років для профілактики і лікування синьогнійної опікової інфекції застосовується сульфадіазин срібла, як самостійно, так і в комбінації з іншими антибактеріальними засобами. Широко використовуються для лікування *Pseudomonas*-інфекції хінолони - офлоксацин, пefлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин. Серед фторхінолонів найбільше клінічне значення має ципрофлоксацин, який має максимальну протипсевдомонадну активність [98]. При вивченні літературних даних стосовно лікування опікових ран, інфікованих *P.aeruginosa*, визначено, що найбільш ефективним є застосування комбінації антимікробних препаратів з різним механізмом дії [99].

Щодо антибіотикорезистентності іншого провідного збудника опікової інфекції, а саме *S. aureus*, варто зазначити, що частота виникнення випадків інфекційних ускладнень зменшувалася з відкриттям пеніциліну в 1930-х роках до тих пір, поки істотно не зросла частка штамів золотистого стафілококу, здатних продукувати β -лактамазу. Збільшення резистентності до пеніциліну призвело до відкриття метициліну, який теоретично є стійким проти багатьох генетичних варіацій β -лактамази [100, 101]. Стафілококова інфекція була контрольованою, доки не був описаний перший метицилін-резистентний штам (MRSA) у 1961р. З того часу штами MRSA стали великою проблемою, в основному через неефективність лікування в лікарнях по всьому світу [102, 103].

Ще донедавна ванкоміцин був найнадійнішим терапевтичним засобом проти інфекцій, викликаних MRSA. Але наразі спостерігається тривожна тенденція виникнення стійких до нього штамів *S. aureus*, так званих VRSA. Ця ситуація виникла з наступних причин: по-перше широке застосування ванкоміцину для лікування інфекцій, викликаних MRSA призводить до розвитку стійкості до цього антибіотика; по-друге - імунний статус пацієнта надзвичайно важливий у процесі формування відповіді, як на інфекційний агент так і на лікування; втретє – проведення хірургічних процедур, а саме їх частота та тривалість, також сприяє розвитку резистентності до антибіотиків; четверте – недостатній контроль в лікарнях, який призводить до залучення медичних працівників, інфікованих MRSA [104, 105].

Таким чином, спектр антибіотиків і хіміопрепаратів для профілактики та лікування опікової інфекції досить широкий. Однак швидке збільшення частки полірезистентних штамів викликає велику тривогу серед клініцистів, особливо в опікових відділеннях і клініках, оскільки наслідком даного процесу є "виснаження" кількості резервних антибіотиків, ефективних щодо даних мікроорганізмів. Тому і виникає необхідність постійного пошуку, як нових антимікробних препаратів, так і шляхів більш ефективного застосування вже наявних [106-109].

1.4 Основні напрямки місцевого лікування опікових ран

Розширення галузі знань щодо закономірностей загоєння ран призвело до того, що лікування опіків стали проводити диференційовано в залежності від глибини та локалізації ураження, стадії ранового процесу, з використанням медикаментозних препаратів різного механізму дії [11, 110, 111].

Зі зростанням стійкості мікроорганізмів до антибіотиків, а також появою мультирезистентних штамів, вибір ліків залишається однією з

найскладніших проблем у хірургії, та в опіковому відділенні зокрема. Основними завданнями в лікуванні опікових хворих є збереження життя пацієнтів, подолання опікового шоку та відновлення цілісності шкіри [3].

Тактика лікування залежить, у першу чергу, від глибини та площі ураження. Починаючи зі стадії шоку й до стадії реконвалесценції, хворий потребує інтенсивного комплексного лікування, що включає інфузійно-трансфузійну терапію, детоксикаційні методи, корекцію катаболічних процесів та імунодепресії, профілактику інфекційних ускладнень і генералізації інфекції [112, 113, 114]. Ці проблеми вимагають більш детального розгляду, але вони тісно пов'язані з питаннями місцевого лікування опікових ран [12, 13]. Термічна травма є найважливішим джерелом інфекційних ускладнень, перш за все, пневмонії і сепсису, які найбільш часто призводять до летальних наслідків.

Останнім часом удосконалення методів лікування опікової хвороби призвело до зменшення частоти розвитку сепсису і поліпшило результати надання медичної допомоги. Раннє видалення опікового струпу і застосування сучасних антибактеріальних препаратів значно знизили ймовірність розвитку ранової інфекції і смертність від цієї патології [115]. Одним із напрямків місцевого лікування опікових ран, який застосовують в амбулаторних і стаціонарних умовах, є пов'язковий спосіб. Ранові пов'язки, як правило, використовують для стимуляції різних стадій загоєння. Бажано, щоб пов'язка мала такі властивості: а) створювала й підтримувала вологе середовище; б) захищала рану від вторинних інфекцій; в) поглинала ранові рідини й ексудати; г) зменшувала некроз поверхні рани; д) запобігала висиханню рани; е) стимулювала фактори росту, а також була еластичною, неантигенною й біосумісною [116]. Залежно від основного цільового призначення вони поділяються на антисептичні, протизапальні, гемостатичні, сорбуючі, ферментні, неприлипаючі, ранозагоювальні тощо.

Своєрідною лікувальною формою є ранові покриття. Останнім часом з'явилося більше 300 їхніх різновидів, які перебувають на різних стадіях

розробки [117, 118]. За своїм походженням ці препарати можна умовно розподілити на природні та штучні. Ранові покриття природного походження – це насамперед різні варіанти консервованої шкіри або дерми («Alloderm», «Integra», «Dermagraft»). До синтетичних ранових покриттів належать губчасті («Комбутек», «Аубазіпор», «Хітоскін» та ін.), геліеутворюючі («Інерпан», «Галагран», «Дебризан» та ін.), плівкові («Тегадерм», «Фолідерм»), покриття у вигляді аерозолів («Ліфузоль», «Наксол»), комбіновані («Біобран», «Мелонін» - двошарові, «Комупол» - тришаровий) [119-122].

Консервативний пов'язковий метод лікування при опіках II-III А ступеня є основним, при цьому терміни епітелізації становлять у середньому 14-21 добу. При опіках III Б ступеня пов'язковий метод є допоміжним, забезпечуючи підготовку до оперативного лікування - некректомії і аутодермопластики. У цих випадках строки лікування і відновлення шкірного покриву залежать від загальної площі ураження та площі глибоких опіків і, як правило, перевищують 30 діб. Одним з недоліків закритого (пов'язкового) методу є трудомісткість і болючість перев'язок та велика витрата перев'язувального матеріалу.

Різновидом місцевого лікування та доволі перспективним напрямком у комбустіології є застосування кератиноцитів у постраждалих від опіків. Як зазначають Rowan et al. [27], кератиноцити відіграють життєво важливу роль у закритті рани. Активація цитокінів викликає міграцію кератиноцитів у проліферативну фазу, що призводить до закриття і відновлення судинної мережі [27, 123]. Кератиноцити також можуть бути активовані агоністами тирозиноріод - рецепторів, але роль цих агоністів при запаленні і закритті рани залишається незрозумілою до кінця [124]. Дослідження з «EpiDex» (Modex, Lausanne, Switzerland), який був отриманий з кератиноцитів та є повністю диференційованим аутологічним замінником шкіри, показали його високу ефективність при закритті та загоєнні рани, проте результати ще не були впроваджені клінічно [125]. Дослідження, які оцінювали культивування

кератіноцитів на людських фібробластах після екстракції трипсином і використання штучної шкіри з кератіноцитами на матриці фібрину, показали поліпшення загоєння ран та тривають надалі [126, 127]. Ретроспективний аналіз ефективності використання аутологічних кератіноцитів показав, що культивовані алогенні або аутологічні кератіноцити можуть прискорювати загоєння ран. За даними авторів, слід обережно проводити лікування кератіноцитами, оскільки їх надмірна активація може сприяти розвитку гіпертрофічних рубців [128,129]. Таким чином, майбутнє застосування шкірних покриттів на основі кератіноцитів є багатообіцяючим, але необхідні додаткові дослідження [130].

Ще одним напрямком у комбустіології є використання дорослих стовбурових клітин (СК), в тому числі СК кісткового мозку, СК волосяних фолікулів і жирових СК під час гострої опікової травми. Додавання СК кісткового мозку до незагойних хронічних ран призводить до покращення приживлення клітин і сприяє посиленню загоєння [131,132]. Без сумніву, подальші дослідження з неембріональними СК щодо лікування опікових уражень є перспективними та багатообіцяючими [133-138].

Одним з найважливіших завдань місцевого консервативного лікування інфікованих опіків є боротьба з умовно-патогенною мікрофлорою. Для досягнення цієї мети використовують препарати різних лікарських форм (розчини, мазі, креми, присипки, сорбенти, плівки тощо) та з різним механізмом дії [3, 139-141]. Місцевий спосіб застосування ліків дозволяє максимально забезпечити концентрацію лікарської речовини у вогнищі запалення і, за необхідності, легко змінити дозування [142,143].

Антибактеріальна терапія перед проведенням некректомії і пластичним відновленням покривів проводиться за двома напрямками: 1) місцеве застосування антибактеріальних препаратів і 2) системна антибактеріальна терапія. Із місцевих протимікробних препаратів добре зарекомендували себе розчини полівінілпіролідонйодіна, мазі на

поліетиленгліколевій основі, препарати сульфадіазину срібла тощо. [12, 13, 143].

Метою місцевого лікування ран є запобігання травмування життєздатного шару тканини і контроль за інфекцією. Це може бути досягнуто за допомогою сучасних ефективних антимікробних засобів або біологічних пов'язок [144-147]. На сьогодні існує багато класифікацій антимікробних засобів за особливістю хімічної будови, джерелами отримання, механізмом дії, формою випуску тощо. Велика кількість препаратів та різноманітність форм роблять досить складним їхню систематизацію й класифікацію. Крім того, останнім часом з'явилося чимало багатокomпонентних препаратів, які мають, крім антибактеріальних, інші лікувальні властивості [115, 118, 148-152]. Необхідно відзначити, що для місцевого лікування опіків у даний час використовують далеко не всі речовини, що володіють антимікробною активністю. Частина з них використовується тільки для проведення первинної обробки опікової рани. Вибір препарату для місцевого лікування здійснюють з урахуванням даних про характер вегетуючої в рані мікрофлори та її чутливості до антибактеріальних препаратів, а також в залежності від фази ранового процесу [141, 142].

Відомо, що шкіра не є стерильною. На поверхні та в придатках (в потових і сальних залозах) існують мікроорганізми-резиденти. На ранніх строках після опіку в глибоких шарах ураженої шкіри вегетує сапрофітна і умовно-патогенна мікрофлора, яка була там раніше. Ця мікрофлора не має вираженої стійкості навіть до широко застосовуваних антибіотиків, проте, за певних умов, вона може набувати або відновлювати свої патогенні властивості [153]. Наявність опікового струпу створює гарні умови для її розмноження. Тому відразу після травми доцільно застосовувати препарати з широким спектром антибактеріальної активності. З розвитком запального процесу слід використовувати препарати для місцевого лікування, до яких найбільшою мірою чутливі вегетуючі в рані мікроорганізми. Безумовно, крім

місцевого лікування, повинна здійснюватися загальна антибактеріальна терапія, тому що інвазія патогенних мікроорганізмів відбувається пізніше, вже в стаціонарі, у тому числі внаслідок порушення правил асептики [154, 155]. Мікроорганізми, які потрапили до рани під час її забруднення, піддаються своєрідному біологічному відбору в результаті якого залишаються тільки ті, які здатні рости і розвиватися в рановому детриті.

Мікрофлора ран значно варіює та залежить від локалізації, методів лікування та інших факторів. Як правило, з опікової рани виділяють різні мікробні асоціації, які періодично змінюють одна одну. У тих випадках, коли в складі асоціації переважають неспорутворюючі грампозитивні аеробні коки, які володіють потужною біогенною дією, у рані розвивається виражене гнійне запалення, має місце глибока лейкоцитарна інфільтрація грануляційної тканини, можуть формуватися мікроабсцеси. При домінуванні в рані грамнегативних мікроорганізмів, які характеризуються переважно некротичною дією, відзначають скупчення фібрину та пригнічену лейкоцитарну реакцію [9, 92, 94].

Вплив на мікрофлору є найважливішою складовою місцевого лікування опіків шкіри. Опікова рана потребує антибактеріальної терапії від моменту її виникнення до повного закриття, оскільки колонізація мікроорганізмами, з розвитком гнійного запалення, спричиняє важку інтоксикацію, перешкоджає загоєнню епідермальних і субдермальних опіків, веде до поглиблення опікових ран, лізису й відторгнення аутодермотрансплантатів, а також є джерелом генералізації інфекції. Вибір лікарських засобів визначається глибиною опіку, стадією перебігу ранового процесу, видовим складом мікроорганізмів, які інфікували рану та їх кількістю [156, 157].

Кожна лікарська форма (мазі, розчини, присипки) має свої показання до застосування. При вирішенні цього питання враховується не тільки чутливість мікрофлори до антимікробного препарату, а й характер основи. Особливості ранового процесу також вимагають індивідуального підходу до вибору препарату для місцевого лікування. Так, при вологому струпі

переважно використовують волого-висихаючі пов'язки з розчином антисептика. Ці розчини використовуються і для обробки поверхні рани при відкритому методі ведення хворих з опіками.

Мазі на жировій основі не мають осмотичної активності, не здатні дренувати рану, а навпаки, створюють так званий «парниковий ефект». Накладення пов'язок з ними показано в запально-регенераторній і регенераторній фазах перебігу ранового процесу, коли немає рясного гнійного секрету й необхідно захистити епітелізуючу або гранулюючу поверхню рани. Виняток становлять опіки кистей, коли «парниковий ефект» необхідний для збереження й захисту від висихання тканин паранекротичної зони та близько розташованих рухомих структур пальців і тилу кисті. Помилковим є накладання пов'язок на жировій основі в дегенеративній, дегенеративно-запальній і запальній фазах перебігу при рясних виділеннях з рани. Це призводить до порушення відтоку, викликає посилення всіх ознак інтоксикації, погіршує загальний стан хворого [46, 47, 48].

На даний час широкого поширення набули мазі на поліетиленгліколевій (ПЕГ) основі, яка має високу осмотичну активність, добре вивільняє антибактеріальні препарати, адсорбує мікробні й тканинні токсини. Їх застосовують після хімічної або хірургічної некректомії, після аутодермопластичної підготовки (АДП) опікових ран на пересаджені клапті накладають пов'язку з розчином фурациліну і ватно-марлеву пов'язку з маззю на ПЕГ - основі [158, 159]. Мазі на ПЕГ-основі вигідно застосовувати за наявності залишків некротичних тканин й рясного відокремлюваного, тобто в дегенеративній, дегенеративно-запальній, запальній і навіть запально-регенераторній фазах перебігу ранового процесу.

Мазі на емульсійній основі містять значну кількість води й не мають сорбційної здатності. Їх доцільно застосовувати при опіках II ступеня у всіх фазах перебігу ранового процесу, при опіках III А ступеня – у регенераторній фазі [115, 116].

Не дивлячись на широкий вибір лікарських засобів, на сьогоднішній день можна відокремити низку проблем, які виникають у хірургічній практиці при застосуванні м'яких форм препаратів:

- недостатня ефективність багатьох препаратів, що пов'язана з недоліками основи або/та монокомпонентним складом [160-164].
- незначна кількість препаратів, що мають специфічну спрямованість на певну фазу ранового процесу та відповідну осмотичну активність;
- зростання резистентності збудників ранової інфекції до існуючих препаратів [165 - 167].

До цього часу не існує універсального препарату, придатного для використання в усіх фазах ранового процесу при опіках різної глибини.

Важливе значення має ранній контроль за бактеріальним забрудненням у рані. Хоча лікування опікової рани не є першочерговим завданням, наступне виживання постраждалого залежить саме від цього. Не слід очікувати, що вміст опікової рани буде стерильним. Бактеріальне забруднення до 10^3 КУО/г допустиме і дозволяє досягти приживлення аутодермотрансплантатів у більш, ніж 90 % випадків [156]. Але якщо бактеріальна щільність перевищує імунний захист господаря, то може виникнути опіковий сепсис. Коли індекс бактеріального забруднення рани становить $> 10^5$ КУО/г тканини, виникає великий ризик генералізації інфекції, низького приживлення трансплантатів та уповільненого закриття рани [157, 168].

Терапія опікової інфекції повинна проводитися під триразовим контролем бактеріального вмісту слини, сечі та опікової рани протягом тижня. Кращим показником справжнього забруднення опікової рани є кількісна біопсія. Ідентифікацію організмів та їх чутливість *in vivo* до антибіотиків необхідно проводити протягом 48 годин. Якщо результати кількісної біопсії показують мікробну щільність більше 10^3 КУО/г, то необхідні зміни в терапії. Якщо бактеріальний індекс дорівнює 10^5 КУО/г, то потрібен швидкий гістологічний аналіз із фарбуванням за Грамом [157].

Позитивний результат останнього свідчить про мікробну інвазованність тканин або клінічні ознаки сепсису, що потребує використання резервних антибіотиків і ранньої некректомії [163, 164]. Осіпова Л.В. та ін. радять проводити контроль мікрофлори опікових ран з визначенням чутливості бактерій до антибіотиків не рідше ніж 1 раз у 7-10 днів. Такий підхід дозволяє своєчасно здійснювати, в разі необхідності, зміну антибактеріального препарату з огляду на чутливість мікрофлори [169, 170].

Особливо важливо проводити антибактеріальну терапію суворо на підставі антибіотикограми з урахуванням чутливості мікрофлори. Якщо мікрофлора багатокomпонентна і не всі її представники чутливі до антибактеріальних препаратів, терапію варто проводити, орієнтуючись на чутливість основних збудників опікової інфекції, використовуючи принцип послідовного впливу на компоненти асоціацій. Це дозволяє досягти елімінації частини компонентів та знизити рівень мікробної інвазії рани, а відповідно й ризик можливих ускладнень. При відсутності даних мікробіологічного дослідження, антибактеріальну терапію проводять препаратами широкого спектру дії [171, 172]. Препаратами вибору є напівсинтетичні пеніциліни та їх комбінації з інгібіторами β-лактамаз, цефалоспорини III покоління, аміноглікозиди, фторхінолони. У разі приєднання грамнегативної та анаеробної інфекції вищезгадані препарати часто комбінують з метронідазолом. При глибоких опіках, з ураженням кісткових структур, доцільно призначення лінкоміцину, при виявленні анаеробної неклостридіальної інфекції (яка викликана *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* та ін.) - фторхінолонів, кліндаміцину, метронідазолу [173]. Деякі протимікробні засоби варто розглядати, як препарати резерву, що можуть використовуватися при неефективності антибактеріальних препаратів та їх комбінацій. До них належать уреїдопеніциліни, цефалоспорини IV покоління, аміноглікозиди та фторхінолони.

В останні роки, за даними вітчизняних та зарубіжних авторів [71, 174], у хворих з опіками зростає частота інфекційних ускладнень, викликаних грибами роду *Candida spp.* Виявлення грибової інфекції вимагає призначення амфотерицину В, флюконазолу, ністатину тощо. Призначення протигрибкових препаратів, з профілактичною метою, необхідно всім хворим з опіковою інфекцією, яким проводиться системна антибактеріальна терапія.

Варто зазначити, що крім безпосередньої небезпеки для життя хворого, тривале існування інфекції призводить до затримки загоєння опікових ран і сприяє хронічній стимуляції клітин запалення, що призводить до надмірного рубцювання. Таким чином, на сьогодні потреба в лікарських засобах для місцевого лікування ран задовольняється не в повній мірі. Багато препаратів, які випускаються фармацевтичними підприємствами, мають вузький спектр фармакологічної дії, що в свою чергу, потребує розробки нових лікарських засобів з відповідним спектром фармакологічної активності з метою підвищення ефективності місцевої фармакотерапії хворих з опіковою інфекцією.

1.5 Застосування методів еферентної терапії у хворих з інфекційною патологією на сучасному етапі та проблема лікування інфікованих опіків

У медицині з давніх часів використовують два різні принципи лікування: 1) введення в організм лікарських препаратів (медикаментозні методи) і 2) виведення з організму чужорідних речовин (еферентні методи) [15, 175]. Однак завдяки успіхам фармакології і фармації більш широке застосування отримали медикаментозні методи. Використання еферентної терапії у медичній практиці тривалий час залишалося вельми обмеженим, мабуть, через малу кількість відомих медичних адсорбентів [176].

Доречно відзначити, що протягом останніх двох-трьох десятиліть були розроблені методики синтезу численних адсорбентів з різної сировини,

вивчено їхню будову, адсорбційні і біомедичні властивості, доведена ефективність при лікуванні ними різних захворювань. Налагоджено промислове виробництво ряду медичних адсорбентів для виведення токсичних речовин і мікроорганізмів з шлунково-кишкового тракту (ентеросорбція), для детоксикації крові (гемосорбція), для лікування зовнішніх уражень організму: ран, опіків, відморожень, трофічних виразок тощо (аплікаційна сорбція або вульнеросорбція) [177, 178]. На даний час еферентні методи самостійно або ж у комплексі з додатковими методами лікування використовуються майже у всіх областях медицини, а саме у терапії, хірургії, онкології, кардіології, пульмонології, наркології, психіатрії, стоматології тощо [15, 179, 180].

Наразі відомі медичні адсорбенти можна умовно розподілити на три групи: вугільні, полімерні та кремнієві. Вугільні адсорбенти складають основу еферентних методів у комплексному лікуванні різних хвороб. У даний час існує широкий вибір дозволених до застосування медичних вугільних сорбентів гранульованої та волоконистої будови, отриманих з різної сировини [16, 181].

Полімерні синтетичні адсорбенти є нерозчинними високомолекулярними сполуками з ковалентно-приєднаними функціональними групами, взаємодія яких із токсичними речовинами призводить до утворення нерозчинних комплексів. Відомо також велика кількість медичних іонітів органічних смол, що володіють катіоно- або аніонообмінними властивостями [17, 18]. Створені й пройшли клінічну апробацію синтетичні вуглі, що поєднують в собі властивості активних поглиначів токсичних речовин і катіоно-, аніонообмінників. Багато природних полімерних матеріалів також володіють сорбційними властивостями і використовуються для виробництва медичних адсорбентів. До їх числа відносяться поліфепан, хітозан, пектини і харчові волокна. З кремнієвих з'єднань у медицині в якості сорбентів застосовуються алюмокремнезем, сілікагель і поліметилдісілоксан [19, 182 - 185].

З цього переліку очевидним є той факт, що до теперішнього часу вже створений широкий асортимент медичних сорбентів, які характеризуються різним хімічним складом, будовою і показаннями до застосування. Таким чином, медицина володіє вагомою експериментальною і теоретичною базою для широкого використання еферентних методів. Але все одно зростаюча потреба клінік у медичних сорбентах не забезпечується повною мірою. Однією з головних причин цього є відносно висока їх вартість. Для застосування у медицині необхідні сорбенти високого ступеня чистоти, а технологічні схеми їх отримання з природньої сировини включають процеси демінералізації та багаторазового відмивання, що значно підвищує їхню вартість. Тому подальший пошук ефективних і відносно дешевих медичних сорбентів триває [186].

За сучасними уявленнями в патогенезі опікової хвороби важлива роль належить ендогенній інтоксикації. Основними її джерелами є опікова рана, навколоранова зона, мікробна флора рани та продукти її життєдіяльності, застійний вміст шлунково-кишкового тракту. Не останню роль відіграє зловживання медикаментозними засобами, перш за все антибіотиками, імунодепресантами, болезаспокійливими, нерациональне харчування тощо. [3, 20, 21, 187]. Незалежно від етіологічного фактору опікового ураження, симптоми інтоксикації мають загальні риси і клінічні прояви. Практично ідентичним вважається і механізм їх розвитку, починаючи від змін у первинному осередку ураження і закінчуючи генералізацією процесу та його результатами. Клінічні спостереження та сучасні уявлення про природу і механізми інтоксикаційного синдрому вказують на те, що його виникнення - це складний, здатний до прогресу, багатоетапний процес [22].

Вважають, що синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) - це отруєння організму як кінцевими (надлишкове накопичення, затримка елімінації), так і проміжними продуктами метаболізму, при глибокому порушенні обміну речовин з характерним фазовим перебігом - від початкової токсемії з первинного вогнища ураження до ендотоксикозу, як самостійного типового

патологічного процесу різного ступеню тяжкості. Причини розвитку синдрому умовно можна розподілити на дві групи: перша - деструктивні процеси, у результаті яких в організмі людини накопичуються в надлишковій кількості проміжні та кінцеві продукти обміну речовин, які токсично впливають на найважливіші системи життєзабезпечення; друга - порушення функціонального стану фізіологічних систем організму, відповідальних за зв'язування, інактивацію та елімінацію як природніх метаболітів, так і токсичних продуктів. Первинне пошкодження зазначених систем або зрив їх адаптації та компенсації при будь-якому патологічному процесі також призводить до виникнення СЕІ.

Важливою причиною СЕІ є також пошкодження бар'єрних систем і утворень, які в нормальних умовах перешкоджають проникненню токсичних речовин до міжклітинної рідини та клітини. Первинні порушення обміну речовин пов'язані з недостатнім надходженням до організму продуктів, необхідних для здійснення нормальних анаболічних процесів, і вторинні порушення, що виникають внаслідок підвищення процесів катаболізму і порушення біосинтетичних процесів, що, без сумніву, є причиною підвищення концентрації токсичних метаболітів. За умов патології рідко виникають ситуації, коли СЕІ є наслідком тільки однієї із зазначених причин. Найчастіше поява і надлишкове нагромадження ендогенних токсинів - результат комплексу шкідливих впливів на організм, поєднання різних етіопатогенетичних факторів, взаємообумовлених наявністю великої кількості нервових, гуморальних, ендокринних зв'язків, які мають аутокаталітичні властивості та відрізняються каскадним характером розвитку [3, 22, 187].

Ендогенні токсини, як наслідок порушення обмінних процесів у клітці або продукти її деструкції, самі здатні виявляти руйнівну дію на клітинні структури та на процеси метаболізму в них. Вплив поширюється також і на клітини, віддалені від ділянки первинного виділення токсичних речовин. Масивне надходження токсичних продуктів з первинних осередків ураження,

а також їх гуморальний перерозподіл, зумовлюють генералізацію ендотоксикозу. Власне, від ефективності та ресурсів антитоксичних механізмів як на рівні органів і тканин, так і організму в цілому, залежить ступінь вираженості СЕІ. При достатньому рівні функціонування захисних механізмів організм здатний протистояти натиску токсичного впливу. При цих умовах клінічна маніфестація СЕІ відсутня, хоч і не заперечується можливість існування прихованого або транзиторного ендотоксикозу. У разі функціональної неспроможності захисних антитоксичних і регуляторних систем, в організмі зростає вміст ендогенних токсинів, який на тлі глибоких порушень структури і функції імунної системи, призводить до зниження резистентності організму. Спостерігається пригнічення імунної системи, зокрема, фагоцитозу, Т- клітинної і гуморальної ланок імунітету [188].

Токсичні продукти, які проникають до незмінених, відносно інтактних клітин, викликають в них порушення метаболізму. Це супроводжується масивним вивільненням внутрішньоклітинних біологічно активних речовин, переважно вазоактивного напрямку, розподіл яких у тканинах, на тлі прогресуючого збільшення в організмі токсичних метаболітів, здатен зіграти фатальну роль триггерного механізму в загальній генерації патологічного процесу. Таким чином, глибокі розлади регуляції провідних функцій організму ведуть до пошкодження біологічних бар'єрів і процесу всмоктування в шлунково-кишковому тракті, що в кінцевому результаті призводить до значної дезінтеграції діяльності організму в цілому. За ступенем вираженості СЕІ можна судити про тяжкість основного захворювання і прогнозувати його перебіг [3].

Глибокі або великі опіки обумовлюють значні порушення водно-сольового обміну в організмі. Ендогенна й екзогенна інтоксикація, яка розвивається при цьому, призводить до порушення функції органів і систем на морфофункціональному рівні та пригнічує внутрішньоклітинні регенераторні процеси [189]. Тому перспективним при лікуванні термічних травм є використання препаратів, які зменшують рівень токсинів в організмі

й виводять їх як через шлунково-кишковий тракт, так і місцево, а також активно беруть участь у захисті людини від хвороботворних мікробів і різних отрут рослинного, тваринного та іншого походження.

Удосконалення методів детоксикації під час гострої опікової токсемії зумовило необхідність розроблення диференційованих показань до їх застосування. Для зменшення концентрації токсичних речовин у крові застосовують трансфузійні (гемодилюцію, форсований діурез) та екстракорпоральні (гемосорбцію, плазмаферез) методи. Ефективними також є аплікаційна сорбція (вulnerable сорбція), ентеросорбція, лаваж шлунка і кишковика тощо [190, 191].

Останнім часом з'явився ряд препаратів з адсорбційною дією, які утримують адсорбовані речовини на межі поділу рідини і твердої фази. За літературними даними, їхнє застосування сприяє зниженню інтоксикації на різних стадіях опікової хвороби і якнайшвидшому очищенню ран та підготовці їх до аутодермопластики. Це відбувається тому, що сорбенти здатні фіксувати на своїй поверхні сотні мільйонів мікробних клітин та їх токсини і у такий спосіб запобігати генералізації інфекційного процесу [178, 186, 192].

До сорбентів, які використовуються в медицині, висуваються такі вимоги: 1) висока ємність щодо широкого спектру токсичних речовин і мікробів, яка добре реалізується в умовах запалення (при рН 5-8); 2) атоксичність; 3) відсутність шкідливої дії стосовно життєздатних тканин рани, лейкоцитів, макрофагів та інших клітин; 4) відсутність алергійних реакцій; 5) легкість стерилізації; 6) стабільність властивостей при зберіганні; 7) хімічна інертність. Максимально цим вимогам відповідає високодисперсний діоксид кремнію (ВДК), який характеризується високою сорбційною ємністю стосовно білків і мікроорганізмів, а також широким сорбційним спектром. За даними ряду авторів [15,180], на 1г кремнезему можуть сорбуватися від 10^8 до 10^{10} мікробних тіл. Адсорбція мікроорганізмів на кремнеземі має не зовсім звичний характер. Частинки ВДК (4-40 нм)

значно менші за розміри мікроорганізмів (1-10 мкм), у зв'язку з цим кремнезем може викликати явище аглютинації, а це значно підвищує його адсорбційну здатність стосовно мікроорганізмів.

У клінічній практиці сорбенти на основі ВДК використовують при різних захворюваннях та в різних видах. Під час його застосування відсутні токсичні реакції, побічні явища та ускладнення. У хворих, які вживали цей сорбент, не помічено жодних патологічних змін з боку печінки, нирок, нервової та серцево-судинної систем. Не спостерігалось жодних алергійних реакцій та шкідливої дії на тканини рани. Препарат легко стерилізується й добре зберігається. Ці властивості кремнезему й зумовили його ефективне застосування як препарату сорбційно-детоксикаційної дії при лікуванні хірургічних, інфекційних, онкологічних та деяких інших захворювань [193].

Фісталь Е.Я. та інші у своїй роботі описували результати застосування препарату «Атоксил» (діюча речовина ВДК) у хворих з опіками та зазначали, що цей препарат був ефективним у комплексному лікуванні опіків і профілактиці інфекційних ускладнень у обпалених [194]. Він задовільно переносився хворими при пероральному та місцевому застосуванні. Побічних ефектів у постраждалих досліджуваної групи не спостерігалось. Сорбент не викликав хворобливих відчуттів при його використанні, а навпаки мав знеболювальний ефект, не утворював жирних плівок, які перешкоджають відтоку набряклої рідини і тому, на думку авторів, його варто використовувати в перші години з моменту отримання опіку, в той час як пінні та жировмісні аерозолі тільки через 5-8 днів.

Інші автори досліджували ефективність лікування опіків за допомогою комплексного апікаційного сорбенту “Гентаксан” (ВДК та антибіотик гентаміцин). Вивчали його дію при застосуванні у 51 хворого з опіками II, II А, III Б ступенів (опіки від 10 % до 30 % поверхні тіла). Було визначено, що місцеве застосування цього сорбенту сприяло зменшенню запальних явищ, запобігало вторинній альтерації тканин, позитивно впливало на очищення рани від некротичних тканин, прискорювало їхню епітелізацію та розвиток

повноцінного грануляційного покриву. Під впливом цього препарату спостерігалось зменшення активності кислих та нейтральних протеїназ у зоні ураження, відзначалися позитивні зміни цитологічного складу ранових відбитків за рахунок зменшення дегенеративно змінених нейтрофільних гранулоцитів та збільшення лімфоцитів та макрофагів, забезпечувалося зменшення мікробної контамінації ран та кількості мікробних асоціацій. Отже, використання даного сорбенту для лікування опікових ран забезпечувало прискорення епітелізації опіків II – III А ступенів та підготовку гранулюючих ран до аутодермопластики [195, 196].

У свою чергу науковці Інституту хімії поверхні НАН України розробили новий лікарський препарат на основі ВДК і створили екологічно безпечну нанотехнологію його виробництва. Встановлено, що препарат завдяки великій площі поверхні (200 – 400 м²/г) і особливостям будови має високі адсорбційні властивості по відношенню до води, білків, екзо- і ендотоксинів та мікроорганізмів. Відсутність пористості забезпечує швидкість протікання процесів адсорбції. Стало очевидним, що речовину з такими властивостями необхідно використовувати в якості медичного сорбенту [15, 16, 180]. Чуйко О.О. та співавтори досліджували використання ВДК при комплексному лікуванні інфекційних захворювань, а саме вплив препарату на адгезію мікроорганізмів до слизової оболонки кишківника і здатність їх до внутрішньокишкової колонізації. Ними було встановлено, що сорбент перешкоджав адгезії патогенних бактерій до слизової та гальмував їх розмноження у просвіті кишки. Також була доведена його здатність зв'язувати токсини збудників кишкових інфекцій на моделі експериментального сальмонельозу у мишей та експериментального коліту у щурів та оцінено ефективність застосування кремнезему на моделі токсичного гепатиту та гіпербілірубінемії у щурів. Встановлено, що гепатопротекторний ефект цього препарату не поступався вугільному сорбенту [193, 197, 198].

Вінницька медична школа, а саме Бондарчук О.І., вивчали поверхневе застосування нового сорбенту полінаправленої дії на основі високодисперсного аморфного кремнезему, та встановили, що він мав протимікробні та гемостатичні властивості [199]. Сорбент стимулював міграцію лейкоцитів до рани, сприяв лізису некротичних тканин, фібринозних нальотів, знижував адгезію мікроорганізмів та пов'язки до рани [200-203].

За даними Проворотов В.М. та інших, використання ВДК під час комплексного лікування хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень свідчило про доцільність проведення детоксикаційної терапії у пацієнтів у фазі загострення, що дозволяло прискорити позитивну динаміку клінічних симптомів і даних лабораторних аналізів, скоротити термін перебування пацієнтів у стаціонарі і подовжити періоди ремісій [204].

Позитивні результати також були отримані при застосуванні сорбенту для лікування хворих з хронічною нирковою недостатністю, екземою та псоріазом, при атеросклерозі та для детоксикації у онкологічних хворих [205-207].

Широке використання ВДК у хірургічній практиці обумовлене такими його властивостями: водопоглинання, осмотична активність, сорбція білка, мікроорганізмів, взаємодія з клітинною мембраною, вплив на адгезію матеріалів до поверхні рани, гемостатична та некролітична дії. Як зазначають автори, попереднє застосування «консервуючих» пов'язок з цим препаратом істотно покращувало умови виконання хірургічної обробки рани та її результати. Додатково покращувалися результати операцій при промиванні ран суспензією ВДК і накладання пов'язок із сорбентом на незащиту рану [208]. За даними Чуйко О.О. та інших, ВДК був успішно використаний для аплікаційної сорбції в комплексному лікуванні 93-х хворих з гнійно-запальними захворюваннями [15]. Лікування ран та гнійно-запальних захворювань проводили за наступною методикою: виконували належну

хірургічну обробку гнійного вогнища, розкривали кишені та усували затечі. У основній групі операцію завершували промиванням рани 2-3 % суспензією сорбенту і нанесенням шару препарату товщиною 3-7 мм. За таких умов найбільш оптимально реалізовувалися властивості сорбенту щодо сорбції білків, мікроорганізмів, його осмотичної та водопоглинаючої активності. При збільшенні товщини шару понад 7 мм помітно знижувалася сорбція білка та осмотична активність, водопоглинання незначно збільшувалося. Зі збільшенням товщини шару пролонгувалася реалізація осмотичної активності. Отже, оптимальним було встановлено нанесення препарату на поверхню рани шаром товщиною близько 5 мм (3-7 мм). При нанесенні сорбенту більш товстим шаром у ряді випадків було відзначено підсушування поверхні рани. Пацієнтів контрольної групи лікували перекисом водню, розчинами антисептиків і гіпертонічним розчином хлориду натрію.

За даними експерименту вдалось вилікувати 55 хворих (59,1 %) основної групи, не застосовуючи антибіотики та сульфаніламідів. При використанні сорбенту ранове відокремлюване було рідким та добре дренивалось. Запальні явища вщухали на 2-7 день, у 2 рази швидше з'являлися грануляції, а рана швидше очищувалася від некротичних тканин. Це сприяло більш ранньому початку процесу епітелізації. Вульнеросорбція істотно знижувала мікробну забрудненість ранової поверхні. Вихідний показник становив $9,0 \pm 0,2$ (lg КУО/см³), а через 6-8 діб у хворих основної групи забрудненість знижувалася до $4,8 \pm 0,1$ (lg КУО/см³), тоді як у контрольній групі тільки до $6,7 \pm 0,4$ (lg КУО/см³) ($p < 0,01$). Це було обумовлено більш інтенсивною деконтамінацією ранової мікрофлори за рахунок вираженої сорбції мікробів на поверхні кремнезему. На тлі лікування сорбентом також швидше знижувалася концентрація білка у рановому відокремлюваному. Ймовірно, це було обумовлено більш швидкою регресією запальних явищ під впливом препарату і прискореною деструкцією

нежиттєздатних тканин, які зазвичай є джерелом білків та поліпептидів у рановому ексудаті [208].

Дослідження гемостатичних властивостей ВДК при 37-ми операціях з приводу гострого або хронічного холециститу, травмах печінки або селезінки показало, що при інсуфляції його на поверхню рани гемостазу вдавалося досягти з першого застосування у 46 % випадків, в той час як при застосуванні гемостатичної губки тільки в 31 %. Повторне використання сорбенту дозволило довести позитивний результат лікування до 62 %. Застосування кремнезему в складі давлючої пов'язки дало можливість підвищити ефективність гемостазу до 76 %. Слід зазначити, що алергічних реакцій, які спостерігаються при застосуванні гемостатичної губки, авторами не було виявлено, а частота інфекційних ускладнень знизилася з 33,3 % до 5,4 %. Час досягнення гемостатичного ефекту скоротився з 10-15 хв. до 2-6 хв. [209].

Знайшов своє застосування даний сорбент і в акушерстві та гінекології. У багатьох випадках вдавалося повністю усунути або значно знизити клінічні та лабораторні прояви гестозу вагітних. Призначення сорбенту сприяло поліпшенню стану фетоплацентарного комплексу і, відповідно, народженню дітей з кращими показниками за шкалою Апгар, а також зменшувало частоту ускладнень під час пологів і в післяпологовому періоді [210-214].

Сорбційні технології відкрили нові перспективи для лікування і профілактики також різних стоматологічних захворювань. Вже перші публікації про ВДК привернули увагу широкого кола хірургів і стоматологів до цього сорбенту завдяки його властивостям [215-217].

Узагальнююче вищевикладене, можна зробити висновок, що застосування ВДК у хірургічній практиці в якості аплікаційного матеріалу є ефективним засобом лікування гнійно-запальних захворювань, кишкової непрохідності та зупинки кровотеч. Простота методик його використання і наявність у сорбента комплексу унікальних властивостей дозволяє доповнювати існуючі методи лікування, а в деяких випадках, застосовувати

його як монотерапевтичний засіб. При вульнеросорбції у гнійному вогнищі ВДК активно зв'язує воду і білок. Комплекс ВДК-білок, що виникає на поверхні рани, володіє високогідрофільними властивостями, які, ймовірно, підсилюють дегідратаційну активність сорбенту (це припущення вимагає додаткової перевірки) і, сприяють вимиванню з тканин рани токсинів і мікроорганізмів, знижуючи таким чином набряк зони запалення. Напрямок току рідини з тканин в рану сприяє зменшенню в'язкості ексудату і поліпшенню його реологічних якостей, а це, в свою чергу, полегшує відтік навіть при пасивному дренажу. Гарна збалансованість між осмотичною активністю і водопоглинанням не викликає пересушування рани і утворення скоринки, під якою можуть виникати гарні умови для розмноження мікроорганізмів. Високе водопоглинання, характерне для ВДК, забезпечує швидку муміфікацію нежиттєздатних тканин, що дозволяє провести адекватну первинну хірургічну обробку рани під візуальним контролем.

Окрім того, ВДК стимулює фібринолітичну активність ранового вмісту і значно зменшує адгезію марлевої пов'язки до поверхні рани. Це полегшує та спрощує зміну пов'язки, знижує травматизацію тканин. Активуючи спонтанний фібриноліз і посилюючи хемотаксис лейкоцитів, ВДК сприяє лізису некротичних тканин, фібринозних нальотів і швидкому очищенню поверхні рани. Кремнезем при аплікаційному застосуванні є ефективним гемостатичним препаратом, механізм дії якого полягає в стимуляції мононуклеарних фагоцитів, моноцитів та нейтрофілів у вогнищі ураження. Внаслідок чого відбувається викид з клітин тромбопластичних факторів і активація згортання крові. Високе водопоглинання забезпечує також підвищення концентрації факторів згортання крові в рані. Таким чином ВДК є неспецифічним гемостатичним препаратом місцевої дії. Перераховані механізми лікувальної дії ВДК найбільш яскраво проявляються і реалізуються протягом гнійно-некротичної фази ранового процесу. Простота застосування і висока ефективність поряд зі зниженням обсягів хіміотерапії

дозволяє розглядати даний сорбент як універсальний і багатоцільовий препарат.

Інші автори зазначають можливість використання високодисперсного кремнезему для виготовлення ліків пролонгованої дії. По-перше, навіть у простій суміші з ВДК деякі лікарські засоби виявляються більш стабільними, довше зберігають активність; попереджується процес бактеріальної деструкції препарату [218, 219]. По-друге, можлива хімічна іммобілізація різних за хімічною структурою речовин завдяки наявності на поверхні силанольних груп [220, 221]. По-третє, власне препарати ВДК є більш-менш інертними неорганічними матрицями, досить стійкими до хімічних, бактеріальних та інших впливів. Вони зручні в технологічному відношенні. Препарати пролонгованої дії на кремнеземній основі забезпечують поступове вивільнення лікарських речовин (наприклад, антибіотиків) та їхній постійний рівень у крові, що дозволяє знизити добову дозу, токсичність та вартість лікування.

Уже створено нові комплексні препарати для аплікаційного застосування, що включають ВДК і ряд інших речовин, при розробці яких був використаний принцип синергічної дії компонентів [222, 223]. Актуальним є розширення кола інгредієнтів, які використовуються спільно з ВДК, наприклад нових антимікробних субстанцій - антисептиків та антибіотиків, а також речовин, які підсилюють їх дію. Перспективною, на наш погляд, є розробка порошкових композицій ВДК з антибіотиками. Доведено, що діоксид кремнію не володіє виборчою сорбцією по відношенню до різних видів мікроорганізмів, але знижує стійкість ранової мікрофлори до антибактеріальних препаратів, що, ймовірно, обумовлено впливом на фактори резистентності мікроорганізмів, такі як R – плазмід. Так, за даними Чуйко О.О. та ін, підвищення чутливості ранової мікрофлори в присутності ВДК було відзначено щодо еритроміцину (з 40 до 100 %), стрептоміцину і гентаміцину (з 60 до 100%), тетрацикліну та левоміцетину (з 40 до 67 %) [15].

Підсумовуючи вищенаведене, можна відзначити, що проблема резистентності мікроорганізмів та пошук нових лікарських засобів продовжують залишатися актуальними. Застосування методів еферентної терапії в клінічній практиці є ефективним чинником, який сприяє покращенню результатів лікування та скорочує терміни перебування хворих у стаціонарі.

Не зважаючи на досить широкий вибір препаратів для місцевого лікування ранової опікової інфекції, процес пошуку триває. Підхід, заснований на наданні сорбентам специфічних корисних властивостей шляхом іммобілізації на їх поверхні різних лігандів і лікарських субстанцій, є перспективним. Це дозволяє знижувати або усувати негативний вплив цих речовин на організм. Із використанням такого підходу досить швидко, на основі вже існуючих препаратів, можуть бути отримані профілактичні та лікувальні комплексні засоби з регульованою фармакокінетикою та підвищеною терапевтичною ефективністю. Розробка нового комплексного препарату для аплікаційної сорбції, який би впливав на різні ланки ранового, зокрема опікового, процесу та мав би властивості протимікробного засобу, сорбенту та репаранту стає першорядним завданням.

Матеріали розділу опубліковано в роботах [88, 94, 185].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Відповідно до мети та завдань наукова робота носить експериментальний характер. Досліди виконані згідно із загальними етичними принципами експериментів на тваринах, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), Директивами Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Законом України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження», що засвідчено комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 2 від 7.02.2018 р.).

2.1 Інформація про лікарські препарати та виготовлення дослідних зразків біонаноккомпозитів

Беручи до уваги актуальність проблеми місцевого лікування інфікованих опікових ран, а також відсутність на вітчизняному ринку належного асортименту комплексних аплікаційних сорбентів, здатних одночасно впливати на декілька ланок патогенетичного процесу, нами були запропоновані нові фармацевтичні композиції – біонаноккомпозити. За препарат-основу було взято високодисперсний діоксид кремнію (нанорозмірні частки сферичної форми діаметром близько 9-10 нм), на якому було сорбційно модифіковано антибіотик левофлоксацин, сульфаметоксазол, нітрат срібла, хітозан та хлорофіліпт, розчинений в олії кукурудзи.

Високодисперсний діоксид кремнію (ВДК) - відомий багацільовий сорбент. На його основі був розроблений препарат для лікування гнійних ран «Полісорб». З часом він одержав назву «Сілард П», розширився спектр його терапевтичної дії. Українськими науковцями був розроблений та впроваджений у медичну практику новий сорбційний препарат на основі

ВДК – «Силікс». З 2000 року серійний випуск вітчизняного препарату «Силікс» налагоджений на Київському підприємстві «Біофарма». Місцево «Силікс» у вигляді порошку і суспензій призначають при гнійно-септичних процесах та ранах [15].

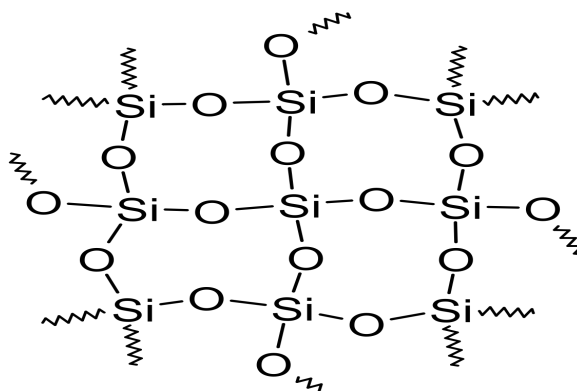


Рисунок 2.1 - Високодисперсний діоксид кремнію

Для медичних цілей використовують нанокремнезем з величиною питомої поверхні $300 \text{ м}^2/\text{г}$, який складається з частинок сферичної форми діаметром $\sim 10 \text{ нм}$. На поверхні наночастинок знаходяться поодинокі ізольовані гідроксильні групи $\equiv\text{Si}-\text{OH}$ (вільні силанольні групи), гідроксильні групи, які зв'язані взаємним водневим зв'язком, а також сорбована вода. В Інституті хімії поверхні ім. О. О. Чуйка проводяться дослідження, спрямовані на створення на основі нанокремнезему препаратів другого і третього покоління, які мають більш широкий спектр дії, ніж просто сорбційна детоксикація. Для цього розроблено ефективний спосіб адсорбційного модифікування нанорозмірного кремнезему нелетучими органічними низькомолекулярними сполуками і полімерами в умовах газового дисперсійного середовища. Цей метод дозволяє досягти необхідний ступінь покриття поверхні кремнезему біоактивними сполуками (БАС) і полімером. Це відкриває нові широкі можливості для створення комбінованих медичних препаратів на основі нанокремнезему шляхом іммобілізації на його поверхні біологічно активних сполук і полімерів різної природи.

Левофлоксацин – відноситься до класу фторхінолонів. Бактерицидний засіб широкого спектра дії. Блокує ДНК-гіразу (топоізомеразу II) і топоізомеразу IV, порушує суперспіралізацію і зшивання розривів ДНК, пригнічує синтез ДНК, викликає глибокі морфологічні зміни в цитоплазмі, клітинній стінці і мембранах бактерії. Емпірична формула левофлоксацину: $C_{18}H_{20}FN_3O_4$. Молекулярна маса - 370,38. L-ізомер офлоксацину (офлоксацин, очищений від S-ізомерів). Хімічна структура: (-) - (S) -9-Фтор-2,3-дигідро-3-метил-10- (4-метил-1-піперазиніл) -7-оксо-7H-піридо [1,2, 3-de] 1,4-бензоксазин-6-карбонова кислота гемігідрат.

Левофлоксацин є світлим кристалічним порошком жовто-білого кольору. Він легко розчинний у воді з рН 0,6-6,7. Може утворювати стабільні сполуки з іонами багатьох металів.

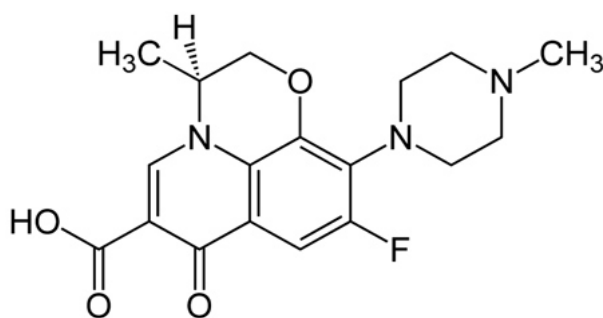


Рисунок 2.2 - Левофлоксацин

In vitro стійкість до левофлоксацину, яка виникає через спонтанні мутації, розвивається дуже рідко. Між левофлоксацином та іншими препаратами групи фторхінолонів є перехресна резистентність, але, незважаючи на це, деякі мікроорганізми, які резистентні до інших фторхінолонів, до левофлоксацину можуть бути чутливі [62].

Сульфаметоксазол – належить до синтетичних антибактеріальних засобів - сульфаніламідів. Чинить бактеріостатичну дію за виключенням бісептолу. За будовою схожий на параамінобензойну кислоту, тому при надходженні до мікроорганізму перешкоджає включенню параамінобензойної кислоти в дигідрофолієву кислоту. Сульфаметоксазол активний щодо грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів.

Емпірична формула: $C_{10}H_{11}N_3O_3S$; хімічна назва: 4-аміно-1М-(5-метил-3-ізоксазоліл) бензенсульфонамід [62].

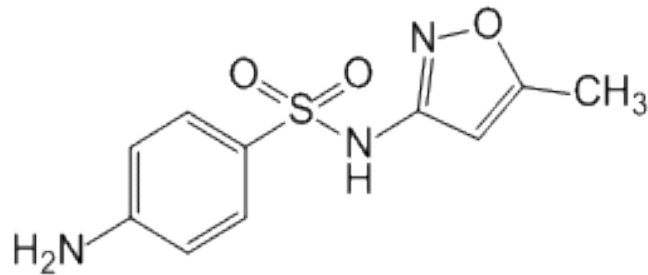


Рисунок 2.3 - Сульфаметоксазол

Нітрат срібла - антисептичний і протизапальний засіб. $AgNO_3$ - азотнокисла сіль срібла, безбарвні прозорі кристали або білі циліндричні палички, розчинні у воді. Зовнішньо нітрат срібла застосовується у вигляді 0,25-0,5 % водних розчинів і 1-2 % мазей при виразках, тріщинах, ерозіях, опіках, відмороженнях, гіперпластичних процесах, гострих кон'юнктивітах, гнійничкових ураженнях шкіри як епітелізуючий засіб [62].

Хлорофіліпт - абсолютно натуральний препарат на основі хлорофілів, одержаних з листя евкаліпту (з концентрацією активних хлорофілів 12 %). Рідина темно-зеленого кольору. Фармакотерапевтична група: протимікробний засіб рослинного походження. Має антибактеріальну активність відносно стафілококів, у тому числі антибіотикостійких штамів. Застосовується у комплексній терапії інфекцій, викликаних стафілококами, при лікуванні опіків, трофічних виразок тощо [62].

Хітозан - відноситься до полісахаридів. Є мономером хітину N-ацетил-1,4-β-D-глюкопіранозамін. Молекула хітозану містить в собі велику кількість вільних аміногруп, що дозволяє йому зв'язувати іони водню і набувати надлишкового позитивного заряду. Хітозан здатний утворювати велику кількість водневих зв'язків. Тому він може зв'язувати велику кількість органічних водорозчинних речовин, таких як бактеріальні токсини і токсини, які утворюються в процесі травлення [224]. Але до складу розроблених

композицій він введений для вирішення двох завдань: 1) для підвищення біосумісності; 2) для регулювання виділення іонів срібла з сорбенту до рани.

Олія кукурудзи - є цінним джерелом вітаміну Е та лецитину, які чинять активну репаративну дію на шкіру [225]. Відомо, що однією з найважливіших вимог до аплікаційних сорбентів є відсутність пошкоджуючої дії по відношенню до життєздатних тканин рани, лейкоцитів, макрофагів та інших клітин. Проте зворотній бік активної взаємодії нанокремнезему з білковими тілами - це поява при лікуванні ран больового синдрому [15]. Тому введення до складу розробленого комбінованого аплікаційного сорбенту кукурудзяної олії обумовлено підвищенням біосумісності ВДК, і тим самим попередження небажаного ефекту.

Експериментальні зразки сорбентів були виготовлені у лабораторії модифікування поверхні оксидів Інституту хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України та люб'язно надані завідувачем лабораторії, доктором хімічних наук, старшим науковим співробітником Вороніним Є. П. Дослідні композиції відрізнялися за кількісним вмістом антибіотику у складі та містили (маса/об'єм та/або об'єм/об'єм у залежності від консистенції інгредієнту): 5 %, 10 %, 15 % сульфаметоксазолу та 0,05 %, 0,1 % та 0,5 % левофлораксацину відповідно, інші складники в кожному зразку були представлені наступним чином: 0,6 % нітрату срібла, 0,6 % хлорфіліпту, 3,7 % хітозану та 29,0 % кукурудзяної олії.

Зразки комплексних аплікаційних сорбентів на основі нанорозмірного кремнезему були отримані із застосуванням методу газофазного сольвато-стимульованого механосорбційного модифікування (ГССМС-модифікування) нанокремнезему. Зазначеним методом на поверхню нанокремнезему були послідовно нанесені молекули левофлораксацину та сульфаметоксазолу, хітозану, нітрату срібла і кукурудзяної олії, що містила розчинений хлорфіліпт [226]. Загальна товщина нанесеного шару складала 1,5-2 нм. Водневий показник розчину регулювали в межах від 2 до 8,5 шляхом додавання 0,1М розчинів КОН або HCl. Концентрації

левофлоксацину та сульфаметоксазолу у рівноважних розчинах визначали спектрофотометричним методом.

Схематично будову комплексних аплікаційних сорбентів можна уявити як середній зразок на малюнку 2.4.

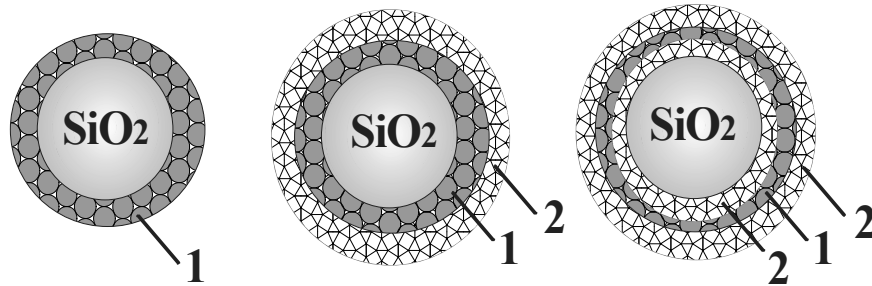


Рисунок 2.4 - Схематичне зображення нанокapsул типу "ядро-оболонка" на основі нанокремнезему. 1 – біоактивна сполука (БАС), 2 – полімер.

Для виготовлення композиції №1 в барабан кульового млина завантажили 26 г нанокремнезему А-300. Додали водний розчин левофлоксацину (0,02 г в 5 мл води). Провели механообробку протягом 15 хв. Додали розчин хітозану (1,46 г в 5 мл води). Провели механообробку протягом 15 хв. Додали розчин нітрату срібла (0,24 г в 3 мл води.). Провели механообробку протягом 60 хв. Додали розчин хлорофіліпту в кукурудзяній олії (0,24 г в 11,4 г). Провели механообробку протягом 30 хв. Одержаний зразок у вигляді порошку вивантажили і висушили на повітрі протягом 2 годин. Композиція №2. Процес аналогічний. Відмінність у вмісті левофлоксацину – 0,04 г та олії кукурудзи - 11,42 г на 26,0 г сорбенту. Композиція №3. Процес аналогічний. Відмінність у вмісті левофлоксацину – 0,20 г та олії кукурудзи - 11,42 г на 26,0 г сорбенту.

Виготовлені сорбенти зберігали в герметично закритій тарі (упаковці) з непрозорого матеріалу в сухому, захищеному від попадання прямого сонячного світла, місці.

Повний склад одержаних композицій наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 - Абсолютний (г) і відносний (% мас.) склад одержаних композицій

Склад	Композиція 1		Композиція 2		Композиція 3	
	г	%	г	%	г	%
Нанокремнезем	26,0	66,05	26,0	66,0	26,0	65,7
Левофлоксацин	0,02	0,05	0,04	0,1	0,2	0,5
Хлорофіліпт	0,24	0,60	0,24	0,60	0,24	0,60
Олія кукурудзи	11,40	29,0	11,42	29,0	11,42	28,9
Нітрат срібла	0,24	0,60	0,24	0,60	0,24	0,60
Хітозан	1,46	3,7	1,46	3,7	1,46	3,7
Всього	39,36	100	39,40	100	39,56	100

Композиції з сульфаметоксазолом виготовляли за аналогічною технологією. Вміст препарату становив 5,0 мас. %, 10,0 мас.% та 15,0 мас. %. Повний склад одержаних композицій наведено у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 - Абсолютний (г) і відносний (% мас.) склад одержаних композицій

Склад	Композиція 1		Композиція 2		Композиція 3	
	г	%	г	%	г	%
Нанокремнезем	24,0	61,1	22,1	56,1	20,28	51,2
Сульфаметоксазол	1,97	5,0	3,94	10,0	5,94	15,0
Хлорофіліпт	0,24	0,60	0,24	0,60	0,24	0,60
Олія кукурудзи	11,40	29,0	11,42	29,0	11,45	28,9
Нітрат срібла	0,24	0,60	0,24	0,60	0,24	0,60
Хітозан	1,46	3,7	1,46	3,7	1,47	3,7
Всього	39,31	100	39,40	100	39,62	100

2.2 Експериментальні дослідження

2.2.1 Методи мікробіологічного дослідження в умовах «*in vitro*»

Вилучення та ідентифікація мікроорганізмів. Дослідження етіології основних збудників інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіками проводилося на базі бактеріологічного відділу клініко-діагностичної лабораторії КЗОЗ «ХМКЛ швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» (свідоцтво про атестацію № 01-0137/2017). Було проаналізовано чутливість 237 штамів мікроорганізмів, виділених від 209 хворих опікового відділення за період з 2007 по 2016 рр. Для дослідження використовували кров та відокремлюване з опікових ран. Матеріал висівали по 0,1 мл на відповідні диференційно-діагностичні середовища для виділення чистих культур (жовтково-сольовий агар, м'ясо-пептонний бульон, м'ясо-пептонний агар, кров'яний агар, середовище Х'ю-Лейфсона, середовище Ендо), як зазначено у посібниках [227, 228]. Посіви культивували при температурі $(37\pm 0,5)$ °С упродовж 18 - 48 годин. Ідентифікували вилучені чисті культури мікроорганізмів за загальноприйнятими методами згідно з «Определителем бактерий Берджи» (1997) та «Bergey's Manual of Systematic Bacteriology» (2009) [229, 230].

Приготування поживних середовищ здійснювалось згідно з ГОСТом 10.444. 1 – 84 (СТСЭВ 3833 – 82) «Приготовление растворов, реактивов, красок, индикаторов и питательных сред, применяемых в микробиологическом анализе». Контроль якості поживних середовищ проводили відповідно до чинних вимог за Інформаційним листом МОЗ України № 05.4.1/1670 «Бактеріологічний контроль поживних середовищ», (Київ, 2000).

Приготування суспензій мікроорганізмів. Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводили за допомогою електронного приладу для визначення каламутності бактеріальної суспензії Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) згідно з

інформаційним листом [231]. З поверхні агарових середовищ стерильним фізіологічним розчином змивали тест-культури та доводили до необхідної, для проведення дослідів, кількості одиниць оптичного стандарту щільності за McFarland. Число живих мікроорганізмів (КУО) визначали методом серійних розведень із послідовним висівом на відповідні поживні середовища.

Визначення чутливості штамів бактерій до протимікробних препаратів диско-дифузійним методом. Для визначення антибіотикочутливості клінічних штамів *P. aeruginosa* та *S. aureus*, виділених від хворих з опіками різного ступеня тяжкості, застосовували диско-дифузійний метод (ДДМ) Bauer-Kirbi на середовищі Мюллера–Хінтона (виробництва Hi Media, India). Були використані набори комерційних дисків з 12 антибактеріальними препаратами, які містили у своєму складі цефоперазону сульбактаму 50 мкг, лінезоліду, амікацину, цефтріаксону, ванкоміцину по 30 мкг, лінкоміцину, тігацилу по 15 мкг, гентаміцину, меропенему, іміпенему по 10 мкг, ципрофлоксацину, левофлоксацину по 5мкг (виробництва ТОВ «Аспект», м. Київ).

Суспензії з агарових або бульйонних культур доводили до оптичного стандарту щільності 0,5 одиниць за McFarland, розводили у 10 разів фізіологічним розчином і наносили на поверхню агару. Інокулянт рівномірно розподіляли по поверхні середовища, надлишок видаляли пастерівською піпеткою та підсушували при кімнатній температурі 10-15 хвилин. На поверхню засіяного агару пінцетом розкладали диски з антибіотиками (не більше 6 дисків на чашку). Чашки інкубували за аеробних умов при температурі ($35\pm 0,5$) °C упродовж 18-24 годин. Облік результатів проводили шляхом виміру зон затримки росту мікроорганізмів навколо дисків, включаючи діаметр самого диска [232, 233].

Визначення антибактеріальної активності біонанокompatитів. Бактеріостатичні властивості препаратів-зразків щодо музейних типових штамів *S. aureus* ATCC 29213 та *P. aeruginosa* ATCC 27853, отриманих із філії Музею патогенних мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології та

імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», визначали методом дворазового розведення у рідкому поживному середовищі. У дослідженні використовували рідке середовище NB (Nutrient broth, Himedia, India), яке розливали у пробірки по 0,50 мл [232, 233, 234, 235].

У якості початкового розведення використовували суміші, які одержували шляхом розчинення 1,00 г кожної композиції, що містили відповідно (маса/об'єм та/або об'єм/об'єм у залежності від консистенції інгредієнту) 0,05 %, 0,10 % та 0,50 % левофлоксацину та 5,00 %, 10,00 %, 15,00 % сульфометаксазолу в 5,00 мл дистильованої води. Таким чином отримували суспензії сполук із концентрацією 200 000 мг/л, що відповідало 100,0 мг/л, 200,0 мг/л, 1000,0 мг/л відносно антибіотика левофлоксацину та 10 000,0 мг/л, 2 0000,0 мг/л та 30 000,0 мг/л відносно сульфаметоксазолу.

Розведення готували безпосередньо у пробірках, які використовувались для посіву бактеріальних культур. У кожному ряду були контрольні пробірки: контроль середовища та контроль культури мікроорганізмів. Одночасно із розведенням суміші готували бактеріальні культури для посіву. Для цього проводили змив із добових агарових культур *S. aureus* 29213 та *P. aeruginosa* 27853 фізіологічним розчином та розводили згідно оптичного стандарту мутності до 10^9 мікробних тіл у 1мл. Суспензію бактерій розводили стерильним фізіологічним розчином у 100 разів та по 0,10 мл вносили у кожен пробірку з 0,50 мл поживного середовища NB (Nutrient broth, Himedia, India). Потім посіви розміщували у термостаті при $(35 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Результати вивчали через 18-20 годин. Реєстрували наявність росту (каламутність) чи затримку росту культури у середовищі за рахунок бактеріостатичної дії суміші. За діючу дозу приймали ту найменшу концентрацію досліджуваної суміші, яка затримувала ріст бактеріальної культури. Бактерицидну активність визначали за наявності росту після пересіву на щільне поживне середовище NA (Nutrient agar, Himedia, India) у чашках Петрі. Чашки інкубували протягом 24 годин. При пересіві із контрольних пробірок через добу спостерігався ріст відповідної тест-

культури, також швидко з'являвся ріст при посіві з пробірок, які містили не бактерицидні концентрації досліджуваної суміші. Якщо при посіві із пробірок росту не спостерігалось, це давало підставу вважати, що дані пробірки містять бактерицидну концентрацію суміші по відношенню до бактерій.

Визначення антибактеріальної активності комбінованих протимікробних сумішей стосовно клінічних ізолятів *S. aureus* (n=40) та *P. aeruginosa* (n=20) здійснювали методом послідовних розведень у щільному поживному середовищі згідно методичних рекомендацій [232, 234]. Одночасно проводили тестування і відповідних референсних штамів *S. aureus* ATCC 29213 та *P. aeruginosa* ATCC 27853, а також контроль росту мікроорганізмів на чашках без антибактеріальних препаратів та контроль чистоти культури шляхом висіву зразків інокулюму на неселективні поживні середовища.

Принцип методу полягав у посіві досліджуваних мікроорганізмів на чашки Петрі з агаром, що містив послідовні подвійні розведення антибіотиків. Концентрація левофлоксацину в складі біонанокмпозиту в чашках Петрі була в діапазоні від 20,00 мг/л до 0,04 мг/л. Концентрація сульфаметоксазолу в складі біонанокмпозиту в чашках Петрі складала від 3000,0 мг/л до 5,0 мг/л.

Для приготування чашок Петрі з агаром, що містив розведення досліджуваних препаратів, змішували живильне середовище NA (Nutrient agar, Himedia, India) та розчин антибактеріального препарату (АБП) безпосередньо в чашці Петрі. Використовували стандартні пластикові чашки діаметром 90мм. До 2,0 мл розчину АБП додавали 18,0 мл розігрітого до 50 °С рідкого агару. Чашки попередньо маркували із зазначенням препарату та його концентрації. Дуже ретельно перемішували агар до того, як він починав застигати для рівномірного розподілу АБП по всій товщині живильного середовища. Перемішування проводилося на горизонтальній поверхні послідовно плавними різноспрямованими круговими рухами чашки.

Після приготування чашок агар залишали до повного застигання. Паралельно з чашками Петрі, що містили розчини антибіотиків, для контролю росту готували чашки Петрі без антибіотиків. Чашки залишали при кімнатній температурі для застигання і підсушування на 10 - 12 год.

Кінцева посівна доза досліджуваного мікроорганізму на поверхні живильного середовища згідно методичних рекомендацій повинна дорівнювати 10^4 КУО/мл. Оскільки використовували стандартну бактеріологічну петлю діаметром 3,0 мм, яка переносить 1 - 2 мкл рідини, то концентрація мікроорганізмів у вихідній суспензії дорівнювала 10^7 КУО/мл. Таку концентрацію отримували при розведенні стандартної мікробної суспензії, що відповідає стандарту 0,5 за МакФарландом, в 10 разів. Отриману суспензію інокулювали на поверхню агару протягом 15 хв. після приготування, при цьому утворювалася пляма діаметром 5 – 8 мм.

Для контролю якості приготування суспензій періодично проводили підрахунок фактичних колонієутворюючих одиниць шляхом висіву зразка приготованого інокулюму на неселективні поживні середовища. Після інокуляції чашки залишали при кімнатній температурі для підсихання, далі перевертали та інкубували при температурі $(35 \pm 0,5)$ °C протягом 18 - 24 год.

Облік результатів проводили, розмістивши чашку на темну поверхню. За мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) вважали концентрацію, яка викликала повну інгібіцію видимого росту. Для диференціювання ніжного росту від нальоту, що залишився після інокулята, у ряді випадків використовували збільшення за допомогою лупи. Появу єдиної колонії на чашці з концентрацією на одне розведення вище, ніж явна МІК, не враховували [232].

Кожне тестування штамів супроводжували внутрішнім контролем якості дослідження з використанням референтних штамів *S. aureus* ATCC 29213 та *P. aeruginosa* ATCC 27853.

2.2.2 Спосіб моделювання ранової опікової інфекції у лабораторних тварин

Для здійснення поставленої мети було проведено експеримент на 108-ми мишах-самцях 6-ти місячного віку, лінії NMRI, вагою 17-23 г. Тварини утримувались в умовах експериментальної біологічної клініки ХНМУ. Протягом 14 діб тварини знаходились на карантині (згідно санітарних правил «Структура та утримання експериментальних біологічних клінік», Наказ МОЗ України № 755 від 12.08.1997) з подальшим дотриманням стандартного водно-харчового раціону при вільному доступі до води та їжі та урахуванням норм утримання (доповнення від 04.12.1997 р. до Наказу МОЗ України № 163 від 10.03.1996 р. «Про добові норми годування лабораторних тварин та продуцентів»).

Для вивчення специфічної дії досліджуваних біонанокмпозитів використовувалася контактна модель термічного опіку в модифікації В.В. Мінухіна зі співавт. і експериментальна модель синьогнійної опікової інфекції, викликаної клінічним штамом *P. aeruginosa* [236, 237]. Під місцевою інфільтраційною анестезією 0,5 % розчином новокаїну лабораторним тваринам на попередньо депільовану поверхню спини контактно впливали пристроєм для моделювання опікової хвороби. Температура контактної пластини, діаметром 25мм, у момент зіткнення з поголеною шкірою сягала 93 °С, експозиція впливу дорівнювала 8 секунд. Внаслідок цього отримували опікову рану III-Б ступеня, що було підтверджено патологоанатомічними дослідженнями шкіри та підлягаючих кісткових м'язів. Усім експериментальним тваринам наносили опік, який дорівнював близько 10 % загальної поверхні тіла, що розраховувалася за формулою Мес-Рубнера та складала у середньому $87 \pm 1,76 \text{ мм}^2$ [238, 239].

Безпосередньо після нанесення термічної травми, тваринам нашкірно інюкулювали 1,0 мл добової агарової культури клінічного полірезистентного штаму *P. aeruginosa*, отриманого від хворого з опіками, у дозі

$1,5 \times 10^8$ КУО/мл, що відповідала LD_{50} відпрацьованої для зовнішнього застосування. На 2-гу добу, під опіковий струп, вводили 0,1 мл мікробної суспензії, що містила аналогічну дозу синьогнійної палички. На 3-ій день, під місцевою інфільтраційною анестезією 0,5 % розчином новокаїну, опіковий струп видаляли та починали лікування.

Усі експериментальні тварини були розподілені на 6 груп (n=18): 1 група - інтактні тварини, 2 – контрольна (тварини, які не отримували лікування); 3 – дослідна (тварини, яких місцево лікували монсорбентом на основі високодисперсного кремнезему); 4 – дослідна (тварини, яким на рану наносили розроблений аплікаційний сорбент з 0,1 % левофлоксацину та іншими компонентами); 5 – дослідна (тварини, які місцево отримували розроблений аплікаційний сорбент з 15,0 % сульфаметоксазолу та іншими компонентами); 6 – контрольна (тварини, яким на поверхню рани наносили контрольний препарат - мазь з 1,0 % сульфадіазину срібла). Об'єктивність результатів дослідження досягали однаковими для всіх тварин умовами їх утримання та лікування, а також єдиною методикою оцінки отриманих результатів. Дослідні сорбенти та препарат-основу наносили шаром 3-5 мм, референтний препарат – 0,5 г. Нанесення на рану дослідних аплікаційних сорбентів і контрольного препарату здійснювали протягом 21-єї доби [240, 241]. Обробка ран перекисом водню, видалення гнійних мас, нанесення препаратів та перев'язка проводилися щодня. Взяття матеріалу з поверхні рани здійснювали за допомогою стерильних тампонів на 3-тю, 7-му, 14-ту і 21-шу добу лікування після туалету рани і перед нанесенням лікарських засобів. Для оцінки стану ранової поверхні вивчали терміни очищення рани від гнійно - некротичних мас, час появи грануляцій та повної епітелізації поверхні рани. Експериментальних тварин виводили з експерименту на 7-му, 14-ту і 21-шу добу від початку лікування шляхом миттєвої декапітації. Досліди були відтворені тричі.

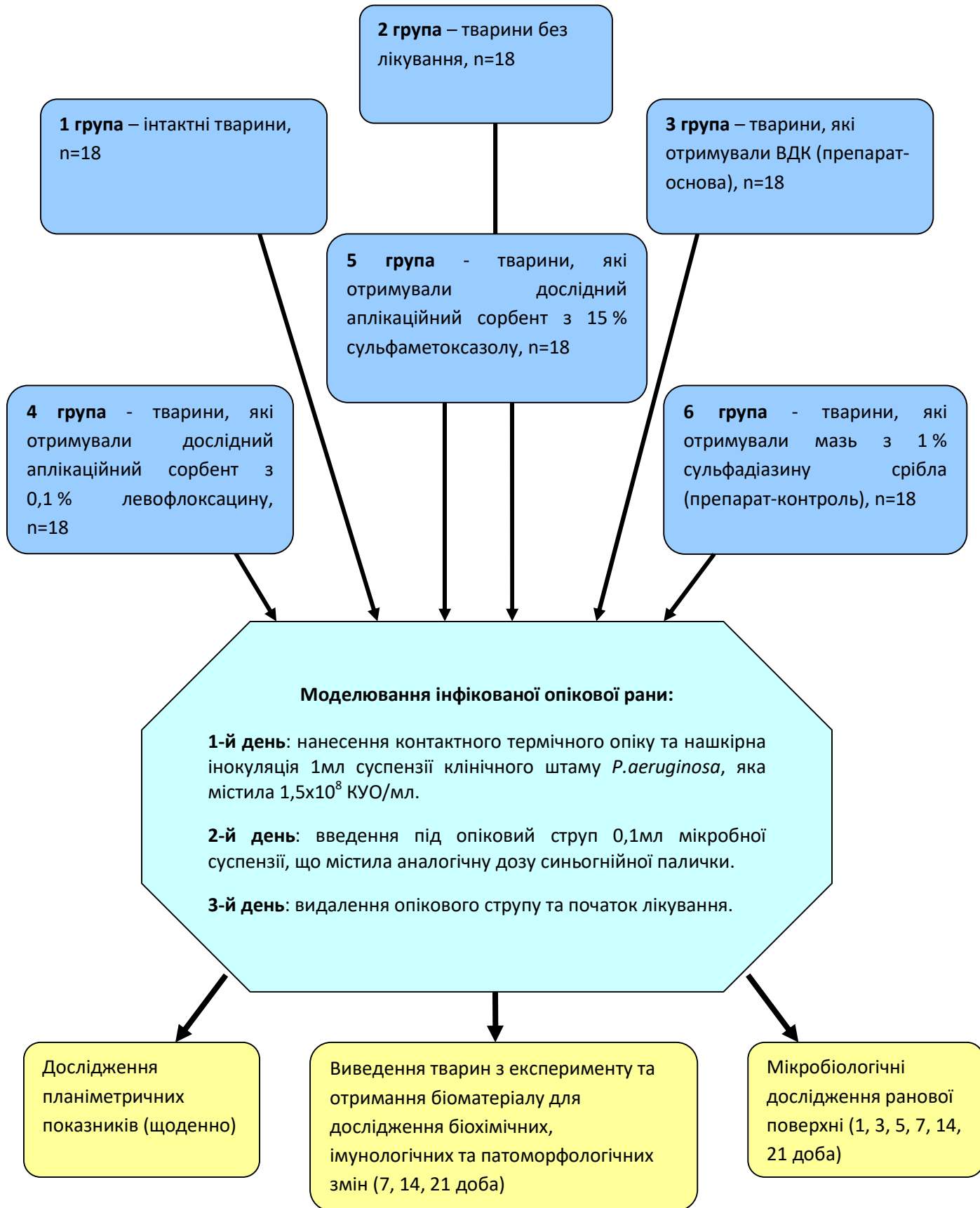


Рисунок 2.5 - Дизайн проведених експериментальних досліджень

2.3 Бактеріологічне дослідження ранового вмісту

Метод визначення якісного складу мікрофлори рани. Якісний склад мікрофлори рани визначали згідно з методичними рекомендаціями по експериментальному (доклінічному) вивченню лікарських препаратів для місцевого лікування гнійних ран [233]. Посів досліджуваного матеріалу виконували на щільні поживні середовища (МПА з глюкозою, кров'яний агар, середовище Ендо, середовище Х'ю-Лейфсона) і м'ясо-пептонний бульйон. Посіви інкубували в термостаті при температурі $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ протягом 18-24 годин. При отриманні монокультури вивчали її морфологію, тинкторіальні властивості та наявність пігментації.

Метод визначення кількісного складу мікрофлори рани. Кількісне визначення мікробів в 1 мл здійснювали за методикою Ліндслея [242, 243]. Простерилізованою петлею забирали вміст інфікованої опікової рани і відразу ж наносили на чашку Петрі дві лінії по 25 мм. Першу лінію проводили однією стороною петлі, другу - іншою, на першому секторі. Процес проведення ліній контролювали лінійкою. Після нанесення ліній здійснювали їх розштриховування легкими рухами бактеріологічної петлі в межах першого сектору. Потім, знову простерилізованою петлею, забирали матеріал із першого сектора і проводили петлею одну лінію довжиною 25 мм в другому секторі та робили її розштриховування в межах другого сектору. Аналогічним чином здійснювали пересіви з другого сектора на третій. Чашки Петрі з матеріалом інкубували в термостаті 12-24 години. Після цього робили підрахунок колоній, що вирости наступним чином: 1) при кількості колоній 1-10 в I секторі результат дорівнював 10^3 КУО/мл 2) при кількості колоній 10-100 в I секторі результат дорівнював 10^4 КУО/мл; 3) при кількості колоній 100-1000 в I секторі результат дорівнював 10^5 КУО/мл; 4) при кількості колоній 1-10 в II секторі результат дорівнював 10^6 КУО/мл; 5) при кількості колоній 10-100 в II секторі результат дорівнював 10^7 КУО/мл; 6) при

кількості колоній 1-10 в III секторі результат дорівнював 10^8 КУО/мл; 7) при кількості колоній 10-100 в III секторі результат дорівнював 10^9 КУО/мл.

2.4 Визначення біохімічних показників

Визначення С-реактивного білку в сироватці крові проводили за реакцією аглютинації з антитілами до С-реактивного білку, які адсорбовані на нейтральних частинках латексу (латекс-тест). При змішуванні анти-СРБ латексу з сироваткою крові, що містить СРБ в концентрації, яка перевищує 6 мг/л, у результаті реакції між антитілами до СРБ і СРБ розвивається і візуально реєструється аглютинація латексних частинок, що свідчить про позитивну реакцію проби. Кількісне визначення СРБ, виражене в г/л, проводили шляхом багатократних послідовних розведень сироватки крові і повторенням реакції аглютинації відповідно до Інструкції використання діагностикуму латексного для виявлення С-реактивного білка в сироватці крові «СРБ – латекс-тест» виробництва НВЛ «Гранум», (Україна).

Визначення концентрації гаптоглобіну в сироватці крові проводили за реакцією з риванолом із застосуванням набору реактивів для визначення вмісту гаптоглобіну виробництва ПрАТ «Реагент» (м. Дніпро, Україна). Метод полягає у визначенні залишку гемоглобіну (Hb), що не осаджується із сироватки при дії на неї риванолу — реактиву, який відбірно преципітує комплекс гаптоглобін (Hp) — гемоглобін (Hb). Оптичну щільність зразків вимірювали на спектрофотометрі «PV 1251B» при довжині хвилі 540 нм. Вміст гаптоглобіну, виражений в мг/л, розраховували за формулою:

$$C_2 = \frac{E_k - (E_d - E_x)}{E_k} \quad (2.1)$$

C_2 – концентрація гаптоглобіну в досліджуваному зразку, мг/л;

E_k – оптична щільність калібрувальної проби, одиниці екстинкції;

E_d - оптична щільність дослідної проби, одиниці екстинкції;

E_x - оптична щільність холостої проби, одиниці екстинкції.

Визначення концентрації церулоплазміну в сироватці крові проводили за методом Равіна з застосуванням набору реактивів виробництва ПрАТ «Реагент» (м. Дніпро, Україна). При додаванні п-фенілендіаміну до церулоплазміну відбувається ферментативна реакція окислення, що інактивується фторидом натрію. Оптичну щільність зразків вимірювали на спектрофотометрі «PV 1251В» при довжині хвилі 540 нм. Вміст церулоплазміну, виражений в мг/л, розраховували за формулою

$$C_{\text{ц}} = (E_{\text{д}} - E_{\text{х}}) \cdot 875 \quad (2.2)$$

$C_{\text{ц}}$ - вміст церулоплазміну в досліджуваному зразку, мг/л;

$E_{\text{д}}$ - оптична щільність дослідної проби, одиниць екстинкції;

$E_{\text{х}}$ - оптична щільність холостої проби, одиниць екстинкції;

875 - коефіцієнт перерахунку «одиниці екстинкції» в «мг/л».

Визначення сіромукоїду проводили турбідиметричним методом з застосуванням набору реактивів виробництва ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна), який ґрунтується на осадженні білків сироватки крові розчином хлорної кислоти (НСІ) з наступним виділенням сіромукоїду із фільтрату за допомогою фосфорновольфрамової кислоти. Концентрацію сіромукоїду, виражену в од. опт. щільності визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 630 нм на біохімічному аналізаторі «STAT FAX » (США).

Визначення вмісту ТБК-активних речовин (малонового діальдегіду) проводили спектрофотометричним методом, принцип якого полягає в тому, що при високій температурі в кислому середовищі малоновий діальдегід (МДА) реагує з 2-тіобарбітуратовою кислотою з утворенням забарвленого триметинового комплексу. Концентрацію МДА, виражену в мкмоль/л, визначали на спектрофотометрі «PV 1251В» при довжині хвилі 540 нм [244].

. Для проведення розрахунків використовували формулу

$$C_{(\text{МДА})} = \frac{A_{\text{оп}} \cdot 10^6 \cdot 3(\text{мл}),}{1,56 \cdot 10^5} \quad (2.3)$$

$C_{(\text{МДА})}$ – концентрація МДА в досліджуваному зразку, мкмоль/л;

A_{opt} – оптична щільність зразку;

10^6 – коефіцієнт перерахунку «моль/л» в «мкмоль/л»;

3- об'єм водної фази;

$1,56 \times 10^5$ – коефіцієнт молярної екстинції триметинового комплексу МДА з 2-ТБК.

Визначення загальної антиоксидантної активності сироватки крові проводили спектрофотометричним методом, вимірюючи ступінь пригнічення утворення продуктів перекисного окислення ліпідів (ТБК-активних продуктів) в жовткових ліпопротеїдах при додаванні сироватки крові експериментальних тварин. Суспензію жовткових ліпопротеїдів (ЖЛП) отримували шляхом гомогенізації жовтка курячого яйця в рівному обсязі фосфатного буферу (40 мМ KH_2PO_4 , 105 мМ KCl , $\text{pH}=7,45$). Отриману суспензію перед використанням розводили в 25 разів тим же буфером. Перекисне окислення ліпідів у всіх пробах індукували додаванням 1,0 мл 25 мМ розчину $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, який готували перед використанням [244].

Дослідження були виконані в Центральній науково-дослідній лабораторії (ЦНДЛ) ХНМУ при консультуванні доцента кафедри біологічної хімії Горбач Т.В.

2.5 Визначення імунологічних показників

Визначення концентрації цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-4 у сироватці крові тварин проводили методом імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів виробництва ТОВ «Вектор-Бест-Україна» (м. Київ, Україна), дотримуючись доданих до набору інструкцій. Оптичну щільність зразків вимірювали на імуноферментному аналізаторі «STAT FAX» (США). Концентрацію ІЛ-1 β та ІЛ-4 виражали в пг/мл.

Визначення концентрації С3-компоненту комплементу проводили імунотурбідиметричним методом з використанням наборів реагентів виробництва ОАО «Витал Девелопмент Корпорейшн» (г. Санкт-Петербург,

РФ), дотримуючись доданих до набору інструкцій. Визначення С3-компоненту компліменту ґрунтується на взаємодії білка зі специфічними антитілами з утворенням імунних комплексів, преципітація яких призводить до збільшення мутності розчину пропорційно концентрації С3 компоненту комплементу у зразку. Концентрацію С3-компоненту комплементу, виражену в г/л, визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм на біохімічному аналізаторі «STAT FAX 303» (США).

Дослідження були виконані в Центральній науково-дослідній лабораторії (ЦНДЛ) ХНМУ при консультуванні доцента кафедри біологічної хімії Горбач Т.В.

2.6 Планіметричний метод

Планіметрію ранової поверхні проводили з урахуванням загальної площі дефекту в мм². Оцінка швидкості загоєння ранового дефекту проводилася з використанням таких показників, як середня швидкість зменшення ранової поверхні в мм² за добу та зменшення площі рани у відсотках за добу за допомогою теста Попової Л.М., який ґрунтується на вимірюванні площі рани в динаміці. На рану накладали стерильний лист целофану, на який маркером наносили контури рани. Потім целофан з отриманим контуром клали на міліметровий папір і визначали площу рани, підраховуючи кількість квадратних міліметрів всередині контуру.

2.7 Метод гістологічного дослідження

Матеріалом для дослідження слугували фрагменти шкірної рани, печінки, селезінки та регіонарних лімфовузлів, які були отримані після виведення тварин з експерименту. Матеріал фіксували в 10 % водному розчині нейтрального формаліну і після спиртової проводки піддавали парафіновій проводці. Готували серійні зрізи товщиною $4-5 \times 10^{-6}$ м. Оглядові

препарати були забарвлені гематоксиліном і еозином та використовувались для оцінки стану досліджуваних тканин, морфометричного дослідження та мікрофотографування.

Гістологічні методики виконані за прописами, які викладені в інструкціях з гістологічної техніки та гістохімії [245-247]. З метою об'єктивізації отриманих даних при проведенні порівняльної характеристики в досліджуваних групах було використано кількісний метод оцінки відсоткового співвідношення коркової та мізкової речовини в селезінці та у регіонарних лімфовузлах.

Гістологічні дослідження і мікрофотографування проводили під світловим мікроскопом «OLYMPUS BX-41» при сумарному збільшенні в 100 і 200 разів. Морфологічні дослідження виконані в ЦНДЛ ХНМУ при консультуванні доцента кафедри патологічної анатомії Горголь Н.І.

2.8 Статистична обробка отриманих результатів досліджень

Отриманні результати дослідження обробляли за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2003, «BioStat LE», Medcalc. Статистичну обробку здійснювали методами варіаційної статистики. Розраховували середнє значення та помилку середнього значення ($M \pm m$). Для оцінювання відмінностей показників застосовували при нормальному розподілі - параметричний t-критерій Стьюдента, при відхиленні від нормального розподілу - непараметричні критерії U Мана-Уїтні, нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро-Уїлка. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ [248, 249].

Наукові результати розділу опубліковано в роботах [237, 240, 241].

РОЗДІЛ 3

ЕТИОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ТА ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ ОСНОВНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ОПІКАМИ

Проблема лікування інфікованих опікових ран є актуальною проблемою медицини, хірургії та комбустіології. Це пов'язано зі збільшенням числа техногенних катастроф, терористичних викликів, стихійних лих та іншими обставинами [2, 4, 5, 24 - 26, 29]. При термічному пошкодженні мікробне забруднення опікових ран слід вважати неминучим фактом, що пояснюється порушенням цілісності шкірного бар'єру, погіршенням трофологічного статусу внаслідок гіперметаболізму, імуносупресією тощо [250]. Приєднання інфекції суттєво ускладнює перебіг опікової хвороби, і саме тому лікування інфікованих опікових ран є однією з ключових проблем комбустіології [251, 252]. За даними дослідників опікова рана представляє основну небезпеку в плані можливості розвитку генералізованого інфекційного процесу, тому від вирішення питань профілактики і лікування інфікованих опікових ран, у значній мірі, буде залежати процес одужання постраждалих [42 - 48].

Значна роль у профілактиці та лікуванні інфекції у хворих з опіками відводиться антибактеріальним препаратам системного та місцевого застосування. За даними світової літератури, місцеве використання антимікробних агентів дозволяє знизити ризик виникнення інвазивного сепсису та зменшити летальність у хворих з опіками [253 - 257]. Саме інфекційні ускладнення, викликані полірезистентними патогенами, є основною причиною смерті постраждалих в період опікової септикотоксемії [254].

Тому все більш актуальним стає вивчення регіонального і локального бактеріологічного профілю та антибіотикочутливості основних збудників, які спричиняють інфекційні ускладнення у хворих з опіками [253, 258-265].

Дослідження етіології основних збудників інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіками проводилося на базі бактеріологічного відділу клініко-діагностичної лабораторії КЗОЗ «ХМКЛ швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова». Головним завданням цього етапу роботи було встановити спектр різновидів, питому вагу та антибіотикочутливість провідних збудників ранової опікової інфекції в сучасних умовах.

Методи досліджень, які застосовувалились для виділення, ідентифікації мікроорганізмів та визначення їх чутливості до протимікробних препаратів викладено в підрозділі 2.2.4.

За період з 2007 по 2016 рр. із locus morbi від 209 хворих опікового відділення було виділено 237 штамів, які належали до грампозитивних (57,0 %) і грамнегативних бактерій (35,5 %) та грибів роду *Candida* (7,5 %) (рис. 3.1).

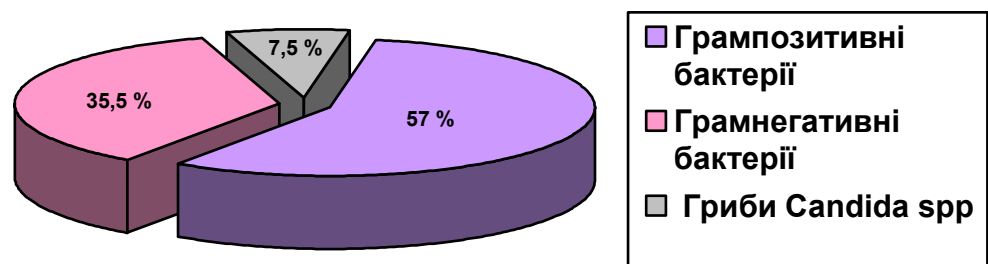


Рисунок 3.1 - Питома вага груп мікроорганізмів – збудників інфекційних ускладнень у хворих з опіками.

Як видно з рис. 3.1 грампозитивні бактерії достовірно частіше ($p \leq 0,05$) ставали причиною розвитку інфекційних ускладнень у хворих з опіками порівняно з грамнегативними бактеріями і грибами [262]. Наші дані співпадають із зарубіжними авторами, які також зазначають, що при дослідженні етіології опікової ранової інфекції відзначається перевага грампозитивної мікрофлори [72, 75]. Звісно, етіологічна значимість виділених культур залежить безпосередньо від терміну взяття матеріалу.

Отримані результати співпадають з даними багатьох дослідників, які також відзначають, що протягом першого тижня з рани частіше виділяється грампозитивна мікрофлора, а саме *S. aureus* та *S. epidermidis* (в 79,5 % – 90 % випадках), а з другого тижня превалює грамнегативна мікробіота, серед якої перше місце належить *P. aeruginosa* (33 % - 53,5 %) [72-76].

Видовий спектр ідентифікованих мікроорганізмів та частота їх виділення від тематичних хворих наведено у табл.3.1.

Таблиця 3.1 - Видовий спектр та частота виділення збудників гнійно-запальних ускладнень в опіковому відділенні

Вид мікроорганізмів	Абсолютне число виділених штамів	% від числа усіх виділених штамів
Грампозитивні бактерії		
<i>S.aureus</i>	104	44,0
<i>S.epidermidis</i>	31	13,0
Грамнегативні бактерії		
<i>P. aeruginosa</i>	40	16,9
<i>P.vulgaris</i>	16	6,8
<i>K. pneumoniae</i>	15	6,3
<i>E.coli</i>	13	5,5
Гриби		
<i>Candida spp.</i>	18	7,5
РАЗОМ	237	100

Як свідчать дані табл. 3.1 провідними збудниками ранової опікової інфекції є *S. aureus* (44,0 %) та *P. aeruginosa* (16,9 %). Підраховано, що всього від хворих опікового відділення за визначений проміжок часу було виділено 135 штамів грампозитивних бактерій, 84 штами грамнегативних бактерій та

18 штамів грибів роду *Candida* spp. В останні роки, за даними вітчизняних та зарубіжних авторів, у хворих з опіками зростає частота інфекційних ускладнень, викликаних грибами роду *Candida*, що може бути пов'язане з імуносупресивною дією, яку справляє інфікована термічна травма на макроорганізм та розвитком антибіотикорезистентності провідних збудників [71, 174].

У переважній більшості випадків ($p \leq 0,05$) умовно-патогенні мікроорганізми від хворих опікового відділення були ізольовані у монокультури (77,0 %), ніж у асоціаціях (23,0 %) (рис. 3.2).

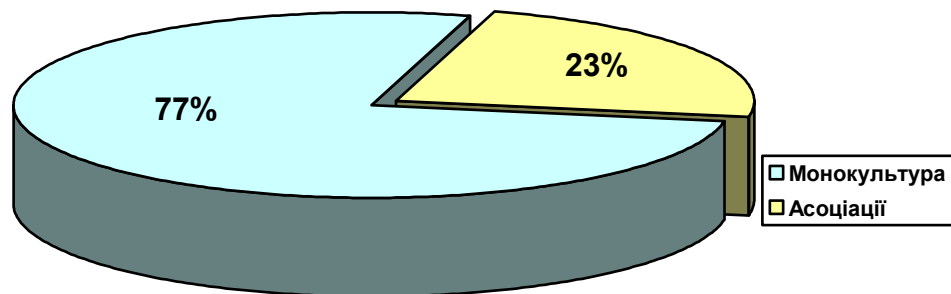


Рисунок 3.2 - Співвідношення мікроорганізмів – збудників інфекційних ускладнень, виділених монокультурою та в асоціаціях, у хворих з опіками

На наступному етапі було досліджено чутливість визначених основних видів збудників опікових інфекцій до антибактеріальних препаратів (табл. 3.2). Визначено, що клінічні ізоляти *S. aureus* демонстрували високу резистентність до цефтріаксону (75,0%) та карбапенемів (73,0-75,0%). При цьому спостерігалася висока чутливість до ванкомицину (95,2 %) та амікацину (70,2 %), до фторхінолонів, а саме до ципрофлоксацину (68,3 %) та левофлоксацину (61,5 %), чутливість була на середньому рівні. Не було виділено штамів резистентних до лінезоліду і тігацилу. Полірезистентними виявилися штами *P. aeruginosa*. Вони зберегли чутливість на достатньо високому рівні тільки до карбапенемів, а саме до меропенему (70 %) та іміпенему (90 %) [94, 263].

Таблиця 3.2 - Антибіотикочутливість *S. aureus* та *P. aeruginosa* як основних збудників опікової інфекції

Антибіотики	<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	Абс. ч.	%	Абс.ч	%
Лінкоміцин	52	50	-	-
Ванкоміцин	99	95,2	-	-
Амікацин	73	70,2	17	42,5
Гентаміцин	59	56,7	11	27,5
Ципрофлоксацин	71	68,3	13	32,5
Левовфлоксацин	64	61,5	12	30,0
Цефтріаксон	26	25,0	2	5,0
Цефоп.сульбактам	56	53,9	9	22,5
Меропенем	26	25	28	70,0
Іміпінем	28	26,9	36	90,0
Лінезолід	104	100	-	-
Тігацил	104	100	-	-

Примітки: «-» антибіотик не використовується для лікування інфекцій, викликаних даним збудником.

Отже, аналізуючи власні дані та літературні джерела, можна підсумувати, що велика роль у виникненні опікової інфекції належить *S. aureus*, але основною причиною високого рівня смертності від інфекції в даний час є полірезистентні організми, включаючи *P. aeruginosa*, які найчастіше викликають тяжкі інфекційні ускладнення після опіків [30]. Суттєве значення в прогнозуванні контамінації опікової рани *P. aeruginosa* має місце розташування рани на тілі хворого, її розміри і глибина ураження [38]. За даними британських та швейцарських вчених синьогнійна паличка

рідко виділяється з ран пацієнтів з термічною травмою протягом першої доби після опіку. Вона зазвичай "нашаровується" на рановий процес (суперінфекція або вторинна інфекція), викликаний грампозитивними коками, яких вона витісняє з рани [80, 83]. Паличка синьо-зеленого гною частіше і довше зберігається в рані, ніж інші умовно-патогенні мікроорганізми, які асоційовані з нею. До кінця третього тижня цей патоген висівається у 70 % хворих [72]. Зважаючи на це, стає необхідністю подальше прицільне вивчення властивостей даного мікроорганізму та пошук нових методів боротьби з ним [264].

Наші дані щодо визначення антибіотикочутливості провідних збудників інфекційних ускладнень у хворих з опіками співпадають з даними закордонних вчених, які також відзначають, що в опікових відділеннях 74-80 % виділених штамів палички синьо-зеленого гною стійкі до гентаміцину [9, 93]. Дані Техаського опікового центру також свідчать, що 79 % ізолятів *P. aeruginosa* стійкі до аміноглікозидів [86]. За даними Iraj Nikokar et. al. формування стійкості *P. aeruginosa* до карбапенемів відбувається за рахунок втрати одного з поринових білків (або зниження його експресії) внаслідок мутації [95]. Цей механізм більшою мірою характерний для резистентності до іміпенему, ніж меропенему, тимчасом як його транспорт може здійснюватися і через інші поринові білки. Відомо, що штами *P. aeruginosa* можуть мати одночасно декілька механізмів резистентності до β -лактамних антибіотиків. Ще донедавна вітчизняні вчені відзначали, що для лікування *Pseudomonas*-інфекції широко використовуються хінолони - офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, а найбільше клінічне значення мав ципрофлоксацин, який виявляв максимальну протипсевдомонадну активність [97]. Згідно отриманих нами даних, лише 30 % штамів синьогнійної палички, виділених від хворих опікового відділення, були чутливими до цієї групи препаратів. Швидке збільшення частки полірезистентних штамів викликає велику тривогу серед клініцистів, особливо в опікових відділеннях і клініках, оскільки наслідком даного

процесу є "виснаження" кількості резервних антибіотиків, ефективних щодо даного мікроорганізму.

Щодо антибіотикорезистентності *S. aureus*, за нашими даними 95 % виділених штамів стафілококів були чутливими до ванкоміцину. Щодо аміноглікозидів, чутливість до них проявили 50-70 % вилучених патогенів. Зростання чутливості стафілококів до антибіотиків цієї групи, на наш погляд, обумовлене обмеженням їх використання останнім часом. Стосовно групи фторхінолонів, то чутливість до них дорівнювала близько 60-70 %. Група карбапенемів виявилася найменш ефективною, чутливість ледь сягала 25-30 %, аналогічні цифри були отримані і при застосуванні цефтріаксону. Отже, результати мікробіологічних досліджень матеріалу із locus morbi, отриманого від 209 хворих з інфекційними ускладненнями опікових ран, дозволяють сформулювати такі узагальнюючі висновки щодо їх етіологічної структури та чутливості до антибіотиків провідних різновидів збудників.

Встановлено, що провідними збудниками ранової опікової інфекції залишаються *S. aureus* (44 %) та *P. aeruginosa* (16,9 %). Клінічні ізоляти стафілококів є високорезистентними до цефтріаксону та карбапенемів, чутливими до фторхінолонів та високочутливими до ванкоміцину. Клінічні штами синьо-гнійної палички характеризуються полірезистентністю, при збереженні чутливості на достатньо високому рівні тільки до карбапенемів [265]. Зазначене вище обґрунтовує доцільність вивчення ефективності протимікробної дії нових біонанокompatитів щодо референтних та клінічних штамів домінуючих видів збудників гнійно-запальних ускладнень опікових ран - *S. aureus* та *P. aeruginosa*.

Наукові результати розділу опубліковано в роботах [261 - 265].

РОЗДІЛ 4
АНТИМІКРОБНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗРАЗКІВ
БІОНАНОКОМПОЗИТІВ ЩОДО МУЗЕЙНИХ ТА КЛІНІЧНИХ
ШТАМІВ *S. AUREUS* ТА *P. AERUGINOSA*

Мінімізувати негативні наслідки системного застосування антибіотиків та знизити ризик селекції полірезистентних штамів при рановій опіковій інфекції можна за рахунок створення діючої концентрації лікарських речовин в осередку ураження. Саме тому при етіотропній терапії опікової ранової інфекції велика увага приділяється місцевим методам лікування, які передбачають використання препаратів, що чинять антимікробну, протизапальну, детоксикуючу та регенеруючу дії. У зв'язку з цим, актуальним завданням є пошук і експериментальне обґрунтування використання нових високоефективних засобів для місцевого лікування опікових ран та їхніх інфекційних ускладнень [248, 249].

В останні роки інтенсивного розвитку набув такий метод лікування ран як вільнеросорбція. Завдяки місцевому застосуванню сорбентів покращується видалення ексудату, мікроорганізмів та їхніх токсинів з рани [177, 178]. На наш погляд перспективною є розробка комплексного препарату у вигляді аплікаційного сорбенту, який був би здатним не тільки видаляти ексудат і рідину, а й мав би протимікробні властивості, тим самим додатково пригнічуючи процеси запалення та прискорюючи регенерацію ушкоджених тканин у рані.

Тому одне із завдань роботи полягало у дослідженні *in vitro* чутливості референтних і клінічних штамів основних видів збудників гнійно-септичних ускладнень опікових ран (*S. aureus* та *P. aeruginosa*) до серії зразків нових біонаноккомпозитів, що відрізнялись за якісним і кількісним вмістом левофлоксацину і сульфаметоксазолу (див. табл. 2.1 і 2.2).

Зразки біонаноккомпозитів були виготовлені у лабораторії модифікування поверхні оксидів Інституту хімії поверхні ім. О. О. Чуйка

НАН України способом механосорбційного модифікування, як викладено в підрозділі 2.1.

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) досліджуваних зразків біонанокompatитів проведено методом серійних розведень у бульйоні (див. підрозділ 2.1).

4.1 Антимікробна активність нанокompatитів із левофлорксацином щодо референс-штамів *P. aeruginosa* ATCC 27853 та *S. aureus* ATCC 29213

Леворфлорксацин - антибактеріальний препарат, що входить до групи фторхінолонів III покоління. Характерними рисами цієї групи препаратів є унікальний механізм антимікробної дії, надширокий спектр і потужна бактерицидна дія, наявність постантибіотичного ефекту, мала токсичність, висока біодоступність, гарне проникнення в тканини і клітини мікроорганізму, тривалий період напіввиведення і повільний розвиток резистентності мікроорганізмів. Мішенню дії фторхінолонів є бактеріальні топоізомерази - топоізомераза IV і ДНК-гіраза (топоізомераза II) - ферменти, які здійснюють суперспіралізацію просторової молекули ДНК на різних етапах її реплікації. Фторхінолони інгібують топоізомеразу IV і ДНКгірази бактерій, що призводить до порушення біосинтезу ДНК і РНК і незворотного порушення синтезу білка в мікробній клітині. В результаті дії фторхінолонів знижуються агресивні властивості бактерій, пригнічується індукція екзотоксинів, екзоферментів, підвищується чутливість мікроорганізмів до фагоцитозу. Варто зазначити, що препарати мають здатність діяти на мікроорганізми в період росту і спокою [62].

Леворфлорксацин відрізняється підвищеною спорідненістю до топоізомерази грамполозитивних бактерій. Всі фторхінолони стійкі до дії β -лактамаз грамнегативних і грамполозитивних бактерій. Є відомості, що фторхінолони мають імуномоделюючу дію та підвищують фагоцитарну активність нейтрофілів.

Результати визначення МІК та МБК досліджених препаратів біонанокompatитів із левофлорсаціном стосовно референс-штамів *S. aureus* АТСС 29213 та *P. aeruginosa* АТСС 27853 представлено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 - Протимікробна активність біонанокompatитів з левофлорсаціном стосовно референтних штамів *S. aureus* АТСС 29213 та *P. aeruginosa* АТСС 27853

№ ком позиції	Референс-штами мікроорганізмів	МІК (мг/л)	МБК (мг/л)
		перерахунок на левофлорсацін	перерахунок на левофлорсацін
1*	<i>S. aureus</i> АТСС 29213	0,42±0,03	1,7±0,14
	<i>P. aeruginosa</i> АТСС 27853	1,7±0,14	3,41±0,29
2*	<i>S. aureus</i> АТСС 29213	0,42±0,03	1,7±0,14
	<i>P. aeruginosa</i> АТСС 27853	1,7±0,14	3,41±0,29
3*	<i>S. aureus</i> АТСС 29213	0,5±0,025	2,1±0,15
	<i>P. aeruginosa</i> АТСС 27853	2,1±0,15	4,2±0,3

Примітки: «*» - вміст левофлорсаціну в композиції № 1- 0,05 %; № 2 – 0,10 %; № 3 - 0,50 %.

При відтворенні експериментів для вивчення рівня протимікробної активності нових біонанокompatитів відносно референтних штамів *S. aureus* АТСС 29213 та *P. aeruginosa* АТСС 27853 було використано три варіанти композицій, які містили (маса/об'єм та/або об'єм/об'єм у залежності від консистенції інгредієнту) 0,05 мас.%, 0,10 мас.% та 0,50 мас.%

левофлоксацину. Результати експериментальних досліджень показали, що стосовно референс-штамів стафілокока та палички синьо-зеленого гною композиції №1 та №2 проявили більш виражену антибактеріальну дію, ніж - №3 (табл. 4.1). Щодо штаму *S. aureus* ATCC 29213 МІК композицій №1 та №2 була в чотири рази нижчою за відповідний показник для *P. aeruginosa* ATCC 27853, а МБК цих зразків була удвічі нижче порівняно з визначеним МБК для синьогнійної палички. Збільшення вмісту антибіотику левофлоксацину до 0,50 % (композиція №3) не призводило до підвищення антибактерійної активності, тому для подальших досліджень на тваринах було обрано композицію №2, яка містила 0,10 % левофлоксацину.

Різна чутливість грамнегативних і грампозитивних бактерій до досліджених протимікробних композицій можливо пов'язана з особливостями будови мікробної клітинної стінки або фізико-хімічними процесами, що відбуваються на поверхні високодисперсного нанокремнезему. Так чи інакше, це вимагає подальшого вивчення.

4.2 Антимікробна активність нанокompatитів із сульфаметоксазолом щодо референс-штамів *P. aeruginosa* ATCC 27853 та *S. aureus* ATCC 29213

Сульфаніламід є одним з найстаріших класів антибактеріальних препаратів. Вони є структурними аналогами пара-амінобензойної кислоти, тому діють як конкурентні інгібітори дигідропротероатсинтетази, необхідної для біосинтезу фолатів. У результаті чого порушується утворення дигідропротероєвої кислоти - проміжного продукту синтезу фолієвої кислоти, яка є субстратом для синтезу нуклеїнових кислот бактерій. Сульфаніламід практично не відрізняються один від одного за спектром активності. Основна відмінність між ними полягає у фармакокінетичних властивостях, з яких найбільш істотними є періоди напіввиведення.

На сучасному ринку медичних препаратів представлена мазь з сульфадіазином срібла, яка успішно використовується при ранових інфекціях, опіках, трофічних виразках тощо. У своєму складі вона містить сульфадіазин, який згідно класифікації сульфаніламідних препаратів належить до однієї групи з сульфаметоксазолом (група середньої тривалості дії ($T_{1/2}=10-24$ год.)), який було обрано нами для виготовлення і випробовування серії нових біонанокompatитів [266]. Недоліком мазевого препарату є недоцільність застосування його при гнійних та опікових ранах з рясною ексудацією. На нашу думку, створення аплікаційного сорбенту зі схожим складом та можливістю застосування при ранових ураженнях зі значним відокремлюваним детритом обґрунтовує актуальність та перспективність цього напрямку досліджень.

Тому в наступній серії власних експериментів *in vitro* було вивчено антибактеріальні властивості біонанокompatитів з сульфометаксазолом. Дослідженню підлягало 3 зразки композицій, які містили 5,0 %, 10,0 % і 15,0 % сульфометаксазолу та незмінну концентрацію інших компонентів (хітозан, нітрат срібла, хлорофіліпт, олія кукурудзи) (див. табл. 2.2). Препаратом-основою став вискодисперсний нанокремнезем – сорбент, відомий своїми унікальними фізико-хімічними та медико-біологічними властивостями. Результати визначення МІК і МБК досліджених біонанокompatитів відносно референс-штамів *S.aureus* АТСС 29213 та *P.aeruginosa* АТСС 27853 наведено у таблиці 4.2.

Референс-штам *P. aeruginosa* АТСС 27853 проявив більш високу чутливість до експериментальних зразків біонанокompatитів, ніж *S. aureus* АТСС 29213 ($p \leq 0,05$). Значення МІК та МБК композицій з сульфаметоксазолом щодо синьогнійної палички були вдвічі нижчими порівняно з відповідними показниками для референт-штаму стафілококу. Суміш з 15,0 % вмістом сульфаметоксазолу виявилася більш ефективною за два інші зразки: МІК та МБК щодо *S. aureus* АТСС 29213 дорівнювали

(534,5±65,5) мг/л та (1068,5±131,5) мг/л відповідно, а стосовно *P. aeruginosa* ATCC 27853 відповідно (267,0±33,0) мг/л та (534,5±65,5) мг/л ($p \leq 0,05$).

Таблиця 4.2 - Протимікробна активність нанокompatитів з сульфаметоксазолом стосовно референтних штамів *S. aureus* ATCC 29213 та *P. aeruginosa* ATCC 27853

№ ком позиції	Референс-штами мікроорганізмів	МІК (мг/л)	МБК (мг/л)
		перерахунок на сульфаметоксазол	перерахунок на сульфаметоксазол
1*	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	662,5±37,5	1325,0±75,0
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	331,0±19,0	662,5±37,5
2*	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	662,5±37,5	1325,0±75,0
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	331,0±19,0	662,5±37,5
3*	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	534,5±65,5	1068,5±131,5
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	267,0±33,0	534,5±65,5

Примітки: * - вміст сульфаметоксазолу в композиції №1 – 5,0 %; №2 – 10,0 %; №3 – 15,0 %.

4.3 Антибактеріальна активність біонанокompatитів з левофлоксацином та сульфаметоксазолом щодо клінічних штамів *P. aeruginosa* та *S. aureus*

Зазвичай мікробіота опікової рани, особливо в ранні терміни після травми, представлена грамполозитивними мікроорганізмами, переважно

S. aureus. Під час перебування хворого в опіковому стаціонарі відбувається зміна збудників гнійного запалення, а також приєднання супутньої мікрофлори. Синьогнійна паличка виходить на перший план спочатку в комбінації зі стафілококом, та поступово повністю заміщує його. Вищезгадані патогени виділяються у 70 – 80 % хворих та викликають у переважної більшості уражених сепсис [43, 45, 51]. Фактори патогенності та високий ступінь вірулентності цих мікроорганізмів зумовлюють тривалий і важкий перебіг гнійного процесу в опіковій рані, а розвиток полірезистентності до антибіотиків викликає додаткові ускладнення в процесі лікування [60, 77, 80].

Тому це обумовило необхідність виконання чергового завдання роботи, яке полягало у вивченні чутливості клінічних штамів *S. aureus* та *P. aeruginosa*, вилучених із інфікованих опікових ран до найбільш перспективних зразків біонаноккомпозитів. На основі результатів попередніх експериментів для нових були обрані композиції з 0,10 % левофлораксацином та 15,00 % сульфаметоксазолу. Антибактеріальну дію відібраних біонаноккомпозитів вивчали на клінічних ізолятах *S. aureus* (n=40) та *P. aeruginosa* (n=20), отриманих від пацієнтів опікового відділення КЗОЗ «ХМКЛ швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова». При цьому попередньо, диско-дифузійним методом (ДДМ), визначили антибіотикочутливість вилучених штамів, що відображено у таблиці 4.3.

Як слідує з наведених даних, клінічні ізоляти *S. aureus* демонстрували високу резистентність до пеніциліну (70 %). Проте викликає стурбованість той факт, що як до ванкоміцину, так і до ципрофлоксацину проявили стійкість по 20 % штамів відповідно. Не було виділено штамів стафілококів, резистентних до оксациліну, левофлораксацину, гентаміцину та цефепіму.

Полірезистентними виявилися госпітальні штами синьо-гнійної палички. До ципрофлоксацину та левофлораксацину резистентними були 80,0 % та 70,0 % виділених штамів відповідно. До таких антибіотиків, як

гентаміцин, цефтазідім, цефепім та меропенем стійкість виявлена у 50,0 % виділених патогенів цього виду. Усі клінічні штами синьогнійної палички виявились не чутливими до імпенему. Можливо, це пов'язано з широким використанням даного препарату в останні роки при лікуванні *Pseudomonas*-інфекції.

Таблиця 4.3 - Антибіотикочутливість клінічних штамів *S. aureus* та *P.aeruginosa*, вилучених від пацієнтів опікового відділення за 2016-2017 рр.

Антибіотики, вміст у диску (мкг)	<i>S. aureus</i> , n = 40						<i>P. aeruginosa</i> , n=20					
	S		M		R		S		M		R	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бензил пеніцилін, 6	12	30,0	-	-	28	70,0	-	-	-	-	-	-
Оксацилін, 1	40	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Еритроміцин, 15	2	5,0	36	90,0	2	5,0	-	-	-	-	-	-
Левофлоксацин, 5	40	100	-	-	-	-	6	30,0	-	-	14	70,0
Ципрофлоксацин, 5	32	80,0	-	-	8	20,0	4	20,0	-	-	16	80,0
Ванкоміцин, 30	32	80,0	-	-	8	20,0	-	-	-	-	-	-
Гентаміцин, 10	40	100	-	-	-	-	8	40,0	2	10,0	10	50,0
Амікацин, 30	28	70,0	8	20,0	4	10,0	10	50,0	2	10,0	8	40,0
Цефтазідім, 30	36	90,0	2	5,0	2	5,0	10	50,0	-	-	10	50,0
Цефепім, 30	40	100	-	-	-	-	10	50,0	-	-	10	50,0
Меропенем, 10	28	70,0	8	20,0	4	10,0	6	30,0	4	20,0	10	50,0
Імпенем, 10	32	80,0	6	15,0	2	5,0	-	-	-	-	20	100

Примітки: S - чутливі; M –помірно-чутливі, R - стійкі.

Визначення МІК дослідних біонаноконкомпозитів стосовно клінічних ізолятів *P. aeruginosa* та *S. aureus* виконано методом серійних розведень в агарі (див. підрозділ 2.2.1). Концентрація левофлораксацину (у складі біонаноконкомпозиту) в чашках Петрі була в діапазоні від 20,0 до 0,04 мг/л (рис.4.1).

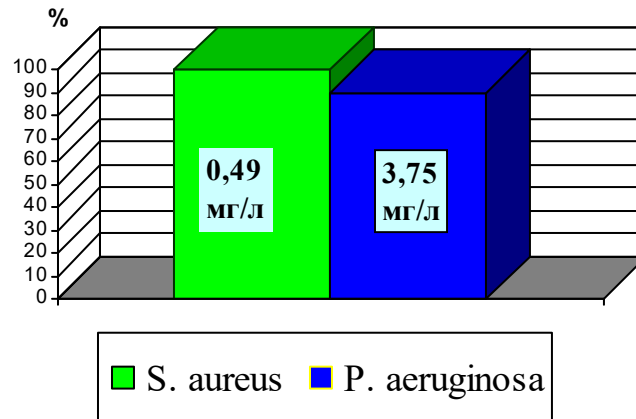


Рис. 4.1 Чутливість клінічних ізолятів *S. aureus* та *P. aeruginosa* до дослідного сорбенту із 0,10 % левофлораксацину (МІК).

Усі клінічні штами стафілококів виявилися чутливими до наведених концентрацій антибіотику, а МІК біонаноконкомпозиту із 0,10 % левофлораксацину дорівнювала $(0,49 \pm 0,16)$ мг/л. Стосовно *P. aeruginosa* варто зазначити, що 18 штамів (90,0 %) були чутливими до апробованих в експериментах розведень зразку біонаноконкомпозиту, а його МІК становила $(3,75 \pm 1,25)$ мг/л, тоді як лише у 2-х штамів (10,0 %) виявили до нього резистентність. Відмінність концентрацій левофлораксацину, які інгібують ріст референтних та клінічних штамів, не значуща ($p > 0,05$).

При дослідженні композиції, яка містила 15,0 % сульфаметоксазолу, концентрація останнього (у складі біонаноконкомпозиту) в чашках Петрі варіювала від 3000,0 до 5,0 мг/л. За результатами експерименту 28 штамів (70,0 %) стафілококів виявилися не чутливими до наведених концентрацій (рис. 4.2). Щодо їх інших 12-ти (30,0 %) ізолятів, МІК становила $(537,5 \pm 212,5)$ мг/л з відсутністю достовірної різниці з відповідним показником для референтних штамів ($p > 0,05$). Стосовно клінічних ізолятів

P. aeruginosa варто зауважити, що 13 штамів (65,0 %) виявилися чутливими і МІК склала (1125,0±375,0) мг/л, що достовірно вище значень МІК, які були отримані при дослідженні референтних штамів ($p \leq 0,05$).

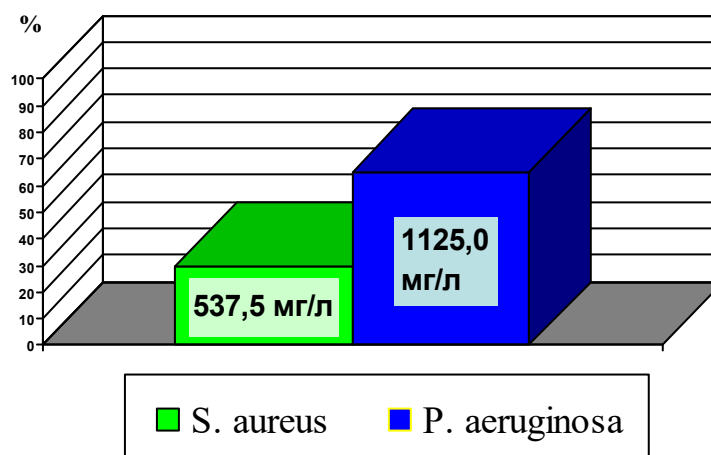


Рисунок - 4.2 Чутливість клінічних ізолятів *S. aureus* та *P. aeruginosa* до дослідного сорбенту з 15,0 % сульфаметоксазолу (МІК).

Узагальнюючи результати власних досліджень антибактерійної активності нових біонанокмпозитів щодо референсних та клінічних штамів *S. aureus* та *P. aeruginosa*, можна зробити наступні висновки: 100 % клінічних штамів стафілококів, отриманих від хворих з опіками, були чутливими до левофлоксацину (при дослідженні ДДМ) та проявили високу чутливість до досліджуваних протимікробних композицій з цим антибіотиком. Щодо синьогнійної палички, то чутливість до левофлоксацину (при використанні ДДМ) проявили лише 30,0 % клінічних штамів, тоді як при використанні нанокмпозиту з цим антибіотиком, чутливими до суміші були вже 90,0 % клінічних ізолятів. Стосовно досліджуваних композицій з сульфаметоксазолом, було доведено їхній слабкий антибактеріальний ефект щодо клінічних штамів стафілококів. 70 % останніх були не чутливими до наведених концентрацій. Навпроти, 65 % клінічних ізолятів *P. aeruginosa* виявилися чутливими до нанокмпозитів із сульфаметоксазолом, тому можуть розглядатися як перспективні для лікування синьогнійної опікової інфекції в умовах стаціонару.

Наразі актуальним завданням є розширення кола інгредієнтів, які використовуються спільно з ВДК, наприклад нових антимікробних субстанцій - антисептиків та антибіотиків, а також речовин, які підсилюють їх дію. За даними Чуйко О.О. та ін., діоксид кремнію не володіє виборчою сорбцією по відношенню до різних видів мікроорганізмів, але знижує стійкість ранової мікрофлори до антибактеріальних препаратів, що, ймовірно, обумовлено впливом на фактори резистентності мікроорганізмів, такі як R – плазміди. Підвищення чутливості ранової мікрофлори в присутності ВДК було відзначено щодо еритроміцину (з 40 до 100 %), стрептоміцину і гентаміцину (з 60 до 100%), тетрацикліну та левоміцетину (з 40 до 67 %) [15]. Застосування методів еферентної терапії в клінічній практиці є ефективним чинником, який сприяє покращенню результатів лікування та скорочує терміни перебування хворих в стаціонарі.

Підсумовуючи вищенаведене, можна відзначити, що проблема резистентності мікроорганізмів та пошуку нових лікарських засобів продовжує залишатися актуальною. Не зважаючи на досить широкий вибір препаратів для місцевого лікування ранової опікової інфекції, процес пошуку триває. Підхід, заснований на наданні сорбентам специфічних корисних властивостей шляхом іммобілізації на їх поверхні різних лігандів і лікарських субстанцій, є перспективним. Це дозволяє знижувати або усувати негативний вплив цих речовин на організм. Із використанням такого підходу досить швидко, на основі вже існуючих препаратів, можуть бути отримані профілактичні та лікувальні комплексні засоби з регульованою фармакокінетикою та підвищеною терапевтичною ефективністю. Розробка нового комплексного препарату для аплікаційної сорбції, який би впливав на різні ланки ранового, зокрема опікового, процесу та мав би властивості протимікробного засобу, сорбенту та репаранту є першорядним завданням.

Наукові результати розділу опубліковано в роботах [19, 187, 197, 203].

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ БІОНАНОКОМПОЗИТІВ АПЛІКАЦІЙНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ НА МОДЕЛІ ОПІКОВОЇ РАНИ, ІНФІКОВАНОЇ *P. AERUGINOSA*, У ТВАРИН

Добре відомо, що колонізація мікроорганізмами опікової ранової поверхні відбувається відразу після впливу пошкоджуючого фактору та надалі перешкоджає загоєнню епідермальних і субдермальних опіків. Це, в свою чергу, веде до поглиблення опікових ран, а також є джерелом генералізації інфекції [41]. Ендогенна й екзогенна інтоксикація, яка виникає при глибоких або великих опікових ураженнях, обумовлює значні порушення водно-сольового обміну в організмі та призводить до порушення функції органів і систем у цілому, а це суттєво пригнічує внутрішньоклітинні регенераторні процеси [60, 154, 157]. Саме тому, одним з пріоритетних напрямків медицини в лікуванні ранових інфекцій є сорбційна терапія, зокрема аплікаційна сорбція або вульнеросорбція [178, 180, 182]. За даними з літературних джерел, місцеве використання сорбентів дозволяє істотно поліпшити результати лікування гнійних ран, опіків і трофічних виразок. Поглинання ранового вмісту сприяє нормалізації біологічних реакцій всього організму, зменшує запальний набряк м'яких тканин, покращує мікроциркуляцію, знижує кількість мікроорганізмів у рані в середньому в 10^2 - 10^3 разів в порівнянні з традиційними перев'язувальними матеріалами [15].

В основу цього розділу наукової роботи покладено порівняльне дослідження рівня бактеріального забруднення опікової рани, динаміки ранового процесу, морфологічних змін паренхіматозних та імунокомпетентних органів, а також змін біохімічних та імунологічних показників в експерименті на тваринах в динаміці.

Для подальших досліджень були використані експериментальні зразки аплікаційних сорбентів на основі високодисперсного нанокремнезему, які

містили у своєму складі 0,1 % левофлораксацину та 15,0 % сульфаметоксазолу відповідно, в комбінації з хлорофіліптом, нітратом срібла, хітозаном та олією кукурудзи. Препаратом порівняння була мазь з 1 % сульфадіазину срібла, яку обрали як найбільш застосовуваний препарат для лікування хворих з опіковими ураженнями.

Нами було вивчено антибактеріальну та ранозагоювальну дію аплікаційних сорбентів оригінального складу на моделі інфекційно-ускладненої опікової рани у мишей. Також вивчено їх вплив на біохімічні параметри та деякі показники гуморальної імунної відповіді. Проведені патоморфологічні дослідження шкірної рани та органів ретикулоендотеліальної системи. Дослідження проведено на 108 мишах-самцях 6-ти місячного віку, лінії NMRI, масою 17-23 грамів. Для експериментів була використана модель контактного термічного опіку в модифікації В. В. Мінухіна і співавт. [236] та модель інфікованої опікової рани (див. підрозділ 2.2.2.) [237]. Дослідження відтворювалися тричі.

5.1 Бактеріальна контамінація ран у експериментальних тварин

Взяття матеріалу з поверхні рани для оцінки мікробного забруднення здійснювали за допомогою стерильних тампонів на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту і 21-шу добу лікування після туалету рани та перед нанесенням лікарських засобів. Посів досліджуваного матеріалу виконували на щільні поживні середовища (МПА з глюкозою, кров'яний агар, середовище Ендо, середовище Х'ю-Лейфсона) і м'ясо-пептонний бульйон. Кількісне визначення мікробів в 1 мл ранового відокремлюваного здійснювали як викладено в підрозділі 2.3. Після нанесення опіків та інфікування ран у всіх піддослідних тварин, окрім інтактної групи, місцево спостерігалися ознаки запалення, у тому числі набряку. Помірно були виражені симптоми інтоксикації, такі як адинамія, спрага, гіпо- або анорексія. Відомо, що одним із чинників, який уповільнює процеси відновлення шкіри, є бактеріальне забруднення рани. За

даними з літературних джерел відомо, що критична кількість мікробів, яка обумовлює розвиток ранового процесу, становить $\geq 10^5$ мікробних тіл у 1 г ранової тканини. Саме тому дуже важливо зменшити мікробну забрудненість інфікованих ран нижче критичного рівня якомога раніше і місцеве лікування відіграє дуже важливу роль у цьому. При використанні оригінального аплікаційного сорбенту з 0,1 % левофлораксацину вдалося подолати критичний рівень мікробного забруднення рани вже на третю добу лікування (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 - Динаміка інфікованості клінічним штамом *P. aeruginosa* модельних опікових ран за умов застосування різних засобів аплікаційної терапії

Групи тварин / спосіб аплікаційної терапії тварин (0,5 г)	Доба, КУО/мл					
	0	1	3	7	14	21
Інфікований опік без лікування	$(2,37 \pm 0,27) \times 10^7$	$(2,54 \pm 0,33) \times 10^8$	$(2,16 \pm 0,2) \times 10^8$	$(3,34 \pm 0,4) \times 10^8$	$(2,41 \pm 0,27) \times 10^6$	$(1,8 \pm 0,32) \times 10^4$
Лікування сорбентом моно	$(2,44 \pm 0,34) \times 10^7$	$(2,6 \pm 0,27) \times 10^{7**}$	$(2,6 \pm 0,4) \times 10^{6**}$	$(1,8 \pm 0,21) \times 10^{4**}$	$(1,18 \pm 0,4) \times 10^{2**}$	*
Лікування сорбентом з 0,1 % левофлораксацину	$(2,28 \pm 0,15) \times 10^7$	$(2,3 \pm 0,3) \times 10^{5**}$	$(2,13 \pm 0,4) \times 10^{3**}$	$(1,38 \pm 0,2) \times 10^{2**}$	*	*
Лікування сорбентом з 15,0 % сульфаметоксазолу	$(2,54 \pm 0,54) \times 10^7$	$(2,7 \pm 0,4) \times 10^{6**}$	$(2,41 \pm 0,4) \times 10^{5**}$	$(1,41 \pm 0,4) \times 10^{3**}$	*	*
Лікування маззю з 1,0 % сульфадіазину срібла	$(2,42 \pm 0,24) \times 10^7$	$(2,6 \pm 0,3) \times 10^{6**}$	$(2,27 \pm 0,4) \times 10^{4**}$	$(1,47 \pm 0,14) \times 10^{3**}$	*	*

Примітки: * - *P. aeruginosa* з рани не висівалась; ** – відмінність показника у групі піддослідних тварин порівняно з відповідним показником у групі без лікування

Кількість мікроорганізмів, які були виділені з рани у тварин цієї групи, складала $(2,13 \pm 0,4) \times 10^3$ КУО/мл, що виявилось достовірно нижчим порівняно з величиною цього показника, визначеного в інших групах тварин ($p < 0,001$). Варто відмітити, що у групі з аплікацією препарату-контролю рівень контамінації у цей термін дорівнював $(2,27 \pm 0,4) \times 10^4$ КУО/мл. При застосуванні сорбенту з 15,0 % сульфаметоксазолу подолати критичний рівень мікробного осемінення вдалося тільки на 7-му добу, як і при використанні монсорбенту. У нелікованих тварин зберігалася висока контамінація рани синьогнійною паличкою протягом всього періоду спостереження.

5.2 Імунологічні та біохімічні показники у тварин з експериментальною опіковою *Pseudomonas*-інфекцією

Відомо, що цитокінам належить ключова роль в регуляції процесів загоєння ран, саме вони координують усі послідовні етапи розвитку запалення та імунної відповіді. Важливо, що посилення продукції медіаторів запалення є необхідним на його початкових стадіях, однак у випадку якщо їх активація зберігається протягом всього періоду захворювання, виникають патологічні реакції. Хронічний процес запалення лежить в основі розвитку фіброзу тканин, затримки епітелізації та неспроможності загоєння ран.

Динаміка концентрації прозапального цитокіну інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) на різних етапах дослідження в сироватці крові експериментальних тварин представлена в таблиці 5.2.

На 7-у добу експерименту рівень ІЛ-1 β був підвищеним в усіх групах відносно інтактних тварин, однак його максимальну концентрацію виявили в контрольній групі без лікування. У групах тварин, лікованих аплікаційними сорбентами, рівень цього прозапального цитокіну був достовірно нижчим за контроль.

На 14-у добу спостерігали зниження ІЛ-1 β в усіх групах тварин, однак найінтенсивніше зменшувалась його концентрація в 4-й групі на 66 % відносно 7-ї доби, де був застосований сорбент із 0,1 % левофлораксацину. До 21-го дня в 4-й та 5-й групах тварин рівень ІЛ-1 β був удвічі нижчим, ніж в контрольній групі.

Таблиця 5.2 - Концентрація інтерлейкіну-1 β у сироватці крові досліджених груп тварин у різні терміни перебігу і лікування опікової *Pseudomonas*-інфекції

№ п/п	Групи тварин, n=18	Концентрація інтерлейкіну-1 β , пг/мл		
		7-а доба	14-а доба	21-а доба
1.	Інтактна	2,57 \pm 0,25		
2.	Контрольна (без лікування)	37,43 \pm 0,33*	25,06 \pm 0,75*	10,87 \pm 0,72*
3.	Лікована монсорбентом	29,09 \pm 0,75***	20,09 \pm 0,94***	9,03 \pm 0,15***
4.	Лікована сорбентом з 0,1 % із левофлораксацину	31,19 \pm 0,82***	10,56 \pm 0,61***	5,21 \pm 0,52***
5.	Лікована сорбентом із 15,0 % сульфаметоксазолу	30,98 \pm 0,72***	22,76 \pm 0,80***	5,81 \pm 0,27***
6.	Лікована маззю із 1,0 % сульфадіазину срібла (препарат-контроль)	31,29 \pm 1,05***	18,91 \pm 0,53***	7,41 \pm 0,48***

Примітка: ($p \leq 0,05$) * - відмінності достовірні в порівнянні з інтактною групою; ** - відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою.

Отже, застосування аплікаційного сорбентів з левофлораксацином та сульфаметоксазолом призводило до зниження синтезу інтерлейкіну-1 β , тим самим справляючи позитивну дію на процеси репаративної регенерації термічно травмованих тканин.

Щодо динаміки рівня багатофункціонального ІЛ-4 – цитокіну, якому властива в тому числі протизапальна дія, то на всіх етапах дослідження його рівень поступово зростав в усіх групах (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 - Концентрація інтерлейкіну-4 у сироватці крові досліджених груп тварин у різні терміни перебігу і лікування опікової *Pseudomonas*-інфекції

№ п/п	Групи тварин, n=18	Концентрація ІЛ-4, пг/мл		
		7-а доба	14-а доба	21-а доба
1.	Інтактна	8,52±1,02		
2.	Контрольна (без лікування)	11,49±0,56*	27,33±0,67*	36,1±0,67*
3.	Лікована монсорбентом	12,83±0,50***	24,20±0,69***	46,82±0,61***
4.	Лікована сорбентом із 0,1 % левофлораксацину	15,17±0,66***	36,22 ±0,66***	58,28±0,57***
5.	Лікована сорбентом із 15,0 % сульфаметоксазолу	15,95±0,54***	26,93±0,72*	41,81±1,36***
6.	Лікована мазю з 1,0 % сульфадіазину срібла (препарат-контроль)	14,08± 0,43***	32,28 ±0,64***	50,06±0,33***

Примітка: ($p \leq 0,05$) * - відмінності достовірні в порівнянні з інтактною групою; ** - відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою.

На 7-у добу максимальний рівень ІЛ-4 відмічали в 5-й групі, де застосували для лікування сорбент з сульфаметоксазолом. На такому ж рівні знаходилась концентрація ІЛ-4 у групі тварин, що лікували сорбентом із левофлораксацином. В інших групах відмічали менш виражений синтез

протизапального цитокіну, однак мінімальна його концентрація реєструвалась в контрольній групі. До 14-ї доби найвищим був даний показник у сироватці крові тварин 4-ї групи, і залишався максимальним відносно аналогічних показників у інших експериментальних груп до 21-ї доби. У цих же груп тварин також спостерігали поступове підвищення концентрації ІЛ-4, при цьому в контрольній групі (без лікування модельної опікової ранової інфекції) динаміка його синтезу була найбільш повільною.

Аналізуючи результати власних досліджень динаміки імунологічних показників запального процесу у тварин з термічною травмою, ускладненою синьогнійною інфекцією, можна зробити наступне заключення.

Розвиток термічного опіку супроводжується тривалим підвищенням прозапального цитокіну ІЛ-1 β . За даними Саєдгаліної О.Т., у тварин з термічною травмою без інфекційного ускладнення рівень ІЛ-1 β поступово зростає і сягає максимуму на 14-у добу дослідження, при цьому його концентрація перевищує референтні значення в середньому в 2,6 рази [266]. В нашому експерименті максимальне зростання цього прозапального цитокіну ІЛ-1 β спостерігали на 7-у добу, причому його рівень перевищував референтні значення в 15 разів. Таке стрімке посилення його синтезу можна пояснити дією інфекційного агенту – синьо-гнійної палички, оскільки ІЛ-1 β виділяється при антигенній стимуляції моноцитами крові, тканинними макрофагами та іншими клітинами, що приймають участь в імунній відповіді, спрямованій на елімінацію антигену.

За даними власних експериментів концентрація ІЛ-4 в контрольній групі тварин поступово зростала: на 7-у добу майже вдвічі, на 14-у добу – втричі перевищувала референтні значення [267]. До 14-ї доби у сироватці крові тварин з термічною травмою, ускладненою інфекційним процесом, нами відмічено збільшення рівня ІЛ-4 в чотири рази. Таке поступове зростання концентрації ІЛ-4 є наслідком посилення синтезу імуноглобулінів, необхідних для нейтралізації синьогнійної інфекції,

оскільки основним джерелом ІЛ-4 є Т-хелпери 2-го типу, що активують В-лімфоцити і сприяють розвитку гуморальної імунної відповіді.

У літературі свідчення щодо рівня ІЛ-4 при термічній травмі мають протиріччя, оскільки деякі автори вказують на те, що в ранні строки термічної травми концентрація ІЛ-4 зростає в декілька разів в порівнянні з контрольною групою тварин [267, 268]. Навпроти, інші автори не відмічали збільшення концентрації ІЛ-4 у сироватці крові хворих з термічною травмою на всіх строках спостереження [269 - 271].

С3-фрагмент - центральний компонент, що приймає участь як в класичному, так і альтернативному шляхах активації білків системи комплементу. Зниження рівня С3-фрагменту в крові може бути пов'язане з порушенням його синтезу або посиленням катаболізму, збільшення рівня С3 в сироватці характерне для гострого періоду інфекційного процесу, а в період реконвалесценції рівень С3 нормалізується.

На сьому добу експерименту в усіх групах відмічали достовірне підвищення концентрації С3-компоненту комплементу в порівнянні з інтактними тваринами (табл. 5.4). В контрольній групі тварин рівень С3-компоненту комплементу був максимальним ($p \leq 0,05$) порівняно з іншими групами на всіх етапах експерименту. До 14-ї доби вміст С3-компоненту комплементу в групах суттєво відрізнявся – в 5 групі його концентрація була достовірно вищою ($p \leq 0,05$), ніж у контрольної групи тварин, що також вказує на можливу здатність сорбенту з сульфаметоксазолом подовжувати термін запальних реакцій. В інших групах рівень С3-компоненту комплементу був нижчим за контрольні значення, однак мінімальна концентрація виявлена у 4-й групі, де застосували сорбент з левофлоксацином. Стрімке зниження концентрації С3-компоненту комплементу у сироватці крові найбільш ймовірно є результатом його витрачання на зв'язування з імунними комплексами, що утворилися в результаті взаємодії антигенних детермінант із імуноглобулінами, і свідчить про позитивну динаміку запальних реакцій. До 21-го дня вміст С3-

компоненту комплементу в усіх експериментальних групах тварин був достовірно нижчим, ніж у контрольній, однак максимальне його зниження відмічали в 4-й та 6-й групах, де застосували сорбент із 0,1 % левофлораксацину та мазь з 1,0 % сульфадіазину срібла відповідно.

Таблиця 5.4 - Концентрація С3-компоненту комплементу в сироватці крові досліджених груп тварин на різних етапах експерименту

№ п/п	Групи тварин, n=18	Концентрація С3-компоненту комплементу, г/л		
		7-а доба	14-а доба	21-а доба
1.	Інтактна	1,10±0,001		
2.	Контрольна (без лікування)	2,76±0,02*	1,64±0,02*	1,3±0,06*
3.	Лікована монсорбентом	2,57±0,01***	1,35±0,02***	0,99±0,02**
4.	Лікована сорбентом із 0,1 % левофлораксацину	2,70±0,05*	0,98±0,02***	0,85±0,02**
5.	Лікована сорбентом із 15,0 % сульфаметоксазолу	2,40±0,10***	1,88±0,02***	0,90±0,02**
6.	Лікована маззю з 1,0 % сульфадіазину срібла (препарат-контроль)	2,72±0,01*	1,20±0,01***	0,85±0,02**

Примітка: * - відмінності достовірні в порівнянні з інтактною групою; ** - відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою.

Відомо, що на початку розвитку запального процесу концентрація С-реактивного білку (СРБ) підвищується вже в перші 5-7 годин, і через добу його рівень може зростати в десятки разів. При сприятливому перебігу

запального процесу концентрація СРБ поступово зменшується і через 6-10 днів нормалізується.

Концентрація С-реактивного білку на 7-й день експерименту в різних групах знаходилась в інтервалі від $(12,41 \pm 0,09)$ г/л до $(14,51 \pm 0,10)$ г/л, що в 6-7 разів перевищувало даний показник в групі інтактних тварин (табл.5.5).

Таблиця 5.5 - Концентрація С-реактивного білку в сироватці крові досліджених груп тварин на різних етапах експерименту

№ п/п	Групи тварин, n=18	Концентрація СРБ, г/л		
		7-а доба	14-а доба	21-а доба
1.	Інтактна	$1,96 \pm 0,02$		
2.	Контрольна (без лікування)	$13,44 \pm 0,47^*$	$7,01 \pm 0,21^*$	$2,97 \pm 0,10^*$
3.	Лікована монсорбентом	$14,51 \pm 0,10^{***}$	$5,06 \pm 0,11^{***}$	$2,58 \pm 0,05^{***}$
4.	Лікована сорбентом із 0,1 % левофлораксацину	$14,05 \pm 0,11^{***}$	$2,21 \pm 0,22^{***}$	$1,46 \pm 0,16^{***}$
5.	Лікована сорбентом із 15,0 % сульфаметоксазолу	$13,08 \pm 0,14^*$	$2,59 \pm 0,19^{***}$	$2,96 \pm 0,10^*$
6.	Лікована маззю з 1,0 % сульфадіазину срібла	$12,41 \pm 0,09^{***}$	$4,43 \pm 0,13^{***}$	$2,45 \pm 0,12^{***}$

Примітка: ($p \leq 0,05$) * - відмінності достовірні в порівнянні з інтактною групою; ** - відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою.

Таке стрімке зростання С-реактивного білку в цей термін вказує на розвиток гострого запального процесу, який був максимально виражений в 3-й групі тварин, яких після опіку та інфікування лікували монсорбентом на основі ВДК, і на 7,9 % перевищував рівень СРБ у контрольній групі тварин без лікування. Також достовірно вищим ($p \leq 0,05$) за контрольний був рівень

СРБ в 4-й групі тварин, яким після опіку та інфікування на рану наносили аплікаційний сорбент на основі ВДК з іммобілізованою на його поверхні протимікробною сумішшю, що містила левофлоксацин.

Отже, у 3-й та в 4-й групах на 7-у добу експерименту реакції запалення були більш вираженими, ніж у інших експериментальних групах, що може вказувати на здатність застосованих препаратів посилювати реакції запалення в ранній період розвитку інфекційних ускладнень термічної травми. На 14-у добу концентрація СРБ в групах була достовірно знижена ($p \leq 0,05$) відносно попереднього показника та відносно контрольної групи тварин, яких не лікували після опіку та інфікування. В 3-й групі, де для лікування застосували монсорбент, його концентрація була нижчою на 27,8 % ($p \leq 0,05$). В 6-й групі тварин, яких лікували маззю з 1,0 % сульфадіазину срібла, рівень СРБ був ще нижчим і становив $(4,43 \pm 0,03)$ г/л, що на 36,8 % менше, ніж у контрольній групі ($p \leq 0,05$). Однак, в групах 4-и та 5-ть рівень цього білка гострої фази був найнижчим - в 3,1 та 2,7 разів відповідно відносно контрольної групи ($p \leq 0,05$). На 21-у добу концентрація СРБ достовірно зменшилась в усіх групах. Однак у 5-й групі тварин рівень СРБ був аналогічний показнику контрольної групи. На 17,5 % нижче ніж у контролі було значення вмісту СРБ у 3-й групі тварин, та на 17,5 % - у 6-й групі ($p \leq 0,05$). Однак мінімальну концентрацію СРБ у даний період дослідження відмічали в 4-й групі тварин – $(1,46 \pm 0,05)$ г/л, що вдвічі менше, ніж у контрольній групі ($p \leq 0,05$).

Оскільки окремі білки гострої фази є неспецифічними маркерами інфекційного патологічного процесу і можуть реагувати на неінфекційну патологію, доцільним є одночасне визначення сукупності декількох білків гострої фази в сироватці крові, зокрема, гаптоглобіну. На відміну від С-реактивного білку, концентрація гаптоглобіну починає зростати приблизно через добу від моменту розвитку запальних реакцій, однак не так стрімко, при цьому його концентрація може збільшитись максимум у 5 разів, а зниження і нормалізація його рівня в період реконвалесценції проходить

відносно швидше. При дослідженні вмісту гаптоглобіну в сироватці крові тварин з інфекційно-ускладненими термічними опіками шкіри виявлено різноспрямовані зміни цього показника залежно від терміну обстеження (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 - Концентрація гаптоглобіну в сироватці крові досліджених груп тварин на різних етапах експерименту

№ п/п	Групи тварин, n=18	Концентрація гаптоглобіну, мг/л		
		7-а доба	14-а доба	21-а доба
1.	Інтактна	0,75±0,17		
2.	Контрольна (без лікування)	1,96±0,11*	1,34±0,08*	0,76±0,05
3.	Лікована моносорбентом	1,6±0,08***	1,03±0,05***	0,72±0,07
4.	Лікована сорбентом із 0,1 % левофлоксацину	2,09±0,16*	0,47±0,04*/**	0,54±0,07***
5.	Лікована сорбентом із 15,0 % сульфаметоксазолу	2,34±0,09***	1,50±0,17*	0,78±0,08
6.	Лікована маззю з 1,0 % сульфадіазину срібла	2,05±0,05*	0,85±0,05**	0,68±0,06

Примітка: ($p \leq 0,05$); * - відмінності достовірні в порівнянні з інтактною групою; ** - відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою.

Через 7 діб від початку експерименту в контрольній групі тварин, яких не лікували, концентрація гаптоглобіну перевищувала вихідний рівень у 2,6 рази. До 14-ї доби рівень гаптоглобіну в цій групі знизився на 31,6 % відносно попереднього показника, а до 21-го дня експерименту нормалізувався і відповідав референтним значенням.

Використання монсорбенту для лікування тварин 3-ї групи викликало менш інтенсивний синтез цього білку в порівнянні з контрольною групою на всіх етапах дослідження.

У 4-ій групі, де в якості терапевтичного препарату застосували сорбент з левофлоксацином, на 7-у добу рівень гаптоглобіну на 6,6 % перевищував такий в контролі, однак на 14-у добу спостерігали його стрімке зниження в 4,4 рази порівняно з попереднім показником. До 21-ї доби відмічали незначне підвищення вмісту гаптоглобіну ($0,54 \pm 0,07$) мг/л порівняно з показником, отриманим на 14-у добу ($0,47 \pm 0,04$) мг/л, однак його значення залишалось мінімальним відносно інших груп порівняння ($p \leq 0,05$). Застосування сорбенту, що містив у своєму складі сульфаметоксазол, зумовлювало максимальний рівень гаптоглобіну в сироватці крові тварин 5-ї групи на 7-у добу експерименту. Через тиждень його вміст поступово знизився на 35,9 %, а до 21-го дня відповідав рівню значень в інтактній групі. В 6-й групі тварин спостерігали стрімке зниження гаптоглобіну з 7-ї до 14-ї доби на 58,4 %, а до 21-го дня концентрація цього білку була нижчою, ніж референтні значення в інтактній групі.

Одним із діагностично значимих маркерів запального процесу є визначення рівня сіромукоїду – сироваткового глікопротеїну, що входить до складу сполучної тканини, та у великій кількості потрапляє у кровоток при її пошкодженні, руйнуванні чи деградації. Сіромукоїд є реагентом гострої фази, синтез якого стимулюються гліколіпідами, що вивільнюються із макрофагів, активованих ІЛ-6, та справляє імуномодулюючу дію на різні етапи імунної відповіді при гострому запальному процесі.

У інтактних тварин концентрація сіромукоїду становила ($0,24 \pm 0,01$) Од/л (табл. 5.7). Опікова травма на тлі експериментальної інфекції зумовила зростання вмісту сіромукоїду на 7-у добу в усіх групах тварин, однак найбільш виражене його зростання виявили в групі тварин, яких лікували монсорбентом (3-я група). І хоча до 14-ї доби рівень сіромукоїду в 3-й групі поступово знизився на 25,0 %, а до 21-ї доби – на 47,5 % відносно його рівня

на 7-у добу, однак в даній групі він залишався найвищим до кінця експерименту і становив $(0,63 \pm 0,01)$ Од/л при $(0,39 \pm 0,01)$ Од/л у контрольній групі ($p \leq 0,05$).

Таблиця 5.7 - Концентрація сіромукоїду в сироватці крові досліджених груп тварин на різних етапах експерименту

№ п/п	Групи тварин, n=18	Концентрація сіромукоїду, Од/л		
		7-а доба	14-а доба	21-а доба
1.	Інтактна	0,24±0,01		
2.	Контрольна (без лікування)	0,91±0,01*	0,60±0,01*	0,39±0,01*
3.	Лікована монсорбентом	1,20±0,01***	0,90±0,01***	0,63±0,01***
4.	Лікована сорбентом із 0,1 % левофлораксацину	1,04±0,01***	0,29±0,01***	0,25±0,01**
5.	Лікована сорбентом із 15,0 % сульфаметоксазолу	0,92±0,01*	0,48±0,02***	0,34±0,01***
6.	Лікована маззю з 1,0 % сульфадіазину срібла	0,92±0,01*	0,51±0,01***	0,29±0,01***

Примітка: ($p \leq 0,05$) * - відмінності достовірні в порівнянні з інтактною групою; ** - відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою.

В 5-й та 6-й групах рівень сіромукоїду в сироватці крові тварин достовірно не відрізнявся від контрольної групи на 7-у добу експерименту, однак зниження концентрації сіромукоїдів у вказаних групах на 14-у добу було більш стрімким, ніж в контролі ($p \leq 0,05$). Мінімальний їх рівень на цьому етапі загоєння термічної травми відмічали в 4-й групі тварин, яких лікували сорбентом з левофлораксацином, і до 21-го дня дослідження лише в цій групі даний показник приходив до норми.

Відомо, що термічна травма супроводжується посиленням утворення активних форм кисню та різким зростанням активності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Первинні продукти ПОЛ є нестійкими речовинами, що швидко руйнуються з утворенням вторинних продуктів, серед яких найбільш характерних є малоновий диальдегід (МДА). Його визначення в сироватці крові є діагностично значимим в якості маркеру окислювального стресу (див. табл. 5.8).

Таблиця 5.8 - Концентрація МДА в крові досліджених груп тварин на різних етапах експерименту

№ п/п	Групи тварин, n=18	Концентрація МДА, мкмоль/л		
		7-а доба	14-а доба	21-а доба
1.	Інтактна	2,28±0,06		
2.	Контрольна (без лікування)	6,97±0,23*	4,59±0,1*	2,74±0,36
3.	Лікована моно сорбентом	6,30±0,07***	5,13±0,17***	2,40±0,07
4.	Лікована сорбентом із 0,1 % левофлоксацину	6,06±0,17***	1,16±0,1***	1,36±0,06
5.	Лікована сорбентом із 15,0 % сульфаметоксазолу	5,74±0,11***	4,58±0,12*	2,64±0,11
6.	Лікована маззю з 1,0 % сульфадіазину срібла	6,05±0,07***	3,26±0,06***	2,19±0,09

Примітка: ($p \leq 0,05$) * - відмінності достовірні в порівнянні з інтактною групою; ** - відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою.

У групі інтактних тварин концентрація МДА становила (2,28±0,06) мкмоль/л. На 7-у добу у тварин з термічною травмою, ускладненою експериментальною синьогнійною інфекцією, рівень МДА зріс втричі ($p \leq 0,05$). У тварин, яких лікували різними препаратами, концентрація МДА

в крові на 7-у добу також була підвищено, однак інтенсивність його утворення була достовірно нижчою, ніж в контрольній групі ($p \leq 0,05$). Максимальне зниження рівня МДА на 7-у добу відмічали в 5-й групі тварин, де для лікування застосували аплікаційний сорбент з сульфаметоксазолом. На 14-у добу інтенсивність утворення МДА знизилась на 34,0 % в контрольній групі, у 3-й – на 19,0 %, у 4-й – на 81,0 %, у 5-й – на 20,0 %, у 6-й – на 46,0 %. Найнижчим був даний показник у тварин в 4-й групі – $(1,16 \pm 0,1)$ мкмоль/л, що достовірно нижче ніж у інтактних та контрольних тварин ($p \leq 0,05$).

До 21-го дня експерименту у 6-й групі тварин рівень МДА статистично не відрізнявся від інтактних тварин, у той час як в контрольній групі даний показник у цей період був вищим порівняно з іншими групами, за виключенням тварин 5-ї групи, у якої значення показника інтенсивності ПОЛ статистично не відрізнялось від контрольної. Залишався мінімальним до 21-го дня рівень МДА в 4-й групі тварин. Отже, завдяки використанню експериментальних зразків аплікаційних сорбентів та мазі з 1,0 % сульфадіазину срібла процес нормалізації показників інтенсивності ПОЛ проходив активніше, ніж у групі тварин без лікування. Найкращий результат відмічали в 4-й групі тварин, які отримували розроблений аплікаційний сорбент з левофлорксацином. Це свідчить на користь комплексного використання антибіотику фторхінолонового ряду у складі аплікаційного сорбенту для лікування синьогнійної інфекції.

Надмірному утворенню активних форм кисню протистоїть система антиоксидантного захисту організму, що включає комплекс низько- та високомолекулярних сполук, які здатні нейтралізувати токсичну дію вільних радикалів. Однак, на тлі системного запального процесу, зумовленого термічною травмою, антиоксидантна активність може знижуватися. Показники загальної антиоксидантної активності (ЗАА) сироватки при експериментальній термічній травмі представлені в таблиці 5.9.

Загальна антиоксидантна активність сироватки крові на 7-у добу була знижена відносно інтактної групи в усіх тваринах з термічною травмою,

інфікованою *P. aeruginosa*. В контрольній групі на 7-у добу ЗАА була нижчою, ніж у інтактних тварин на 22,5 %, і залишалась мінімальною до 21-ї доби експерименту.

Таблиця 5.9 - Загальна антиоксидантна активність (ЗАА) сироватки крові досліджених груп тварин на різних етапах експерименту

№ п/п	Групи тварин, n=18	Рівень ЗАА, ммоль/л.		
		7 доба	14 доба	21 доба
1.	Інтактна	1,6±0,2		
2.	Контрольна (без лікування)	1,24±0,2	1,25±0,1*	1,21±0,1*
3.	Лікована монсорбентом	1,32±0,1	1,35±0,1	1,27±0,1*
4.	Лікована сорбентом із 0,1 % левофлораксацину	1,44±0,1	1,58±0,1**	2,3±0,6**
5.	Лікована сорбентом із 15,0 % сульфаметоксазолу	1,22±0,1*	1,35±0,2	1,27±0,1
6.	Лікована маззю з 1,0 % сульфадіазину срібла	1,42±0,1	1,6±0,1**	2,17±0,7**

Примітка: ($p \leq 0,05$) * - відмінності достовірні в порівнянні з інтактною групою; ** - відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою.

Максимальній позитивний вплив на функцію антиоксидантної системи тварин з термічною травмою, ускладненою синьогнійною інфекцією, досягався аплікацією сорбенту з левофлораксацином на всіх етапах дослідження 4-ї групи тварин. Подібну дію чинила мазь з 1,0 % сульфадіазину срібла, що була застосована для лікування тварин 6-ї групи. Отримані результати свідчать про підвищення ферментативної ланки антиоксидантної системи у тварин на тлі лікування сорбентом із 0,1 % левофлораксацину та маззю з сульфадіазиним срібла.

Важливим білком метаболізму вільних радикалів є церулоплазмін – глікопротеїн, що здатний зв'язувати іони міді. Останні є добре відомими каталізаторами прооксидантів, а їх зв'язування з церулоплазміном призводить до зниження окислення. Крім того, церулоплазмін є гострофазовим білком, який на відміну від С-реактивного білку, починає зростати пізніше – приблизно через 2 доби від початку запалення, і це підвищення не таке стрімке, однак більш тривале. Поряд з іншими показниками білків гострої фази та маркерів окислювального стресу, динамічне визначення рівня церулоплазміну в сироватці крові дозволяє оцінити ефективність терапії опікової травми.

Вміст церулоплазміну у сироватці крові усіх груп тварин через тиждень від початку експерименту зріс: на 36,7 % у контрольній групі, а був максимальним у 5-й групі тварин, яких лікували аплікаційним сорбентом, що містив сульфаметоксазол – $(370,10 \pm 0,23)$ мг/л, що на 9,1 % перевищує відповідний контрольний показник (табл. 5.10). В 4-й групі тварин рівень церулоплазміну був аналогічним контрольній групі, в групах 3-й і 6-й він був майже однаковим та перевищував рівень контрольного в середньому на 7,9 %. До 14-ї доби відносно найбільш стрімке зниження (на 18,0 %) концентрації церулоплазміну відмічали в 4-й групі тварин, яких лікували сорбентом, що містив левофлоксацин (див. табл. 5.10) В 3-й та 6-й групах вміст церулоплазміну знизився лише на 6,7 % та 7,1 % відповідно (перевищувало показник у контрольній групі на 22,4 %), а максимальне його значення виявили в групі тварин, яких лікували аплікацією сорбенту, що містив сульфаметоксазол.

Через тиждень (на 21-у добу) максимальну концентрацію церулоплазміну виявили в 3-й групі тварин, якій застосували для лікування монсорбент - $(226,94 \pm 0,66)$ мг/л, при цьому даний показник достовірно не відрізнявся від аналогічного показника в контрольній групі (див. табл. 5.9). У 6-й групі вміст церулоплазміну був на 8,7 %, а в 5-й групі – на 10,8 % нижчим за визначений контрольний рівень. Мінімальний рівень

церулоплазміну – (186,32±0,32) мг/л було виявлено в 5-й групі тварин, для лікування яким застосовували сорбент із іммобілізованим сульфаметоксазолом.

Таблиця 5.10 - Концентрація церулоплазміну в сироватці крові досліджених груп тварин на різних етапах експерименту

№ п/п	Групи тварин, n=18	Концентрація церулоплазміну, мг/л		
		7 доба	14 доба	21 доба
1.	Інтактна	214,85±14,01		
2.	Контрольна (без лікування)	339,10±1,88*	267,6±1,21*	224,3±0,69
3.	Лікована монсорбентом	366,95±0,97***	250,29±0,33***	226,94±0,66
4.	Лікована сорбентом із 0,1 % левофлораксацину	339,45±0,39	219,96±0,70**	186,32±0,32*
5.	Лікована сорбентом із 15,0 % сульфаметоксазолу	370,10±0,23***	327,74±0,31***	200,09±0,16* *
6.	Лікована маззю з 1,0 % сульфадіазину срібла	366,26±0,25***	248,87±0,65***	204,7±0,29**

Примітка: ($p \leq 0,05$) * - відмінності достовірні в порівнянні з інтактною групою; ** - відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою.

5.3 Планіметрична характеристика ранової поверхні в динаміці

Для оцінки стану ранової поверхні вивчали терміни очищення рани від гнійно-некротичних мас, час появи грануляцій та початку крайової епітелізації, а також терміни повної епітелізації поверхні рани. Планіметрію ранової поверхні проводили з урахуванням загальної площі дефекту в мм². Оцінка швидкості загоєння ранового дефекту здійснювалася за такими

показниками: середня швидкість зменшення ранової поверхні в $\text{мм}^2/\text{добу}$, зменшення площі рани у % за добу (тест Попової Л.М.), площа загоєння в мм^2 (див. підрозділ 2.6).

За результатами експерименту повне очищення ран від гнійно-некротичних мас у групі тварин, яка отримувала оригінальний аплікаційний сорбент з 0,1 % левофлораксацину, відбулося достовірно раніше: на 1,4 доби порівняно з групою, яка отримувала препарат-порівняння; на 1,6 добу, ніж у групі, яку лікували сорбентом з 15,0 % сульфаметоксазолу, та на 2 доби раніше, ніж у групі з аплікацією препарату-основи ($p < 0,05$) (табл.5.11).

Таблиця 5.11 - Планіметрична динаміка загоювання інфікованих опікових ран у тварин різних експериментальних груп

Планіметричні показники, одиниці виміру	Засоби аплікаційної терапії, експериментальні групи тварин			
	моносорбент	сорбент з 0,1 % лево- флораксацину	сорбент з 15,0 % сульфо- метоксазолу	мазь з 1,0 % сульфадіазину срібла
Повне очищення ран від гнійно-некротичних мас, доба	5,2 ± 0,3	3,3 ± 0,2	4,9±0,4	4,7 ± 0,2
Формування грануляційної тканини, доба	5,8 ± 0,3	3,7 ± 0,2	5,9±0,6	4,0 ± 0,3
Крайова епітелізація опікової рани, доба	6,8 ± 0,3	5,5 ± 0,2	6,6±0,2	6,0 ± 0,3
Повна епітелізація ранової поверхні, доба	20,3 ± 0,3	16,8 ± 0,3	19,2±0,3	18, 5 ± 0,4
Зменшення ранової площі за добу (індекс Попової), %	4,2 ± 0,1	5,4± 0,1	4,6 ± 0,2	4,8± 0,7
Середня швидкість зменшення площі поверхні рани, $\text{мм}^2/\text{добу}$	3,3 ± 0,01	3,9 ± 0,01	3,7±0,03	3,8 ± 0,02
Площа загоєння, мм^2	68,6±0,4	80,3±0,3	78,2±0,3	79,8±0,2

Формування грануляційної тканини у тварин при застосуванні оригінального сорбенту з левофлоксацином достовірно не відрізнялося від такого ж процесу загоєння у групі з аплікацією препарату-порівняння, але було достовірно більш раннім (на 2 доби) порівнянно з тваринами, які отримували препарат-основу та другий дослідний сорбент із сульфаметоксазолом ($p < 0,05$). Час появи крайової епітелізації ран за умов застосування оригінального сорбенту з левофлоксацином, достовірно не відрізняється від цього показника при використанні препарату–контролю, та відбувається на одну добу раніше ніж в інших групах ($p < 0,05$). Повної епітелізації ранова поверхня у тварин, які отримували аплікаційний сорбент з левофлоксацином, набула раніше на 1,7 доби, ніж у тварин з групи, що отримували мазь з сульфадіазином срібла; на 2,4 доби порівняно з тваринами, лікованими сорбентом із сульфаметоксазолом та на 3,5 доби, ніж у групі з аплікацією моносорбенту ($p \leq 0,05$). Індекс Попової Л.М. був достовірно вищим в експериментальній групі, яка отримувала аплікаційний сорбент з левофлоксацином, ніж в інших групах.

Під час вивчення ранозагоювальної дії перерахованих вище аплікаційних препаратів на моделі інфікованого термічного опіку у мишей було встановлено, що репаративні процеси при застосуванні оригінального сорбенту з левофлоксацином відбуваються швидше, ніж в інших дослідних групах ($p < 0,05$) (рис. 5.1).

Рейтингове групування останніх відображає таку закономірність: на другому місці були тварини, які отримували препарат-порівняння, на третьому – сорбент з сульфаметоксазолом, а на четвертому - препарат-основу. Площа загоєння опікової інфікованої рани у групі тварин, лікованих сорбентом з левофлоксацином та препаратом-порівняння була майже однаковою і склала 95,0 %, при застосуванні сорбента з сульфаметоксазолом дорівнювала 93,0 %, при використанні моносорбенту – 81,2 %, у групі без лікування - 60,0 % (рис.5.1).

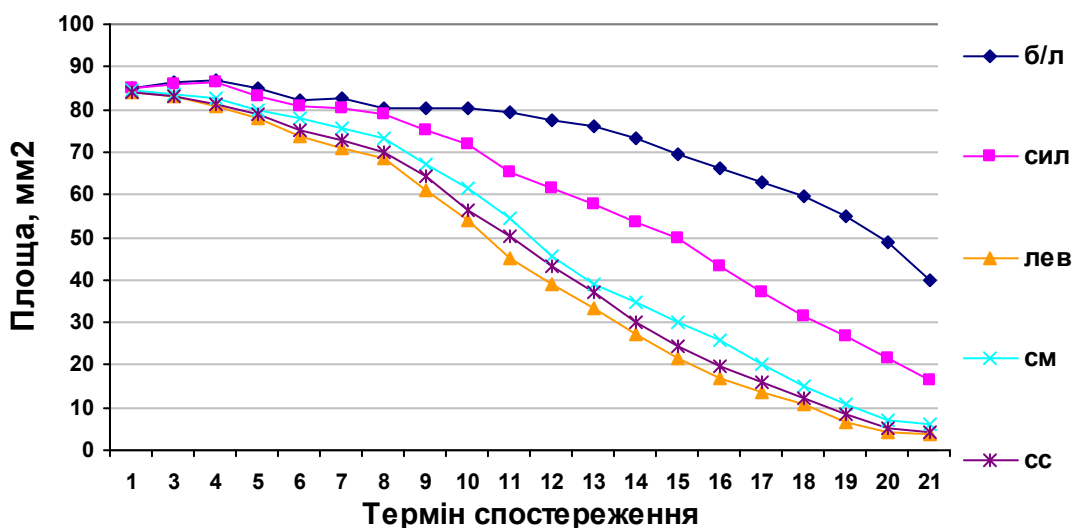


Рисунок 5.1 - Зміна площі поверхні інфікованих опікових ран у мишей під час лікування досліджуваними сорбентами

Примітка: Б/л – група тварин без лікування; сил – група тварин, яка отримувала монсорбент; лев – група тварин, яка отримувала аплікаційний сорбент з 0,1 % левофлоксацину; см – група тварин, яка отримувала аплікаційний сорбент з 15,0 % сульфаметоксазолу; сс – група тварин, яка отримувала мазь з 1,0 % сульфадіазину срібла.

Через тиждень після початку лікування у групі, яка отримувала експериментальний аплікаційний сорбент з левофлоксацином, візуально відзначалися зменшення гіперемії і набряку тканин рани та навколоранової області порівнянно з іншими групами тварин. У дослідній групі без лікування гнійні виділення з рани були рясними. На 14-у добу лікування у мишей, які отримували аплікаційний сорбент з левофлоксацином та мазь з сульфадіазинном срібла, рани майже повністю епітелізувалися, тоді як у тварин, які отримували препарат-основу та сорбент з сульфаметоксазолом спостерігалася слабка епітелізація з частковим збереженням струпу. На 21-й день лікування у тварин усіх експериментальних груп спостерігалася повна епітелізація поверхні рани і часткове відновлення волосяного покриву.

Аналізуючи результати експерименту можна говорити про те, що застосування оригінального аплікаційного сорбенту з левофлоксацином та мазі «Сульфаргін»®, що є «золотим стандартом» у лікуванні інфікованих опікових уражень, сприяє більш ранньому загоєнню ран порівняно з

препаратом-основою та сорбентом з сульфаметоксазолом. Очищення ран, формування грануляцій, поява крайової та розвиток повної епітелізації достовірно були ранніми в групі, що отримувала аплікаційний сорбент з левофлоксацином ($p \leq 0,05$).

Інші автори також відмічають значні антибактеріальні, ранозагоювальні та сорбційні властивості сорбентів на основі високодисперсного кремнезему з іммобілізованими на його поверхні антибактеріальними препаратами для лікування гнійних операційних ран, абсцесів та флегмон м'яких тканин, в комплексі лікування гнійних ускладнень цукрового діабету, трофічних виразок різної етіології тощо [194, 196]. В роботі [199] взаємодію «Силіксу»® з мікробними клітинами автори пояснюють спорідненістю до глікопротеїдних структур і фосфоліпідів мембран, а також до розташованих на поверхні клітин рецепторів, ферментів та інших структур білкової природи. Різницю в адсорбції мікроорганізмів пояснюють відмінностями в фізико-хімічних властивостях поверхні бактерій, таких як значення ізоелектричної точки, щільність поверхневого заряду, вміст білку в протеїн-глікановому компоненті та ін. Вивчення автором взаємодії нанорозмірного кремнезему з рановою мікрофлорою показало, що він однаково інтенсивно зв'язує як грампозитивний стафілокок, так і грамнегативну синьогнійну паличку.

5.4 Морфологічні зміни інфікованої опікової рани та органів ретикулоендотеліальної системи у тварин в експерименті

Результати проведеного дослідження свідчать, що для групи тварин, які не отримували місцевого лікування інфекційно-ускладненої опікової рани було характерним тривале очищення ранової поверхні від гнійно-некротичного детриту. Переважання в грануляційній тканині (ГТ) незрілих клітинних форм та ослаблення колагеногенезу зберігалось до 21-ї доби. Цьому сприяв і характер запальної реакції, серед елементів якої тривалий час переважали нейтрофільні гранулоцит (НГ) (рис.5.2).

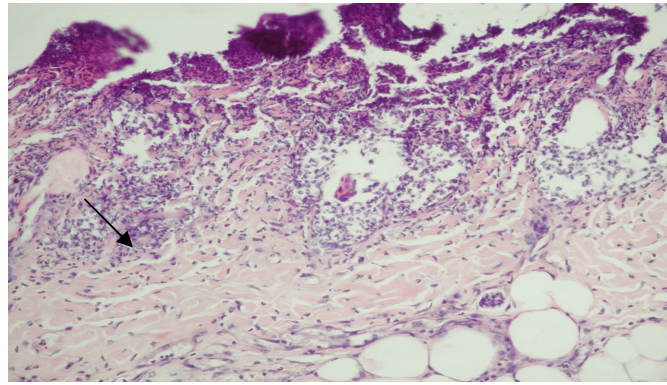


Рисунок 5.2 - Група тварин із модельною опіковою ранюю, інфікованою *P. aeruginosa*, без лікування, 7 доба. Рана з глибоким некрозом, що охоплює епідерміс, дерму і гіподерму, дифузно інфільтрований нейтрофільними гранулоцитами (НГ) (стрілка). (Забарвлення гематоксилін-еозином, загальне збільшення $\times 200$).

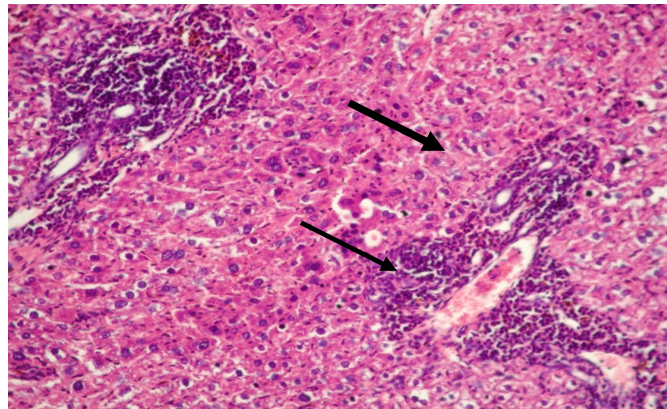


Рисунок 5.3 - Група тварин із модельною опіковою ранюю, інфікованою *P. aeruginosa*, без лікування, 14 доба. У порталній стромі визначається виражена інфільтрація лімфоцитами (ЛЦ), макрофагами (МФ) і значна кількість НГ (тонка стрілка). Вогнища коагуляційного і літичного некрозу гепатоцитів (товста стрілка). (Забарвлення гематоксилін-еозином, загальне збільшення $\times 200$).

У печінці, як відображення системної запальної реакції, мав місце виражений активний гепатит, який прогресував до 14-ї доби і поєднувався з поширеними некрозами. Некрози гепатоцитів були результатом токсичної дії на клітини печінки продуктів обміну бактерій, а саме *P. aeruginosa*. Також відзначалося деяке збільшення реактивної тканини (гіперплазія Купферових клітин), що виконує, серед інших функцій, функцію детоксикації (рис. 5.3).

У селезінці були виявлені морфологічні ознаки антигенної стимуляції у вигляді гіперплазії білої пульпи, посиленних макрофагальних і плазмоцитарних реакцій в червоній пульпі (рис.5.4). У регіонарних лімфовузлах поступово розвивалися ознаки виснаження. Ці зміни вказують на переважання лізису ЛЦ над їх утворенням і служать морфологічною ознакою декомпенсації імуногенезу, що виник на тлі інфекційно-опікового процесу.

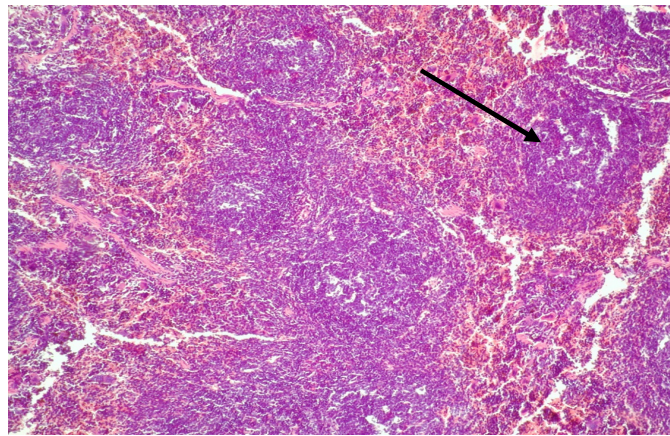


Рисунок 5.4 - Група тварин із модельною опіковою ранною, інфікованою *P. aeruginosa*, без лікування, 21 доба. Т- і В-зони лімфоїдних фолікулів селезінки добре виражені. У Т-зоні відзначається картина «зоряного неба» (стрілка). (Забарвлення гематоксилін-еозином, загальне збільшення $\times 100$).

За результати морфологічного дослідження тварин із модельною опіковою рановою інфекцією *P. aeruginosa* експериментальної групи, які отримували аплікаційний сорбент з 0,1 % левофлоксацину, було встановлено, що на 7-у добу гнійно-некротичні і циркуляторні зміни в рані зберігалися, на 14-у добу відзначалося зменшення нейтрофільної складової в запальному інфільтраті, а в ГТ відзначалася активна проліферація клітинних елементів фібропластичного і макрофагального рядів. Внаслідок активного колагеноутворення формувалися волоконисті структури, що сприяло процесам епітелізації (рис. 5.5, 5.6 та 5.7).

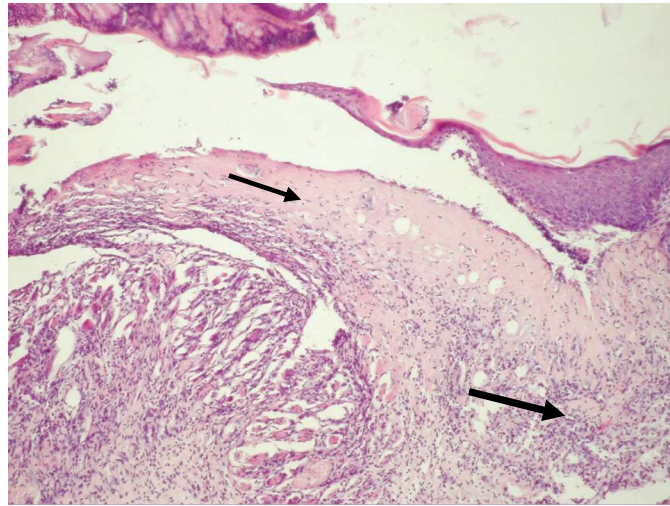


Рисунок 5.5 - Група тварин із модельною опіковою раною, інфікованою *P. aeruginosa*, лікована аплікаційним сорбентом із 0,1 % левофлоксацину, 7 доба. Некроз поширюється на дерму (тонка стрілка), інфільтрований НГ. Гіподерма набрякла, з великим запальним інфільтратом (товста стрілка). (Забарвлення гематоксилін-еозином, загальне збільшення $\times 100$).

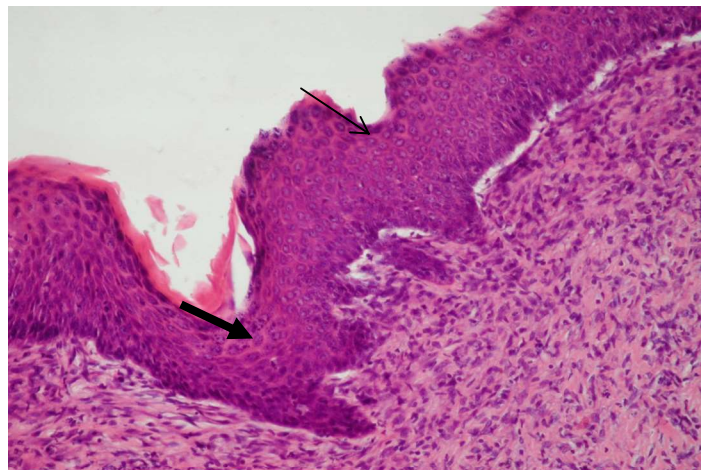


Рисунок 5.6 - Група тварин із модельною опіковою раною, інфікованою *P. aeruginosa*, лікована аплікаційним сорбентом із 0,1 % левофлоксацину, 14 доба. Епітелізація ранового дефекту. Епітеліальний пласт широкий з нечіткою дифференціовкою шарів (тонка стрілка). В базальному шарі епідермісу відзначається висока проліферативна активність клітин (товста стрілка). (Забарвлення гематоксилін-еозином, загальне збільшення $\times 200$).

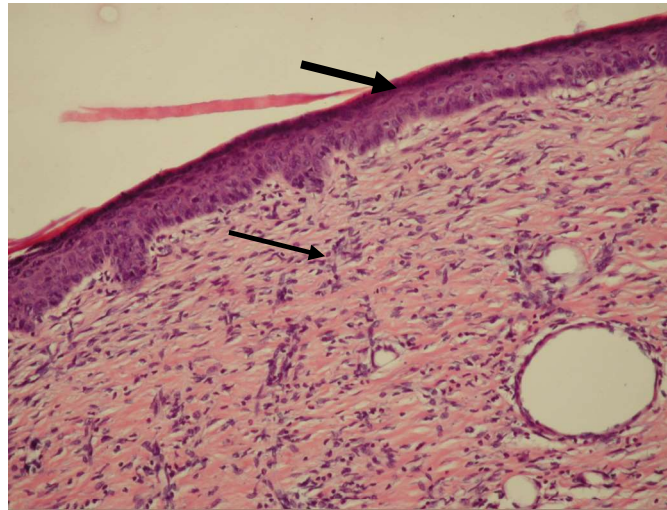


Рисунок 5.7 - Група тварин із модельною опіковою ранною, інфікованою *P. aeruginosa*, лікована аплікаційним сорбентом із 0,1 % левофлоксацину, 21 доба. Загоєння ранового дефекту з утворенням сполучнотканинного регенерату (тонка стрілка) і його епітелізацією. Епітеліальний пласт не широкий, має чітко диференційовані шари (товста стрілка). (Забарвлення гематоксилін-еозином, загальне збільшення $\times 200$).

Для печінки були характерні слабо виражені запальні і помірно виражені дистрофічні та некробіотичні зміни. Відзначалося збільшення кількості Купферових клітин. У селезінці експериментальних тварин були виявлені морфологічні ознаки антигенної стимуляції у вигляді гіперплазії білої пульпи, а також посилення макрофагальної і плазмоцитарної реакцій в червоній пульпі (рис.5.8) У лімфовузлах відзначалися ознаки реактивної гіперплазії.

У наступній групі, яка отримувала аплікаційний сорбент із 15,0 % сульфаметоксазолу результати дослідження свідчили, що рановий процес на 7-му та 14-ту добу характеризувався гнійно-некротичними і циркуляторними змінами. ГТ з'являлася на 7-му добу, в ній відзначалася активна проліферація клітинних елементів фібропластичного і макрофагального рядів, внаслідок чого формувалися впорядковані волоконисті структури, редукувалися судини, що сприяло епітелізації ранового дефекту до 21-ї доби. Для даної експериментальної групи було характерне утворення гострих абсцесів в дермі і гіподермі (рис.5.9). Для печінки характерна картина токсичного

ураження, при цьому запальні зміни по ходу портальних трактів виражені слабо (рис.5.10).

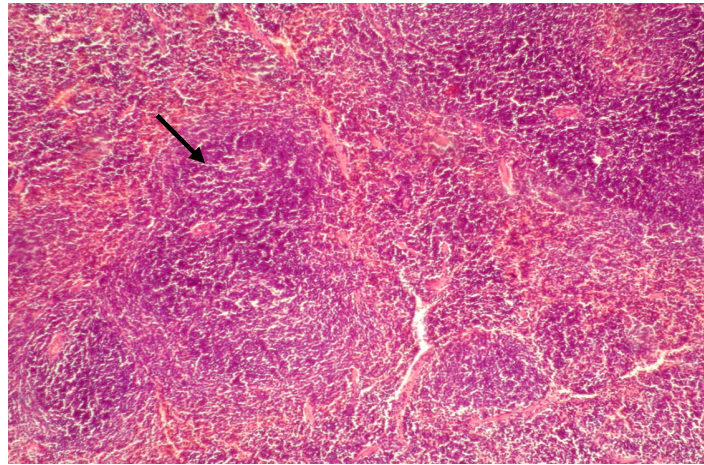


Рисунок 5.8 - Група тварин з модельною опіковою ранною, інфікованою *P. aeruginosa*, лікована аплікаційним сорбентом із 0,1 % левофлоксацину, 14 доба. Селезінка. У великих і середніх формах лімфоїдних фолікулів визначаються Т- і В-зони із реактивними центрами (стрілка). (Забарвлення гематоксилін-еозином, загальне збільшення $\times 100$).

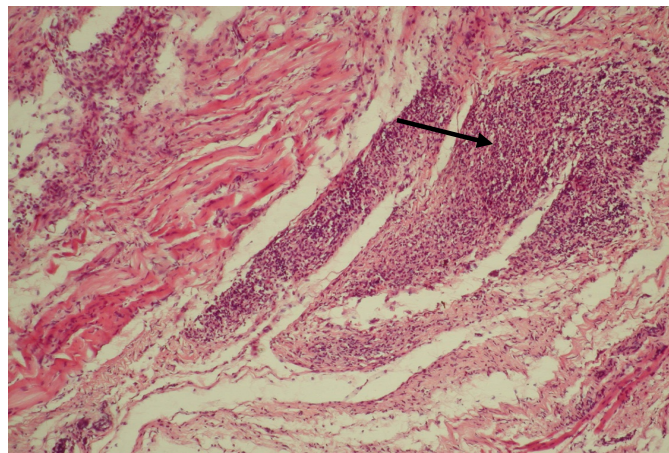


Рисунок 5.9 - Група тварин з модельною опіковою ранною, інфікованою *P. aeruginosa*, лікована аплікаційним сорбентом із 15,0 % сульфаметоксазолу, 14 доба. У гіподермі вогнища міоцитолізу і гострий абсцес (стрілка). (Забарвлення гематоксилін-еозином, загальне збільшення $\times 100$).

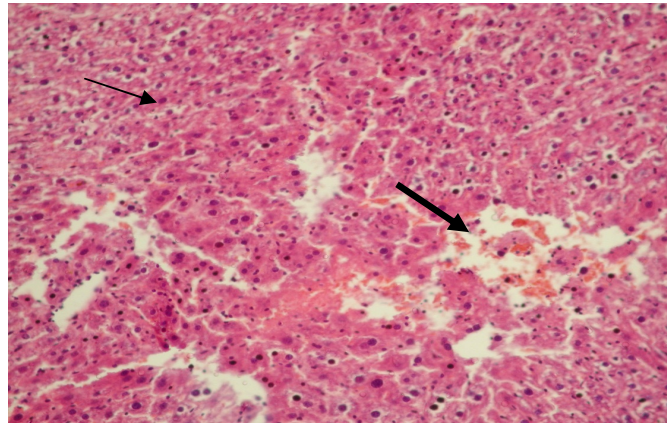


Рисунок 5.10 - Група тварин з модельною опіковою ранною, інфікованою *P. aeruginosa*, лікована аплікаційним сорбентом із 15,0 % сульфаметоксазолу, 21 доба. Дисконкомплексація печінкових трабекул (тонка стрілка), крововилив в паренхіму печінки (товста стрілка). Гепатоцити з вираженими дистрофічними і некротичними змінами. (Забарвлення гематоксилін-еозином, загальне збільшення $\times 200$).

В селезінці експериментальних тварин виявлено морфологічні ознаки антигенної стимуляції у вигляді гіперплазії білої пульпи, посиленої макрофагальної та плазмоцитарної реакцій в червоній пульпі (рис.5.11). У регіонарних лімфовузлах відзначаються ознаки виснаження лімфоїдної тканини.

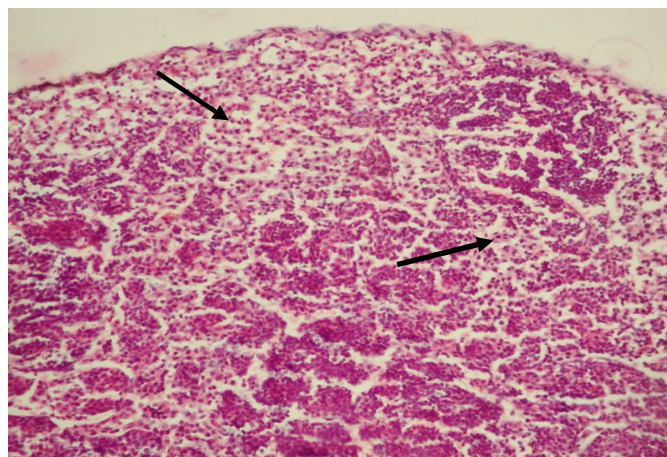


Рисунок 5.11 - Група тварин з модельною опіковою ранною, інфікованою *P. aeruginosa*, лікована аплікаційним сорбентом із 15,0 % сульфаметоксазолу, 21 доба. Щільність клітинних елементів в корковій та паракортикальній зоні знижена (стрілки). (Забарвлення гематоксилін-еозином, загальне збільшення $\times 100$).

Рановий процес в групі, яку лікували препаратом-порівняння маззю з 1% сульфадіазину срібла, на 7-му і 14-ту добу характеризувався позитивним перебігом гнійно-некротичних і циркуляторних процесів. Для даної групи, також як і для групи, яка отримувала аплікаційний сорбент з сульфаметоксазолом, було притаманним утворення гострих абсцесів. ГТ у всіх спостереженнях з'являлася близько 10-ї доби, у цьому терміні в ній активно проліферували клітинні елементи фібропластичного ряду, формувалися впорядковані волоконисті структури, редукувалися судини. Епітелізація ранового дефекту наставала до 18-ї доби.

Для печінки характерною була картина токсичного ураження, при цьому запальні зміни по ходу порталних трактів також були виражені слабо. В селезінці експериментальних тварин, як і у попередніх групах, були виявлені морфологічні ознаки антигенної стимуляції у вигляді гіперплазії білої пульпи, посиленої макрофагальної і плазмоцитарної реакцій в червоній пульпі. У регіонарних лімфовузлах відзначалися ознаки виснаження лімфоїдної тканини.

Результати дослідження свідчать, що в групі тварин, яких лікували монсорбентом, очищення рани від гнійно-некротичного детриту відбувалося з відносною затримкою. Трансформація ГТ у сполучну тканину з формуванням повноцінного рубця не відбулося до закінчення експерименту.

У печінці спостерігається виражений активний гепатит, що поєднується з поширеними некрозами, що обумовлено токсичною дією бактеріальної інфекції. Відзначено зменшення реактивної тканини печінки.

У селезінці і регіонарних лімфовузлах були виявлені ознаки виснаження, що є морфологічною ознакою декомпенсації імуногенезу.

Таким чином, результати проведених морфологічних досліджень свідчать, що інфікована опікова рана проявляється не тільки місцевим запаленням, а й системною запальною реакцією, яка у динаміці ранового процесу супроводжується ураженням паренхіматозних органів, органів імунної системи, циркуляторними і гемореологічними порушеннями.

Альтеративні (дистрофічні і некротичні) зміни в печінці обумовлені токсичною дією, яка пов'язана з мікробною забрудненістю опікової рани та розвитком токсемії, а також з пригніченням місцевих і загальних механізмів імунологічного захисту. На тлі гострого системного запалення реакція органів імунної системи проявляється низкою змін, а саме: в селезінці поступово нарастають ознаки антигенної стимуляції у вигляді посиленої макрофагальної і плазмоцитарної реакцій, гіперплазії білої пульпи (при тривалому впливі патогену в частині спостережень спостерігається її виснаження); зміни в регіонарних лімфовузлах усіх експериментальних груп проявляються раннім і вираженим «спустошенням» кортикальної зони, за винятком групи тварин, які отримували сорбент із 0,1 % левофлоксацину. В останньому випадку, навпроти, регіонарні лімфовузли характеризуються розвитком реактивної гіперплазії; в печінці відбувається нерізде збільшення реактивної тканини, яка виконує функцію детоксикації, в частині спостережень спостерігається зменшення їх кількості.

В експериментальній групі тварин на тлі місцевого лікування оригінальним аплікаційним сорбентом з левофлоксацином у складі запального інфільтрату відбувалася швидка зміна нейтрофільних гранулоцитів на моноцитарно-макрофагальну клітинну популяцію, що призводило до швидкого очищення рани від гнійно-некротичного детриту. Посилена проліферація фібробластів активізує процеси фіброплазії, дозрівання грануляційної тканини і, як наслідок, епітелізації рани. Запальні, дистрофічні і гемореологічні зміни у вивчених органах виражені помірно. Таким чином, дана експериментальна група відрізняється від інших груп оптимальним терапевтичним ефектом.

У групі тварин, які отримували дослідний сорбент з 15,0 % сульфаметоксазолу, рановий процес характеризувався пролонгованими гнійно-некротичними і гемореологічними змінами, початком формуванням грануляційної тканини на 7 добу, а сполучнотканинного регенерату і його епітелізації - до закінчення експерименту (21-а доба). Особливістю ранового

процесу в цій групі є утворення в частині спостережень гострих абсцесів в гіподермі. Для печінки була характерною картина токсичного ураження з розвитком некрозів на тлі зниження кількості Купферових клітин, при цьому запальні зміни були виражені слабо.

У групі, яка отримувала місцево препарат-порівняння, мазь з 1,0 % сульфадіазином срібла, в динаміці ранового процесу, також як і в групі, яка отримувала сорбентом з сульфаметоксазолом, відзначалися утворення гострих абсцесів у гіподермі. Грануляційна тканина почала формуватися з 5-ї доби, а епітелізація ранового дефекту - до 19-ї доби. Запальні, дистрофічні, некротичні, а також гемореологічні зміни у внутрішніх органах і рані носили виражений характер.

У групі тварин, яку лікували монсорбентом, запальні, дистрофічні і некробіотичні зміни внутрішніх органів та опікової рани мало відрізнялися від таких у групі тварин, які були без лікування. Тривале збереження запальних змін, слабо виражена макрофагальна реакція і значні розлади мікроциркуляції призводили до уповільненого очищення рани від гнійно-некротичного детриту, низьких темпів утворення грануляційної тканини, повільної трансформації її в сполучну тканину і нестійкої епітелізації.

Отже, узагальнюючи отримані нами результати і дані літератури можна сказати, що виражена антибактеріальна дія застосованого аплікаційного сорбенту з 0,1 % левофлоксацину забезпечує зниження мікробної контамінованості рани нижче критичного рівня ($\leq 10^5$ КУО/мл) на третю добу експерименту, що дозволяє тим самим прискорити процеси відновлення шкіри та запобігти розвитку інтоксикації. В цей термін дослідження препарат переважає дію сорбенту з 15,0 % сульфаметоксазолу ($p \leq 0,05$) та не поступається мазі з 1,0 % сульфадіазину срібла. Важливо відмітити, що згідно інструкції по застосуванню, «Сульфаргін»® недоцільно використовувати для лікування глибоких гнійних ран і опікових ран з рясною ексудацією, саме тому розроблений препарат може стати альтернативним та перспективним серед препаратів для лікування інфікованих уражень шкіри

завдяки своїм вираженим сорбційно-детоксикаційним властивостям. Комплексна дія оригінального аплікаційного сорбенту із 0,1 % левофлоксацину призводить до швидкої елімінації з рани мультирезистентного клінічного штаму синьогнійної палички та сприяє прискоренню процесу регенерації шкіри [272, 273].

Встановлено, що застосування для лікування термічної травми у тварин експериментальних досліджуваних аплікаційних сорбентів та мазі, що відрізнялись за складом основних і допоміжних компонентів, справляло різну дію щодо синтезу цитокінів на різних етапах дослідження. Виходячи з того, що на ранніх стадіях запального процесу підвищення багатфункціонального ІЛ-1 β у сироватці крові сприяє хемотаксису, дозріванню та активації імунокомпетентних клітин, необхідних для ефективного знешкодження та елімінації інфекційного агенту, найкращий терапевтичний ефект на 7-у добу експерименту спостерігали в 5-й групі тварин, яким наносили аплікаційний сорбент на основі ВДК з імобілізованою на його поверхні протимікробною сумішшю, що містила у своєму складі 15,0 % сульфаметоксазолу.

Зважаючи на те, що тривале підвищення запального процесу супроводжується порушенням процесів репаративної регенерації та сповільненням загоєння опікової травми, засоби, які скорочують період активності прозапальних цитокінів та стимулюють протизапальні реакції, володіють кращим терапевтичним ефектом [270]. Тому при відтворенні наших експериментів кращу терапевтичну дію чинив сорбент з левофлоксацином - його застосування протягом 21-ї доби в 4-й групі зумовлювало швидшу нормалізацію рівня прозапального ІЛ-1 β та посилення синтезу протизапального ІЛ-4 в сироватці крові, що приводило до прискорення процесів загоєння опікової рани.

Однією з умов вдалого загоєння термічної травми є нормалізація показників гострої фази запального процесу, які відіграють ключову роль в каскаді реакцій неспецифічного захисту при термічній травмі, що особливо важливо в умовах інфекційного ускладнення. Гострофазові білки мають різні

фізіологічні властивості, що виражаються опсонізуючими, антипротеолітичними, бактеріостатичними та іншими властивостями. Рівень білків гострої фази у сироватці крові залежить від стадії хвороби, площі ураження тканин, і регулюється різними медіаторами – цитокінами, гормонами, анафілотоксинами, що можуть проявляти як місцеву, так і загальну дію. Деякі із цих медіаторів утворюються активованими макрофагами, лімфоцитами та іншими клітинами безпосередньо у вогнищі запалення [271, 274]. Слід врахувати, що визначення концентрації білків гострої фази в сироватці крові на різних стадіях запального процесу має різні діагностичне і прогностичне значення та дозволяє проводити моніторинг стану і клінічну оцінку ефективності лікарських засобів.

C-реактивний білок (СРБ) - основний білок початкової фази гострого запалення, який присутній в плазмі крові. Він виконує захисну функцію, блокуючи продукцію медіаторів запалення за рахунок зв'язування фосфоліпідів мембран, приймає участь у регуляції функцій фагоцитів, посилюючи їх хемоатракцію, внутрішньоклітинний кілінг та елімінацію антигену [275]. СРБ стимулює синтез антагоніста ІЛ-1 β - рецептора, модулює вивільнення молекул адгезії, які приймають участь в прилипанні та трансендотеліальній міграції лейкоцитів в зону запалення. Разом з тим, СРБ пригнічує продукцію супероксиду і вивільнення із гранул фагоцитів ферментів, захищаючи тим самим тканини від пошкодження [275].

У наших дослідженнях ми спостерігали зростання СРБ у сироватці крові тварин до 7-ї доби експерименту у 6-7 разів, однак до 14-ї доби його максимальну концентрацію виявили в контрольній групі тварин без лікування. Таким чином, усі апробовані лікарські засоби до 14-го дня знижували інтенсивність запального процесу, однак максимальне пригнічення останнього спостерігали в 4-й групі тварин, які отримували аплікації сорбентом із левофлораксацином. Даний феномен відмічали і на 21-у добу експерименту. Таким чином, застосування для лікування інфікованої термічної травми аплікаційного сорбенту із 0,1 % левофлораксацину дозволяє

максимально скоротити строки запального процесу. Менш виражене зниження концентрації СРБ відмічали в 3-й та 6-й групах, для лікування яких були застосовані монсорбент та мазь із 1,0 % сульфадіазином срібла відповідно. Позитивні ефекти застосування препаратів сульфадіазину срібла пов'язують з посиленням продукції ІЛ-1, що в свою чергу стимулює проліферацію фібробластів, підвищуючи одночасно їх біосинтетичну активність [276].

На користь максимальної ефективності аплікаційного сорбенту з левофлоксацином вказують результати наших досліджень щодо визначення концентрації гаптоглобіну в сироватці крові тварин у різні строки спостереження. Відомо, що основною фізіологічною функцією гаптоглобіну є збереження заліза в організмі [275]. Крім того, комплекс гемоглобін-гаптоглобін володіє високою пероксидазною активністю, чинить гальмівні ефекти на процеси перекисного окислення ліпідів та приймає участь в процесах детоксикації [276]. Більш інтенсивне зростання концентрації гаптоглобіну в сироватці крові експериментальних тварин в порівнянні з контрольною групою у ранній період запального процесу свідчить на користь ефективності застосованих лікарських засобів, а максимальне підвищення його рівня відмічали в 5-й групі тварин. Однак до 14-ї доби його рівень був мінімальним (і залишався таким до 21 доби експерименту) у 4-й групі тварин, для лікування яких застосували сорбент з левофлоксацином.

С3-компонент комплементу є визнаним ключовим білком реакцій цитолізу [266]. Максимальне зростання його рівня ми спостерігали в контрольній групі тварин (без лікування) на 7-у добу, є результатом посиленого синтезу цього білку у відповідь на індукцію імунними комплексами, що утворилися в осередку термічної травми, інфікованої *P. aeruginosa* [276]. Динаміка змін концентрації С3-компоненту комплементу в інших експериментальних групах тварин із 7-ї до 21-ї доби свідчить про здатність застосованих лікарських препаратів посилювати опсонізуючі функції крові, однак найбільш вражений вплив на активність зв'язування С3-

компоненту комплементу з імунними комплексами справляло застосування сорбенту з левофлораксацином для лікування інфекційно ускладненої опікової травми.

Динаміка концентрації сіромукоїду - маркеру запальних та некробіотичних процесів [275] у сироватці крові тварин різних груп протягом 21-ї доби свідчить про те, що застосування аплікаційного сорбенту із 0,1 % левофлораксацину та мазі з 1,0 % сульфадіазину срібла в 4-й та 6-й групах відповідно, прискорювало перехід запального процесу в фазу регенерації.

Доведено, що змодельована опікова травма, ускладнена синьогнійною інфекцією, призводила до суттєвого зростання окислювального стресу, про це свідчить трьохкратне підвищення рівня МДА на 7-у добу у крові усіх тварин, залучених до експерименту. Однак вже до 14-ї доби в 4-й групі тварин його концентрація зменшилась на 80,0 %, в той час як в контрольній групі лише на 34,0 %, що вказує на здатність аплікаційного сорбенту з левофлораксацином знижувати активність вільнорадикальних процесів та активувати систему антиоксидатного захисту. Так, ЗАА сироватки крові тварин на 7-у добу дослідження була знижена, однак у 4-й та 6-й групах вона була менш вираженою, ніж в інших тварин, а нормалізація показників ЗАА проходила в цих групах швидше, і вже до 14-ї доби спостерігали її рівні, що статистично не відрізнялись від значень відповідного показника в групі інтактних тварин.

Підвищення рівня церулоплазміну, який є одночасно маркером інтенсивності запального процесу та активності антиоксидатних систем [275], через тиждень від початку експерименту є результатом інфекційного ускладнення, оскільки відомо, що церулоплазмін є імуномодулятором, який володіє протизапальною активністю і призводить до зниження рівня деяких прозапальних цитокінів [277]. Поступове зниження вмісту церулоплазміну з 7-ї до 21-ї доби, особливо виражене в 4-й групі тварин, може бути наслідком його посиленого витрачання не лише в реакціях запалення, але й як

антиоксиданту, необхідного для нейтралізації продуктів перекисного окислення, які утворюються в результаті термічної травми.

Виявлена висока ранозагоювальна активність нового аплікаційного сорбенту з левофлораксацином. Досягнення повної епітелізації ранової поверхні відбулося на 2 - 3 доби раніше, ніж в інших групах. Виражені антибактеріальні властивості розробленого аплікаційного сорбенту дозволили вже на третій день лікування досягнути рівня мікробних тіл в уражених тканинах нижче критичного ($\leq 10^5$ КУО/мл). У результаті проведеного дослідження встановлено, що застосування нових аплікаційних сорбентів із 0,1 % левофлораксацину і 15,0 % сульфаметоксазолу та мазі з 1,0 % сульфадіазину срібла сприяє скороченню терміну лікування за рахунок їх здатності впливати на інтенсивність синтезу цитокінів та білків гострої фази на різних етапах загоєння термічної травми, ускладненої синьогнійною інфекцією. Встановлено їх позитивний вплив в усі терміни дослідження на процеси відновлення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, що у цілому дозволяє обґрунтувати перспективність застосування препаратів комплексної сорбційної та антибактеріальної дії в клінічній практиці. Враховуючи динаміку змін досліджуваних показників на всіх етапах експерименту, можна заключити, що найкращим терапевтичним ефектом володів аплікаційний сорбент із 0,1 % левофлораксацину, який сприяв швидшій нормалізації показників реакцій запалення та окислювального стресу в умовах інфекційно-ускладненої термічної травми, що свідчить про виражені протизапальні, антиоксидантні та антибактеріальні властивості препарату.

Наукові результати розділу опубліковано в роботах: [179, 198, 201, 267, 268, 272, 273].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішено наукове завдання, яке полягає у покращенні результатів комплексного лікування інфікованих опікових ран за допомогою місцевого використання нових аплікаційних сорбентів, виготовлених шляхом механосорбційного модифікування високодисперсного діоксиду кремнію при додаванні антибіотиків різних хімічних груп та інших компонентів. Експериментально обґрунтована ефективність біонаноккомпозитів, які містили 0,1% левофлоксацину та 15% сульфаметоксазолу у комбінації з 0,6 % нітрату срібла, 0,6 % хлорофіліпту, 3,7 % хітозану та 29,0 % олії кукурудзи для місцевого лікування опікових ран, інфікованих *P. aeruginosa*.

1. Провідними збудниками ранової опікової інфекції серед грампозитивних бактерій є *S. aureus* (44,0 %), серед грамнегативних - *P. aeruginosa* (16,9 %). Клінічні ізоляти *S. aureus* виявляють варіабельну чутливість до антибіотиків: бета-лактамів (25,0 – 54,0 %), карбапенемів (25,0 – 27,0%), аміноглікозидів (56,7 - 70,2 %), фторхінолонів (61,5 - 68,3 %), глікопептидів (95,2 %). Клінічні штами *P. aeruginosa* характеризуються полірезистентністю та мають наступну чутливість до: бета-лактамів (5,0 - 22,5 %), аміноглікозидів (27,5 - 42,5 %), фторхінолонів (30,0- 32,5 %), карбапенемів (70,0 -90,0 %).

2. Експериментальні зразки біонаноккомпозитів володіють вираженою протимікробною активністю щодо клінічних штамів *S. aureus* та *P. aeruginosa* в досліджах *in vitro*. Високоефективну дію виявляє дослідний сорбент із 0,10 % левофлоксацину, до якого чутливі 100,0 % досліджуваних клінічних штамів стафілококів ((0,49±0,16) мг/л) та 90,0 % штамів синьогнійної палички ((3,75±1,25) мг/л). До сорбенту з 15,0 % сульфаметоксазолу чутливі 65,0 % штамів *P. aeruginosa* ((1125,0±375) мг/л) та 30 % штамів *S. aureus* ((537,5±212,5) мг/л).

3. Запропоновано модель інфікованої опікової рани у лабораторних тварин. Її відтворення передбачає нанесення контактної термічної травми

($\leq 10,0\%$ поверхні тіла) та двоетапне інфікування клінічним полірезистентним штамом *P. aeruginosa* ($1,5 \times 10^8$ КУО/мл). Спосіб дозволяє адекватно відтворювати інфіковану опікову рану і використовувати цю модель для дослідження місцевої антибактеріальної дії нових лікарських препаратів в досліджах *in vivo*.

4. Застосування оригінального аплікаційного сорбенту з $0,1\%$ левофлоксацину забезпечує зниження мікробної контамінованості рани нижче критичного рівня на 3-тю добу ($(2,13 \pm 0,4) \times 10^3$ КУО/мл). Упродовж цього терміну дослідження препарат переважає дію сорбенту з $15,0\%$ сульфаметоксазолу та мазі з $1,0\%$ сульфадіазину срібла ($p \leq 0,05$).

5. Аплікаційний сорбент з $0,1\%$ левофлоксацину за здатністю нормалізувати рівні цитокінів (ІЛ-1 β та ІЛ-4) та гострофазові показники сироватки крові дослідних тварин перевершує дію сорбенту з $15,0\%$ сульфаметоксазолу та мазі з $1,0\%$ сульфадіазину срібла ($p \leq 0,05$).

6. Місцеве застосування сорбенту з $0,1\%$ левофлоксацину супроводжується високою ранозагоювальною активністю та забезпечує повну епітелізацію ранової поверхні у тварин на 2-3 доби раніше порівняно із тваринами інших груп ($p \leq 0,05$), що підтверджується морфологічними дослідженнями (швидке очищення ранової поверхні від гнійно-некротичного детриту та прискорення процесів епітелізації рани). Тим самим, аплікаційний сорбент з $0,1\%$ левофлоксацину виявляє переваги перед сорбентом з $15,0\%$ сульфаметоксазолу та маззю з $1,0\%$ сульфадіазину срібла, що обґрунтовує перспективність його застосування для місцевого лікування ранової опікової інфекції, обумовленої умовно-патогеною флорою.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При опікових ранах II-III ступеня, інфікованих умовно-патогенною мікрофлорою, особливо за умови значного виділення ексудату, перспективним є терапевтичне використання розробленого аплікаційного сорбенту з 0,1 % левофлоксацину.

2. Виражений антибактеріальний та регенеративний ефект нового аплікаційного сорбенту з 0,1 % левофлоксацину, а також можливість безконтактного нанесення препарату, є безсумнівними перевагами розробленого нами засобу та спонукає продовжити подальші дослідження щодо перспективності застосування даного препарату в клінічній практиці під час лікування опіків і ран.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Потекаев Н.Н., Индилова Н.И., Румянцева Е.Е. Наружная терапия гнойных осложнений в косметологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010. № 6. С. 55-61.
2. World Health Organization Media Center. Burns. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/en/> (accessed on 1 March 2017)
3. Комбустииология / Э.Я. Фисталь и др.; Донецк, 2006. 236с.
4. Peck M. D. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns*. 2011. No. 37. P. 1087–1100. doi:10.1016/j.burns.2011.06.005.
5. Pruitt B.A.J, Wolf S.E., Mason A.D. Jr. Epidemiological, demographic, and outcome characteristics of burn injury. In: Herndon DN, editor. Total burn care. 3. St. Louis, MO: Elsevier; 2007. P. 14–32.
6. Rafla K., Tredget E.E. Infection control in the burn unit. *Burns*. 2011. No. 37. P. 5–15. doi: 10.1016/j.burns.2009.06.198.
7. Rowley-Conwy G. Infection prevention and treatment in patients with major burn injuries. *Nurs Stand*. 2010. doi: 10.7748/ns2010.10.25.7.51.c8053.
8. Barajas-Nava L.A., López-Alcalde J., Roqué i Figuls M., Solà I., Bonfill Cosp. X. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. doi: 10.1002/14651858.CD008738.pub2
9. Thabet L., Turki A., Ben Redjeb S., Messadi A. Bacteriological profile and antibiotic resistance of bacterial isolates in a burn department. *Tun. Med*. 2008.No. 86. P. 1051–1054.
10. WHO. A WHO plan for burn prevention and care. World Health Organization, 2008. doi: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/97852> (дата звернення 24.05.2016).
11. Barillo D. J. Topical antimicrobials in burn wound care. A recent history of wounds. *Wounds*. 2008.No. 20. P.192-198.

12. Логачев В. К., Исаев Ю. И., Головина О. А., Леонтьева Л. В. Дифференцированное применение мазей при лечении инфицированных ран. *Харк. хірург. школа*. 2012. № 3. Р. 95-98.
13. Фисталь Э. Я. и др. Выбор патогенетического местного лечения ожогов и трофических язв. *Клінічна хірургія*. 2012. №11. С. 36
14. Зорин В. Л., Зорина А. И., Черкасов В. Р. Анализ зарубежного рынка регенеративной медицины. *Клеточ. трансплантология и тканевая инженерия*. 2009. № 3. С. 68-78.
15. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / под ред. А.А. Чуйко. Киев: Наукова думка, 2003. 415 с.
16. Де Векки Д.А., Москвин А.В., Петров М.Л. и др. Новый справочник химика и технолога. Основные свойства неорганических, органических и элементоорганических веществ. СПб.: Профессионал, 2002. 285 с.
17. Baibarac M., Gómez-Romero P. Nanocomposites based on conducting polymers and carbon nanotubes from fancy materials to functional applications. *J. Nanoscience and Nanotechnology*. 2006. Vol. 6, No. 1. P. 1-14.
18. Chemistry and Physics of Carbon / ed. by L. R. Radovic. N.Y.; Basel: Marcel Dekker Inc., 2001. Vol. 27.
19. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Воронін Є. П. Дослідження антимікробної активності біонанокompatитних сумішей відносно референс – штамів *S. aureus* та *P. aeruginosa*. *XV з'їзд товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського: матеріали з'їзду* (м. Одеса, 11-15 вер., 2017 р.) Одеса. 2017. С. 296. (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, добору та обробці матеріалу, участі у написанні та підготовці до друку).
20. Мишук И.И., Нагайчук В.И., Гомон Н.Л. и др. Лечение ожоговых ран и ран, заживающих вторичным натяжением с применением повязок с аэросилом. *Клінічна хірургія*. 1994. №4.
21. Гапонов А.В. Застосування ентеросорбенту «полісорб мп» при інтоксикаційному синдромі. *Укр. Журнал Хірургії*. 2008. № 2. С.127-132.

22. Kozinets G. P., Osadchaia O.I., Boiarskaia A.M., Tsygankov V.P., Isaenko N.P., Solodkiĭ Iu.A. Clinical efficacy and impact of preparation ronem on endogenous intoxication severity in the patients with deep burns. *Klin Khir.* 2008. No. 10. P.55-60.
23. Osler T., Glance, L. G., Hosmer D. W. Simplified estimates of the probability of death after burn injuries: extending and updating the Baux score . *J. Trauma.* 2010. No. 68. P. 690–697.
24. Forjuoh S.N. Burns in low-and middle-income countries: A review of available literature on descriptive epidemiology, risk factors, treatment and prevention. *Burns.* 2006. No. 32. P.529–537. doi:10.1016/j.burns.2006.04.002
25. Atiyeh B., Masellis A., Conte C. Optimizing burn treatment in developing low-and middle-income countries with limited health care resources (part 1). *Ann. Burns Fire Disasters.* 2009. No. 22. P.121.
26. Park J.O., Do Shin, S., Kim, J., Song, K.J., Peck M.D. Association between socioeconomic status and burn injury severity. *Burns.* 2009. N. 35. P. 482–490. doi: 10.1016/j.burns.2008.10.007
27. Rowan et al. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Critical Care.* 2015. No. 19. P. 243. doi: 10.1186/s13054-015-0961-2
28. Ahn C. S., Maitz P. K. M. The true cost of burn. *Burns.* 2012. No. 38. P. 967–974. doi: 10.1038/srep46066
29. D'Avignon L.C, Chung K.K, Saffle J.R, Renz E.M, Cancio L.C. Prevention of Combat-Related Infections Guidelines Panel. Prevention of infections associated with combat-related burn injuries. *J Trauma.* 2011. No.71. P. 282–289.
30. Williams F.N. et al. The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center. *Crit Care.* 2009. No. 13. P. 183.
31. Самойленко Г.Е. Ожоги у детей. «Здоровье ребенка». 2006. №1(1).

32. Будкевич Л. И. и др. Современные возможности местного лечения детей с ожоговыми ранами. *Хирургия. Журн.им. Н.И. Пирогова*. 2012. № 10. С. 48-51.
33. Савчин В.С. Особливості хірургічного лікування дітей з опіками голови та шиї. *Клінічна хірургія*. 2012. №. 11. С. 30.
34. Шамаева С. Х., Миронов А. Ю., Потепов А. Ф. и др. Микрофлора ожоговых ран и её чувствительность к антибиотикам у детей с ожоговой болезнью. *Человек и его здоровье: Курский науч.-практ. вестн.* 2011. № 2. С. 91–95.
35. Frans F. A., Keli S. O., Maduro A. E. The epidemiology of burns in a medical center in the Caribbean. *Burns*. 2008. No. 34. P. 1142–1148.
36. Harats M. et al Burns in Israel, comparative study: demographic, etiologic and clinical trends 1997-2003 vs. 2004-2010. *Burns*. 2016. No. 42. P. 500–507.
37. Sheppard N. N., Hemington-Gorse S., Shelley O. P., Philp B., Dziewulski P. Prognostic scoring systems in burns: a review. *Burns*. 2011. No. 37. P. 1288–1295.
38. Church D., Elsayed S., Reid O., Winston B., Lindsay R. Burn wound infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2006. No.19. P. 403–434.
39. Jeshke M.G. et al Pathophysiologic response to burns in the elderly. *EBioMedicine*. 2015. No.2 P. 1536-1548. doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.07.040
40. Г. П. Козинец и др. Пути улучшения лечения остаточных ран у пострадавших с ожоговой травмой. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2012. No. 4. С. 192.
41. Нагайчук В.І., Назарчук О.А., Палій В.Г. та ін. Вивчення властивостей мікрофлори опікової поверхні у пацієнтів з опіками. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2014. No. 22. С. 194-199.
42. Coban Y.K. Infection control in severely burned patients. *World J. Crit. Care Med*. 2012. No. 1. P. 94–101.

43. Shupp J.W., Pavlovich A.R, Jeng J.C, Pezzullo J.C, Oetgen W.J, Jaskille A.D, et al. Epidemiology of bloodstream infections in burn-injured patients: a review of the national burn repository. *J. Burn Care Res.* 2010. No. 31. P.521–528.

44. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Бобровников А.Э. Оказание медицинской помощи пострадавшим с термической травмой в чрезвычайной ситуации: клинические рекомендации. М., 2015. 26 с.

45. Greenhalgh D.G, Saffle J.R, Holmes J.H, Gamelli R.L, Palmieri T.L, Horton J.W, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns . *J. Burn Care Res.* 2007. No. 28. P.776–901.

46. Chipp E., Milner C.S, Blackburn A.V. Sepsis in burns: a review of current practice and future therapies. *Ann. Plastic. Surg.* 2010. No. 65. P.228–236.

47. D'Avignon L.C, Hogan B.K, Murray C.K, Loo F.L, Hospenthal D.R, Cancio L.C. et al. Contribution of bacterial and viral infections to attributable mortality in patients with severe burns: an autopsy series. *Burns.* 2010. No. 36. P. 773–779.

48. Нагайчук В.І., Назарчук О.А., Палій І.Г. та ін. До характеристики сучасних інфекційних ускладнень у хворих з опіками. *Укр. мед. часопис.* 2014. №5 (103). С.123-126.

49. Коваленко О.М. Тактика лікування поширених опіків за різної глибини ураження. *Клініч. хірургія.* 2012. №. 2. С. 52-56.

50. Queiroz L. F. et al. Epidemiology and outcome analysis of burn patients admitted to an intensive care unit in a university hospital. *Burns.* 2016. No. 42. P. 655–662.

51. Нагайчук В. І. Порівняльна оцінка мікробіологічних досліджень і терміни інфікування опікових ран умовно патогенною мікрофлорою. *Хірургія України.* 2015. № 2. С. 52-55.

52. D. G. Greenhalgh. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. *Burns & Trauma.* 2017. No. 5. P. 23. doi:10.1186/s41038-017-0089-5

53. Boomer J.S., To K., Chang K.C, Takasu O., Osborne D.F., Walton A.H., et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011. No. 306. P. 2594–2605.
54. Hotchkiss R.S, Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Rev. Immunol.* 2013. No. 13. P. 862–874.
55. Mira J.C, Gentile L.F, Mathias J., Efron P.A, Brakenridge S.C., Mohr A.M., et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and the persistent inflammatory-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit. Care Med.* 2017. No. 45. P. 253–262.
56. Dellinger R.P, Levy M.M, Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013. No.39. P. 165–228.
57. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016. No. 315. P. 762–774.
58. Haisheng Li, Zhihui Yao, Jianglin Tan et al. Epidemiology and outcome analysis of 6325 burn patients: a five-year retrospective study in a major burn center in Southwest China. *Scientific Reports*. 2017. No. 7. P.1-9. doi: 10.1038/srep46066.
59. Klein M.B., Lezotte D.C., Heltshe S., Fauerbach J. Injury: Results From a Multicenter Database of Severe Burn Injury. *J. Burn Care Res.* 2011. No. 32(1). P. 66–78.
60. B. I. Eisenstein. Treatment challenges in the management of complicated skin and soft-tissue infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008. No. 14 (Suppl. 2). P. 17–25.
61. Некрасова Л.С., Свита В.М., Глушкевич Т.Г. та ін. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: методичні вказівки. МВ 9.9.5 - 143 /[.]. К.2007. 74с.

62. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. 15 изд-е, переработ., испр. и дополн. М.: Новая волна. Издатель Умеренков, 2007. С. 953.
63. Golshan, A., Patel C., Hyder A.A. A systematic review of the epidemiology of unintentional burn injuries in South Asia. *J. Public Health*. 2013. No. 35. P. 384–396.
64. Wolf S.E., Arnoldo B.D. The year in burns 2011. *Burns*. 2012. No. 38. P. 1096–1108.
65. E. F. Keen et al. Incidence and bacteriology of burn infections at a military burn center. *Burns*. 2010. Vol. 36. P. 461–468.
66. V. Kiuru, V. Anttila, J. Vuola Eradication of *Acinetobacter baumannii* Outbreak at a Burn Centre. *Supplement to J. of Burn Care and Research*. 2012. Vol. 33, No 2. P.15.
67. Wong T. H., Tan B. H, Ling M. L., Song C. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* on a burns unit — clinical risk factors and prognosis. *Burns*. 2002. Vol. 28, No. 4. P. 340–349.
68. Gupta S., Mahmood U., Gurung S. et al. Burns in Nepal: A population based national assessment. *Burns*. 2015. No. 41. P. 1126–1132.
69. Siran H. et al. Epidemiology of Burns in Rural Bangladesh: An Update *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017. No. 14(4). doi: 10.3390/ijerph14040381
70. Андреева С. В., Бахарева Л. И., Нохрин Д. Ю. Видовой состав микрофлоры ожоговых ран пациентов Челябинского областного ожогового центра. *Вестник Челябинского государственного университета. Биология*. 2013. № 7 (298). Вып. 2. С. 58–59.
71. Hussien. I. A, Habib K. A., Jassim K. A. Bacterial Colonization of Burn Wounds. *J. Baghdad for Sci*. 2012. Vol. 9 (4). P. 623–631.
72. Norbury W. et al. Infection in Burns. *Surgical infections*. 2016. Vol.17. No. 2. doi: 10.1089/sur.2013.134

73. Keen E.F., Robinson B.J., Hospenthal D.R., et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms recovered at a military burn center. *Burns* 2010. No.36. P.819–825.
74. Branski L.K., Al-Mousawi A., Rivero H. et al. Emerging infections in burns. *Surg. Infect.* 2009. No. 10. P. 389–397.
75. Patel J.A., Williams-Bouyer N. Infections in burn patients. In: Feigin R.D., ed. *Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia. Saunders: Elsevier, 2009. P. 1139–1151.
76. Guggenheim M., Zbinden R., Handschin A.E. et al. Changes in bacterial isolates from burn wounds and their antibiograms: A 20-year study (1986–2005). *Burns*. 2009. No. 35. P. 553–560.
77. Wibbenmeyer L., Danks R., Faucher L., Amelon M., Latenser B. et al. Prospective analysis of nosocomial infection rates, antibiotic use, and patterns of resistance in a burn population. *Journal of Burn Care and Research*. 2006. No. 27. P. 152–160.
78. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2009. No. 48. P. 1–12.
79. Calum H., Moser C., Jensen P.O., Christophersen L., Maling D.S. et al. Thermal injury induces impaired function in polymorphonuclear neutrophil granulocytes and reduced control of burn wound infection. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009. No. 156. P. 102–110.
80. Rice L.B Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *Journal of Infectious Diseases*. 2008. No. 197. P. 1079–1081.
81. Edwards-Jones V., Greenwood J.E. What's new in burn microbiology? James Laing Memorial Prize Essay 2000. *Burns*. 2003. No. 29. P. 15–24.
82. Avni T. et al. Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 340:c241 doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.c241>

83. Müller M. et al. Aetiology of adult burns treated from 2000 to 2012 in a Swiss university hospital. *Burns*. 2016. No. 42. P. 919–925.
84. Назарчук О.А., Палій Д.В., Нагайчук В.І., Осадчук Н.І., Кьоніг Е., Бобир В.В. Аналітичне прогнозування чутливості до аміноглікозидів *Pseudomonas aeruginosa*. *Вісник морфології*. 2016. Т.22, №2. С. 222-224.
85. Greenhalgh D.G., Saffle J.R., Holmes J.H.T. et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J. Burn Care Res*. 2007. No.28. P. 776–790.
86. American Burn Association. Burn incidence and treatment in the US: 2012 Facts sheet. Chicago. The Association, 2012. Режим доступу: <http://ameriburn.org/who-we-are/media/burn-incidence-fact-sheet/>
87. Глумчер Ф.С., Харченко Л. А., Проскурякова Н. Б. Микробиологический мониторинг резистентности микроорганизмов в отделениях интенсивной терапии Украины. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2009. №2. С. 5–20.
88. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Проблема вибору антибактеріальних препаратів при лікуванні хворих з опіковою інфекцією. *Антибактеріальна терапія у XXI сторіччі: проблеми та досягнення: матеріали наук.-практ. конф. за участі міжнар. спец. (м. Харків, 23 листоп. 2016 р.)*. Харків. 2016. С. 150-152. (Особистий внесок дисертанта полягав у збиранні та аналізі літературних джерел, підготовці матеріалів до друку).
89. Кузнецова М.В., Николаева Н.В., Касатов А.В., Карпунина Т.И. Фенотипические характеристики штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, изолированных в стационарах хирургического профиля. *Уральский медицинский журнал*. 2009. Т. 9. С. 1-11.
90. Яковлев С.В., Шахова Т.В., Рамишвили В.Ш. и др. Антибиотикорезистентность в стационаре: контролируем ли мы ситуацию? *Стерил. госпит. инфек.* 2007.Т. 2 (4). С. 24-32.
91. Яковлев С. В. Современные проблемы антибактериальной терапии госпитальных инфекций: «горячие точки» резистентности. *Український*

журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва. 2005. Т. 6, №1. С. 30–38.

92. Barbut F., Yezli S., Mimoun M., Pham J., Chaouat M., Otter J.A. Reducing the spread of *Acinetobacter baumannii* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on a burns unit through the intervention of an infection control bundle. *Burns*. 2013. No. 39(3). P. 395–403. doi:10.1016/j.burns.2012.07.007.

93. Huttner A., Harbarth S., Carlet J., Cosgrove S., Goossens H., Holmes A., Jarlier V., Voss A., Pittet D. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013. No. 2. P.31. doi: 10.1186/2047-2994-2-31.

94. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Проблема антибіотикорезистентності *P. aeruginosa* в опіковому стаціонарі. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали LIX наук. – практ. конф. (м. Тернопіль, 15 черв. 2016 р.). Тернопіль. 2016. С. 205. (Особистий внесок дисертанта полягав у збиранні та аналізі літературних джерел, підготовці матеріалів до друку).*

95. Azzopardi E.A. et al Gram negative wound infection in hospitalised adult burn patients-Systematic Review and Metanalysis. *PLoS One*. 2014. No. 9(4).e95042. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3994014/>

96. Iraj Nikokar et al. Antibiotic resistance and frequency of class 1 integrons among *Pseudomonas aeruginosa*, isolated from burn patients in Guilan, Iran. *Iranian journal of microbiology*. 2013. Vol. 5. No. 1. P. 36-41.

97. Alhede M., Bjarnsholt T., Givskov M., Alhede M. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Mechanisms of Immune Evasion. *Adv. Appl. Microbiol.* 2014. No. 86. P. 1–40. doi: 10.1016/B978-0-12-800262-9.00001-9

98. Антибіотикорезистентність в хірургії / А. Г. Салманов та ін.; відп. ред. А. Г. Салманова. Харків: НТМТ, 2012. 456 с.

99. Azzopardi E.A, Ferguson E.L, Thomas D.W. The enhanced permeability retention effect: a new paradigm for drug targeting in infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013. No. 68. P. 257–274.
100. Arede P. et al. The anti-repressor MecR2 promotes the proteolysis of the mecA repressor and enables optimal expression of beta-lactam resistance in MRSA. *PLoS Pathog*. 2012. No. 8. e1002816. doi:10.1371/journal.ppat.1002816.
101. Arede P., Oliveira D.C. Proteolysis of mecA repressor is essential for expression of methicillin resistance by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2013. No.57. P. 2001-2002. doi: 10.1128/AAC.02510-12.
102. Белобородов В. Б. Проблемы антибактериальной терапии хирургических инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой. *Сучасні інфекції*. 2010. № 4. С. 108–115.
103. Laupland K.B.et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013. No. 19 P. 465-471. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03903.x.
104. Mehta S., Singh C., Plata K.B., Chanda P.K., Paul A., Riosa S., Rosato R.R., Rosato A.E. Beta-Lactams increase the antibacterial activity of daptomycin against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and prevent selection of daptomycin-resistant derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2012. No. 56. P. 6192-6200. doi: 10.1128/AAC.01525-12.
105. Jimenez J. N. et al A comparison of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* reveals no clinical and epidemiological but molecular differences. *Int. J. Med. Microbiol.* 2013. No. 303. P. 76-83. doi.:10.1016/j.ijmm.2012.12.003.
106. Hemaiswarya S., Kruthiventi A.K., Doble M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. *Phytomedicine*. 2008. No.15. P. 639-652. doi: 10.1016/j.phymed.2008.06.008.

107. Wagner H. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Fitoterapia*. 2011. No. 82. P. 34-37. doi:10.1016/j.fitote.2010.11.016.
108. Worthington R.J., Melander C. Combination approaches to combat multidrug-resistant bacteria. *Trends Biotechnol.* 2013. No. 31. P. 177-184. doi: 10.1016/j.tibtech.2012.12.006.
109. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Методичні рекомендації / уклад.: Ю. Л. Волянський І. С. Гриценко, В. П. Широбоков та ін. Київ. 2004. 38 с.
110. Kwang Chear Lee, Kavita Joory, Naiem S. Moiemmen History of burns: The past, present and the future. *Burns & Trauma*. 2014. Vol 2, No. 4.
111. Hardwicke J, Thomson R, Bamford A, Moiemmen N. A pilot evaluation study of high resolution digital thermal imaging in the assessment of burn depth. *Burns*. 2013.No. 39. P. 76-81.
112. Коваленко. О. М. та ін. Вплив хірургічного лікування на перебіг ранового процесу у хворих з поширеними опіками. *Клінічна хірургія*. 2012. No 11. С. 17.
113. Orban C., Tomescu D. Важность ранней диагностики сепсиса у пациентов с ожогами тяжелой степени: исходы 100 пациентов. *Therapia. Укр. медичний вісник*. 2013. No. 12. С. 74-76.
114. А. Н. Литовченко и др. Инфузионная терапия ожогового шока - еще раз об известном. *Медицина неотлож. состояний*. 2012. No. 4. С. 9-13.
115. Спиридонова Т.Г. Патогенетические аспекты лечения ожоговых ран. *РМЖ*. 2002. №8. С. 395.
116. Спиридонова Т.Г. Консервативное лечение ожоговых ран. *РМЖ*. 2001. №13. С. 560.
117. Адмакин А. Л. и др. Опыт применения гелевых и альгинатных раневых покрытий при лечении ожогов. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2012. Том 171, No. 6. С. 62-64.

118. Самойленко Г. Е., Носенко В. М. Местное применение гепарина при хирургическом лечении ожогов у детей в стадии ожогового шока. *Клінічна хірургія*. 2012. No. 11. С. 30-31.
119. Li L.G. et al Application of carbon fiber dressing on burn wounds. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*.2006. No. 44. P.1047-1049.
120. Chen J., Han C.M., Su G.L., Tang Z.J., Su S.J., Lin X.W. Randomized controlled trial of the absorbency of four dressings and their effects on the evaporation of burn wounds. *Chin. Med. J.* 2007. No.120. P.1788-1791.
121. Aziz Z., Abu S.F., Chong N.J. A systematic review of silver-containing dressings and topical silver agents (used with dressings) for burn wounds. *Burns*. 2012. No. 38. P.307–318.
122. Nikkhah D., Gilbert P., Booth S., Dheansa B. Should we be using silver based compounds for donor site dressing in thermal burns? *Burns*. 2013. No. 39. P. 1324–1325.
123. Pastar I., Stojadinovic O., Yin N.C., Ramirez H., Nusbaum A.G., Sawaya A. et al. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Adv. Wound Care*. 2014. No.3. P.445–464.
124. Bigliardi P.L., Buchner S., Ruffli T., Bigliardi-Qi M. Specific stimulation of migration of human keratinocytes by mu-opiate receptor agonists. *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 2002.No. 22. P.191–199.
125. Tausche A.K, Skaria M., Bohlen L., Liebold K., Hafner J., Friedlein H. et al. An autologous epidermal equivalent tissue-engineered from follicular outer root sheath keratinocytes is as effective as split-thickness skin autograft in recalcitrant vascular leg ulcers. *Wound Repair Regen*. 2003. No. 11. P. 248–252.
126. Bisson F., Rochefort E., Lavoie A., Larouche D., Zaniolo K., Simard-Bisson C. et al. Irradiated human dermal fibroblasts are as efficient as mouse fibroblasts as a feeder layer to improve human epidermal cell culture lifespan. *Int. J. Mol. Sci.* 2013. No. 14. P. 4684–4704.
127. Idrus R.B., Rameli M.A., Low K.C., Law J.X., Chua K.H., Latiff M.B. et al. Full-thickness skin wound healing using autologous keratinocytes and

dermal fibroblasts with fibrin: bilayered versus single-layered substitute. *Adv. Skin Wound Care*. 2014. No.27. P. 171–180.

128. Auxenfans C., Menet V., Catherine Z., Shipkov H., Lacroix P., Bertin-Maghit M. et al. Cultured autologous keratinocytes in the treatment of large and deep burns: a retrospective study over 15 years. *Burns*. 2015. No.41. P. 71–79.

129. Auxenfans C., Shipkov H., Bach C., Catherine Z., Lacroix P., Bertin-Maghit M. et al. Cultured allogenic keratinocytes for extensive burns: a retrospective study over 15 years. *Burns*. 2014. No. 40. P. 82–88.

130. Wood F.M., Kolybaba M.L., Allen P. The use of cultured epithelial autograft in the treatment of major burn wounds: eleven years of clinical experience. *Burns*. 2006. No.32. P. 538–544.

131. Curran T.A., Ghahary A. Evidence of a role for fibrocyte and keratinocyte-like cells in the formation of hypertrophic scars. *J. Burn Care Res*. 2013. No. 34. P. 227–231.

132. Van der Veer W.M., Bloemen M.C., Ulrich M.M., Molema G., van Zuijlen P.P., Middelkoop E. et al. Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation. *Burns*. 2009. No. 35. P. 15–29.

133. Lewis C.J. Stem cell application in acute burn care and reconstruction. *J. Wound Care*. 2013. No. 22. P. 7–8.

134. Sasaki M., Abe R., Fujita Y., Ando S., Inokuma D., Shimizu H. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J. Immunol*. 2008. No.180. P. 2581–2587.

135. Bey E., Prat M., Duhamel P., Benderitter M., Brachet M., Trompier F. et al. Emerging therapy for improving wound repair of severe radiation burns using local bone marrow-derived stem cell administrations. *Wound Repair Regen*. 2010. No. 18. P. 50–58.

136. Kim W.S., Park B.S., Sung J.H., Yang J.M., Park S.B., Kwak S.J. et al. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *J. Dermatol. Sci*. 2007. No. 48. P. 15–24.

137. Nakagami H., Maeda K., Morishita R., Iguchi S., Nishikawa T., Takami Y. et al. Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. No. 25. P. 2542–2547.
138. Kurata S., Itami S., Terashi H., Takayasu S. Successful transplantation of cultured human outer root sheath cells as epithelium. *Ann. Plast. Surg.* 1994. No. 33. P. 290–294.
139. Вільцанюк О. А., Хуторянський М. О. Клінічна оцінка ефективності застосування сучасних препаратів для місцевого медикаментозного лікування гнійних ран. *Галицький лікарський вісник.* 2012. № 3 (19). С. 21 – 22.
140. Винник Ю. С., Маркелова Н. М., Тюрюмин В. С. Современные методы лечения гнойных ран. *Сибирское медицинское обозрение.* 2013. № 1. С. 18-24.
141. Дронов А. И., Скомаровский А. А., Колесник В. А. и др. Современные подходы к лечению ран в зависимости от фаз раневого процесса. *Шпитальна хірургія.* 2013. № 2. С. 68 – 69.
142. Колсанов А. В., Толстов А. В., Воронин А. С. Новое в лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей. *Вестник новых медицинских технологий.* 2014. Т. 18, № 4. С. 65-66.
143. Штанюк Є. А., Мінухін В. В., Ляпунов М. О. та ін. Вивчення антимікробної активності мазей, які містять офлоксацин та левофлоксацин, щодо основних збудників ранової інфекції. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2014. № 22. С. 64 – 67.
144. Hughes M. A. Wound infection: a knowledge deficit that needs addressing. *British Journal of Nursing.* 2016. Vol. 25. P. 46-51.
145. Жадинский Н. В., Жадинский А. Н. Пато- и самогенетические аспекты раневого процесса (обзор литературы). *Український журнал хірургії.* 2013. № 2. С. 158-162.

146. Ковальчук В. П. Результати порівняльного дослідження чутливості до антисептиків плівкових та планктонних форм бактерій. *Biomedical and Biosocial Antropology*. 2014. № 22. С. 92-95.

147. Scalise A., Bianchia A., Tartaglione C. et al. Microenvironment and microbiology of skin wounds: the role of bacterial biofilms and related factors. *Seminars in Vascular Surgery*. 2015. Vol. 28. P. 151-159.

148. Алексеев А. А., Бобровников А. Э. Изучение эффективности повязок с иммобилизованными ферментами для лечения ожоговых ран. *Комбустиология*. 2012. № 48. Режим доступа: <http://www.burn.ru/last/>

149. Лесовой Д. Е., Кузнецов Н. Ю., Артюхов А. А., Штильман М. И., Чудных С. М. Восстановительная терапия тяжелых дефицитов мягких тканей в экспериментальной ожоговой ране с использованием гидрогелевого раневого покрытия ММ-Гель-Р. *Биомедицина*. 2010. № 4. С. 33-39.

150. Парамонов Б. А. и др. Ожоги : рук. для врачей. СПб.: Спец. Лит., 2000. 480 с.

151. Алексеев А. А., Бобровников А. Э. Местное применение стимуляторов регенерации для лечения ожоговых ран. *Комбустиология*. 2010. № 41. Режим доступа: <http://www.burn.ru/all/>

152. Парамонов, Б. А. Современные возможности и перспективы развития методов восстановления кожного покрова у тяжело обожжённых (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1997. 406 с

153. Kennedy P., Brammah S., Wills E. Burns, biofilm and a new appraisal of burn wound sepsis. *Burns*. 2010. N.36 (1). P. 49–56. doi:10.1016/j.burns.2009.02.017

154. Hall-Stoodley L., Stoodley P., Kathju S., Hoiby N., Moser C., Costerton J.W. et al. Towards diagnostic guidelines for biofilm-associated infections. *FEMS. Immunol. Med. Microbiol.* 2012. No. 65(2) P.127–145. doi:10.1111/j.1574-695X.2012.00968.x

155. Branski L.K., Al Mousawi A., Rivero H., Jeschke M.G., Sanford A.P., Herndon D.N. Emerging infections in burns. *Surg. Infect.* 2009. No. 10(5). P.389–397.
156. Kallstrom G. Are quantitative bacterial wound cultures useful? *J. of Clin. Micro.* 2014. No. 52(8). P. 2753–6.
157. Kwei et al. Protocol for a systematic review of quantitative burn wound microbiology in the management of burns patients. *Systematic Reviews.* 2015. No.4. P. 150 doi: 10.1186/s13643-015-0137-9
158. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from October 1986-April 1998, issued June 1998. *Am. J. Infect. Control.* 1998. Vol. 26. No. 5. P. 522–555.
159. Velnar T., Bailey T., Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J. Int. Med. Res.* 2009. Vol. 37. No5. P. 1528–1542.
160. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция. Ростов н/Д: Феникс, 2006. 427 с.
161. Кузина М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция: рук. для врачей. М.: Медицина, 1990. 592 с.
162. Шалімов О.О., Саєнко В.Ф., Даценко Б.М. та ін. Сучасне медикаментозне лікування ран: відом. інстр. Ін-т хірургії та трансплантології АМН України. К., 2002. 35 с.
163. Чадаев. А.П., Климиашвили А.Д. Современные методики местного медикаментозного лечения инфицированных ран. *Хирургия.* 2003. №1. С. 54–56.
164. Шевченко В.С., Шевченко С.В. Сучасні аспекти комплексного лікування гнійної рани м'яких тканин. *Клінічний хірург.* 2003. №11. С.63.
165. Козлов Р. С. Селекция резистентности микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного

ущерба». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010. № 12 (4). С. 284–294.

166. Козлов Р. С., Голуб А. В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011. № 13 (4). С. 322–334.

167. Ковальова О. П., Брусніцина М. О., Соломаха Б. П. та ін. Особливості застосування антибіотиків та засади раціональної антибіотикотерапії при лікуванні опікової рани. Науковий конгрес "IV Міжнародні Пироговські читання", присвячений 200-річчю з дня народження М. І. Пирогова. XXII з'їзд хірургів України: матеріали (Вінниця, 2-5 червня 2010 р.). Вінниця, 2010. Т. I. С. 206.

168. Bowler P.G., Duerden B.I., Armstrong. D.G. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clinical Microbiology Reviews*. 2001. Vol. №14 (2). P. 244–269. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88973/>

169. Осипова В. Л. Внутрибольничная инфекция: учеб. пособие. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2012. 240 с.

170. Сорокобаткин В. В., Фоменко М. В., Горбачева С. Е. и др. Микробиологический мониторинг за внутрибольничными инфекциями на современном этапе. *Актуальные вопросы частной эпидемиологии: Инфекция и иммунитет*. 2012. Т. 2, № 1–2. С. 496–497.

171. Гайдуль К.В., Муконин А. А. Раневая инфекция: этиология, диагностика и антимикробная терапия: крат. информ. пособ. для практ. врачей. М.: Науч.-информ. центр ООО «АБОЛмед», 2005. 32 с.

172 Крутиков М. Г., Бобровников А. Э.. Местное лечение ран и ожогов. *Российские аптеки*. 2006. №5 с.29-31.

173. Белоцерковский Б. З. и др. Антибиотики в хирургии и интенсивной терапии. *Инфекции в хирургии*. 2009. Т. 7, № 2. С. 70–76.

174. Митрофанова Н. Н., Мельников В. Л. Анализ структуры и уровня антибиотикорезистентности клинически значимых штаммов микроорганизмов ожогового отделения многопрофильного ЛПУ. *Современные проблемы инфекционной патологии человека*: сб. науч. тр. Минск, 2010. Вып. 3. С. 342–347.

175. Энтеросорбция / Под ред. Н.А. Белякова. Л., 1991. 336 с.

176. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.И. Эфферентные методы в медицине. М.: Медицина, 1989. 352 с.

177. Козинец Г.П. Патогенетическое обоснование различных методов дезинтоксикации при ожоговой болезни и влияние их на течение раневого процесса: автореф. дисс. ... д-ра.мед.наук. К., 1992. 37с.

178. Ефферентні методи лікування в сучасній медичній практиці / Під ред. В.П. Маленького. Вінниця: Вид-во мед. ун-ту, 1996. 89 с.

179. Чернякова Г. М. Застосування сорбційних технологій для лікування інфікованих опікових ран в експерименті. *Запорозький медичинський журнал*. 2017. Т. 19, № 6 (105). С.793-797. (Web of Science).

180. Носач Л. В., Гнатишин Л. Б. Використання аморфного високодисперсного кремнезему в медицині. *Наукові записки. Природничі науки*. 2003. Т. 22.ч.3 С. 442-446.

181. Химия поверхности кремнезема: В 2 ч. / Под ред. академика НАН Украины А. А. Чуйко.К., 2001.

182. Земскова Л.А. Модифицированные углеродные волокна: сорбенты, электродные материалы, катализаторы. *Вестник ДВО РАН*. 2009. № 2 стр.39-52.

183. Земскова Л.А., Шевелева И.В., Войт А.В., Сергиенко В.И., Плевака А.В. Сорбционные материалы на основе углеродных волокон. *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2006. Т. 6, ч. 3. С. 1169-1174.

184. Лысенко А.А. Перспективы развития исследований и производства углеродных волокнистых сорбентов. *Химические волокна*. 2007. № 2. С. 4-11.

185. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Воронін Є. П. Сучасний погляд на місцеве лікування опіків з інфекційною складовою (огляд літератури). *Вісник біології та медицини*. 2016. Т.1, №133. С. 68-72. (Особистий внесок дисертанта полягав у доборі та аналізі літературних джерел, підготовці матеріалів до друку).

186. Pozdnyakov A.S. et al Nontoxic hydrophilic polymeric nanocomposites containing silver nanoparticles with strong antimicrobial activity. *International Journal of Nanomedicine*. 2016.: No. 11. P.1295–1304

187. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Воронін Є. П. та ін. Обґрунтування антимікробної ефективності аплікаційних біонанокмпозитів для лікування опікової інфекції, спричиненої *S. aureus* та *P. aeruginosa*. *Клінічна хірургія*. 2017. № 12. С. 48-51. (Scopus) (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, збиранні та статистичної обробці матеріалу, участі в написанні та підготовці до друку).

188. Козинец Г.П., Слесаренко С.В., Радзиховский А.П., Повстяной Н.Е., Шейман Б.С. Ожоговая интоксикация. Патогенез, клиника, принципы лечения. М.: МЕД пресс-информ, 2005.177 с., илл.

189. Коваленко О. М. Тактика лікування поширених опіків за різної глибини ураження. *Клініч. хірургія*. 2012. No. 2. С. 52-56.

190. Беляева О. А., Нешта В. В., Процюк Р. Р., Тугушев А. С. Применение аппликационных сорбентов нового поколения в гнойной хирургии. *Клінічна хірургія*. 2007. № 11 —12.

191. Duarte Mouraa et al. Chitosan nanocomposites based on distinct inorganic fillers for biomedical applications. *Science and Technology of advanced Materials*. 2016 Vol. 17, No.1. P.626–643. doi.org/10.1080/14686996.2016.1229104.

192. Николаев В.Г., Михаловский С.В., Гурина Н.М. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия. *Эфферентная терапия*. 2005. Т. 11, № 4. С.3-17.

193. Кремнеземы в медицине и биологии / Под ред. А.А. Чуйко. Киев; Ставрополь, 1993. 259 с.
194. Фисталь Э.Я. Сперанский И.И.Арефьев В.В.Тимошенко и др. Применение препарата «атоксил» в комплексном лечении обожжённых. *Комбустолог*. 2006. № 27. Режим доступа: <http://combustiolog.ru/journal/primenenie-preparata-atoksil-v-kompleksnom-lechenii-obozhzhyonny-h/>
195. Клинико-экспериментальные данные по препарату Гентаксан. 2000. Режим доступа: <http://bcpp.com.ua/ru/article/kliniko-e-ksperimentalnyie-dannyye-po-preparatu-gentaksan>.
196. Модулююча дія аплікаційної сорбції на розвиток раннього процесу при опіках. Режим доступа: http://www.farkos.com.ua/ru/publications/modulyuyucha_diya_aplikatsiyanoi
197. Чернякова Г. М. Вплив наночасток срібла на активність антибіотиків відносно *E. coli* та *S. aureus*. *Youthnanobiotech-2016. Молодіжний форум з нанобіотехнологій: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю* (м. Київ, 25-26 трав. 2016 р.). Київ. 2016. С. 94.
198. Чернякова А. М., Минухин В.В. Оценка эффективности применения аппликационного сорбента оригинального состава для лечения экспериментальной синегнойной ожоговой инфекции. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2017. № 5 (1). С. 698–702. (*Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, доборі та обробці матеріалу, участі в написанні та підготовці до друку*).
199. Бондарчук О.И, Кадошук Т.А., Сандер С.В. и др. Аппликационная сорбция полисорбом в лечении гнойных ран и гнойно-воспалительных заболеваний. *Кремнеземы в медицине и биологии / Под ред. АА Чуйко.* - Киев; Ставрополь, 1993. С. 141-146.
200. Способ остановки кровотечения: пат. 2093159 РФ; Заявл. 06.04.88. Зарегистр. 20.10.97.

201. Чернякова А. М. Ранозаживляющие свойства аппликационного сорбента у животных с экспериментальной синегнойной ожоговой инфекцией. *Медицина III тысячоліття: матеріали міжвуз. конф. молодих вчених та студентів* (м. Харків, 16-17 січ. 2017 р.) Харків. 2017. С.84.

202. Бондарчук О.И. Механизмы гемостатического действия полисорба *Актуал. пробл. клін. Фармакології: матеріали наук.-практ.конф. Вінниця* 1998. С. 230-231.

203. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Антибактеріальна активність протимікробних сумішей аплікаційного призначення з сульфометаксазолом. *Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями: матеріали наук.- практ. конф.* (м. Харків, 18-19 трав. 2017 р.) Харків. 2017. С.41-42. *(Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, збиранні та обробці матеріалу, участі в написанні та підготовці до друку).*

204. Проворотов В.М., Бисюк Ю.В., Старокожева Н.А. О клинической эффективности лечения больных хроническим бронхитом и токсикозом беременных с применением энтеросорбентов. *Клин. мед.* 1996. № 1. С. 48-50.

205. Бондарь С.А. Роль эндогенной интоксикации в патогенезе экземы и коррекции ее энтеросорбцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1992. 23 с.

206. Билынский Б. Т., Фецич Т.Г. Олійнык Ю.Ю. и др. Применение полисорба в процессе химиотерапии у онкологических больных. *Кремнеземы в медицине и биологии.* Киев;Ставрополь, 1993. С. 162-165.

207. Мадалиходжаев Р.С Лечение метастатического рака молочной железы с использованием общей управляемой гипертермии, гипергликемии и сорбционной детоксикации. Ташкент: Изд.-полиграф. объединение им. Ибн Сины, 1993. 67 с.

208. Пов'язка для ран: пат. 15308 UA, A61F13/04. І.І. Герашенко, С.В. Сандер, О.І. Бондарчук та ін. Бюл. N 2 3.

209. Способ остановки кровотечения: пат. 2093159 RU, 6 А 61 К 33/00. / О.И. Бондарчук, Т.А. Кадошук, С.В. Сандер и др. Заявл. 06.04.88. Зарегистр. 20.10.97.

210. Голубев В.А., Залата Н. Д., Левченко Л.М. Роль энтеросорбции в комплексном лечении вагитных гестозов. *Педиатрия, акушерство и гинекология*. 1992. № 5/6. С. 56-57.

211. Винницький О.І., Голота Л. І., Попович А.І. Стан гормонів фетоплацентарного комплексу при застосуванні ентеросорбції у жінок з поєднаними токсикозами. *Пленум правління наук. т-ва акушерів-гінекологів України: матеріали наук.-практ. конф.* Полтава. 1994. С. 14-15.

212. Іванюта О.В., Ципкун А.Г., Ониська Л.Ф. До питання про механізм лікувальної ентеросорбції при пізніх гестозах вагітних. *Пленум правління наук. т-ва акушерів-гінекологів України: матеріал наук.-практ. конф.* Полтава. 1994 С. 48-49.

213. Хміль С.В., Ничик А.З. Вплив ентеросорбції на рівень ендогенної інтоксикації у породіль групи ризику виникнення гнійно - запальних ускладнень кесарського розтину. *Укр. мед.вісті*. 1998. №1/2.С. 62.

214. Ничик А.З. Роль детоксикації та лазеротерапії в комплексній профілактиці гнійно-запальних ускладнень кесарського розтину у породіль групи ризику: автореф. дис. ... канд.мед. наук. Вінниця, 1999. 20 с.

215. Добровольська М.К, Кузник Н.В., Чепель Л. І. та ін. Застосування високодисперсного кремнезему препаратів, іммобілізованих на основі, для профілактики і лікування стоматологічних захворювань. *Вісн. Вінниц. держ. мед. Ун-ту*. 1999. 3, №1. С. 99-100.

216. Дрожжина В.А. Естественные биологически активные вещества в профилактике и лечении заболеваний зубов и пародонта: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. СПб., 1995. 33 с.

217. Грохольський А.Л, Козловський С.І., Павлик С.Л та ін. Лікування хворих пародонтом іммобілізованими препаратами рослинного походження. *Вісн. Вінниц. мед. ун-ту*. 1999. № 1. С. 222-223.

218. Gun'ko V.M., Mironyuk I.F., Zarko V.I. et al. Structural and adsorptive features of fumed silicas synthesized under varied conditions. *Fiz. Khim. Tekhnol. Poverkhn.* 2001. No. 4-6. P. 20-34.
219. Mironyuk I.F., Gun'ko V.M., Turov V.V. et al. Characterization of fumed silicas and their interaction with water and dissolved proteins. *Coll. and Surf.* 2001. No. 1/2. P. 87-101.
220. Гунько В.М. Механизмы химических реакций на поверхности высокодисперсных оксидов: Дис. ...д-ра хим. наук. Киев, 1995. 478 с.
221. Чуйко А.А., Горлов Ю.И. Химия поверхности кремнезема. Строение поверхности, активные центры, механизмы сорбции. Киев: Наук. думка, 1992. 248 с.
222. Палій Г. К., Назарчук О. А., Палій Д. В. та ін. Мікробіологічне дослідження властивостей порошкової композиції Асперсепт плюс. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* 2014. Т.18, № 1.С. 38-42.
223. Rudzinski W, Charmas R., Borowiecki T. Adsorption new and modified inorganic sorbents; studies in surface science and catalysis / Eds A. Dabrowski, V.A Tertykh / Amsterdam:Elsevier, 1996. Vol. 99. P. 357-410.
224. Moustafa M.G. et al. Use of chitosan/polyamine biopolymers based cotton as a model system to prepare antimicrobial wound dressing. *International Journal of Diabetes Mellitus.* 2009. №1.P.61-64.
225. Dupont J. et al. Food uses and health effects of corn oil. *J. Am. Coll. Nutr.* 1990. Vol. 9 (5). P. 438-470.
226. Воронин Е.Ф., Носач Л.В., Гунько В.М. Газофазное сольватостимулированное адсорбционное модифицирование наноразмерного кремнезёма нелетучими органическими соединениями. *Поверхность.* 2010. Вып. 2 (17). С. 221–243.
227. Наказ МОЗ України №167 від 05.04.2007р. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». К., 2007. 52с.

228. Биологическая характеристика и микробиологическая идентификация неферментирующих грамотрицательных бактерий: учебное пособие / сост. Ю. Л. Волянский, В. И. Чернявский, С. В. Бирюкова и др. Харьков, 2010. 47 с.

229. Хоулт Дж., Криг Н., Снит П. и др. Определитель бактерий Берджи в 2-х томах / под ред. Г. А. Заварзина. 9-е изд. М.: Мир, 1997. 432с.

230. D. Vos, G. M. Garrity, D. Jones, N. R. Krieg, W. Ludwig, F. A. Rainey, K.-H. Schleifer, W. B. Whitman. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Vol. III, The Firmicutes. 2009. P. 392–421.

231. Стандартизація приготування мікробних суспензій: Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №1632006 К. : Укрмедпатентінформ. 2006. 10 с.

232. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: методичні вказівки затвержені МОЗ України від 05.04.07. Київ. 2007. 9 с.

233. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: методичні рекомендації / уклад.: Ю. Л. Волянський І. С. Гриценко, В. П. Ширококов та ін. Київ, 2004. 38 с.

234. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения ран / Б. М. Даценко, С. В. Бирюкова, Т. И. Тамм и др. Москва: МЗ СССР, 1989. 47 с.

235. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів Методичні рекомендації. Київ: Авіцена, 2001. 528 с.

236. Пристрій для моделювання опікової хвороби: пат. № 51424 Україна. № 2002032181; заявл. 19.03.2002; опубл. 15.11.2002.

237. Спосіб моделювання інфікованої опікової рани у лабораторних тварин: пат. № 123558 Україна. № u2017107370; заявл. 06.11.2017; опубл. 26.02.2018, Бюл. № 4. 4с. *(Особистий внесок дисертанта - відтворено*

експериментальну частину, проаналізовано результати, підготовлено матеріали до друку).

238. Кочетыгов, Н. И. О способах воспроизведения термических ожогов в эксперименте. Л.: ВМОЛА им. С. М. Кирова, 1964. 46 с.

239. Richard J.-L., Daures J.-P., Richard C. P. et al. Of Mice and Wounds: Reproducibility and Accuracy of a Novel Planimetry Program for Measuring Wound Area. *Wounds*. 2000. Vol. 12, № 6. P. 18-21.

240. Шпатель для нанесення порошкових лікарських сумішей на рану: пат. 118267 Україна. № 201702593; заявл. 20.03.2017; опубл. 25.07.2017, Бюл. № 14. 4 с. (*Особистий внесок дисертанта полягав в участі в розробленні пристрою для нанесення порошкових препаратів та підготовці матеріалу до друку*).

241. Інструмент для нанесення порошкоподібних препаратів на ранову поверхню: пат. 118573 Україна. № 201702591; заявл. 20.03.2017; опубл. 10.08.2017, Бюл. № 15. 4 с. (*Особистий внесок дисертанта полягав в участі у розробленні пристрою для нанесення порошкових препаратів та підготовці матеріалу до друку*).

242. Шелкова Н. Г., Прокопец В. П. Метод кількісного дослідження вмісту бактерій у клінічних матеріалах, що відібрані за допомогою ватного тампону. *Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2008. № 17 (2). С. 698-702.

243. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.mil-surgery.com/pdf/lekciya/infectiya/ranvoy%20proces.pdf>

244. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпрессинформ., 2009. 896 с.

245. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. – М.: Медицина, 1961. - 339 с.

246. Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир, 1960. 648 с.

247. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная). Москва: иностранная литература, 1962. 962 с.
248. Гланц С. Медико - биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
249. Зайцев В. М. и др. Прикладная медицинская статистика. Спб.: ФОЛИАНТ, 2003. 432 с.
250. Хирургическая инфекция: Учебник для слушателей-хирургов Украинской военно-медицинской академии, врачей-интернов, практикующих хирургов / Под ред. Я.Л. Заруцкий. К., 2009. 296 с.
251. Iman A. H., Khalid A. H., Kifah A. J. Bacterial Colonization of Burn. *Wounds J. Baghdad for Sci.* 2012. Vol. 9, No. 4. P. 623-631.
252. Руководство по интенсивной терапии / Под ред. А.И. Трещинского, Ф.С. Глумчера. К.: Вища шк., 2004. 582 с.
253. Cambiaso-Daniel J. et al. Topical Antimicrobials in Burn Care: Part 1- Topical Antiseptics. *Ann. Plast. Surg.* 2018. doi: 10.1097/SAP.0000000000001297.
254. Church D., Elsayed S., Reid O. et al. Burn wound infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006. Vol. 2, No. 19. P. 403–434.
255. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Крутиков М.Г. Местное использование антимикробных средств для лечения ожоговых ран / Режим доступа: <http://combustiolog.ru/journal/mestnoe-ispol-zovanie-antimikrobnny-h-sredstv-dlya-lecheniya-ozhogovy-h-ran/>
256. Инфекции в интенсивной терапии./ С.В. Сидоренко, С.В. Яковлев М.: Издательство «Бионика», 2003. 208 с.
257. Cilurzo F. et al Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development. *Expert Opin. Drug. Deliv.* 2012. Vol. 9, No 1. P. 33–45.
258. Мангуренко О.И., Федчун Е.А., Левчук П.В., Грицай В.Ф. Локальный мониторинг антибиотикочувствительности. *Актуальні питання фарм. і медичної науки та практики.* 2011. Вип. XXIV. №1. С. 126-128.

259. Wang L.F. et al Drug resistance analysis of bacterial strains isolated from burn patients. *Genet. Mol. Res.* 2014. No.13(4). P. 9727-9734. doi:10.4238/2014.

260. Подсви́рова И.А. Микробиологический мониторинг патогенно-гно́йно-воспалительных заболеваний в хирургических отделениях и отделении реанимации и интенсивной терапии в многопрофильном стационаре: дис. ... канд.мед.наук. Москва, 2014. Режим доступа: <http://libed.ru/knigi-nauka/540852-1-mikrobiologicheskij-monitoring-patogenov-gnoyno-vozpалitelnih-zabolevaniy-hirurgicheskikh-otdeleniyah-otdelenii-re.php>

261. Чернякова Г. М., Мінухін В.В. Етіологічна структура та чутливість до антибіотиків основних збудників інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіками. *Експериментальна і клінічна медицина.* 2016. № 3 (72). С. 44-47. (Особистий внесок дисертанта полягав у дослідженні етіології інфекційних ускладнень у хворих з опіками, вивченні антибіотикочутливості основних збудників, аналізі результатів та проведенні статистичної обробки).

262. Chernyakova A. M. The role of *S. aureus* in the etiological structure of infected wounds in burn patients. *Actual Problems Of Clinical And Theoretical Medicine*: abstr. IXth International Interdisciplinary Scientific Conference Of Young Scientists And Medical Students (Kharkiv, 19-20 may 2016). Kharkiv. 2016. P. 9-10.

263. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Чутливість до антибіотиків *S. aureus* та *P. aeruginosa* як домінуючих аерофільних збудників інфекцій у хворих з опіками. *Медицина XXI століття*: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (м. Харків, 24 листоп. 2016 р.) Харків. 2016. С. 104. (Особистий внесок дисертанта полягав у визначенні питомої ваги виділених мікроорганізмів, вивченні їхнього спектру антибіотикочутливості, підготовці матеріалу до друку).

264. Cherniakova G. M., Minukhin V. V., Minukhin D. V. The role of *P. aeruginosa* in the etiological structure of infected wounds in burn patients. abstr. 58th Annual Meeting of the Austrian Society of Surgery (Vienna, June 28-

30, 2017). Vienna. 2017. P.106. (*Особистий внесок дисертанта полягав у дослідженні питої ваги інфекційних ускладнень у хворих з опіками, викликаних P. aeruginosa, підготовці постерної доповіді та матеріалів до друку*).

265. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Вовк О. О. Спосіб вибору антибіотика для лікування опіків, ускладнених інфекційною складовою [інформаційний лист № 166]. Київ. 2017. 3с. (*Особистий внесок дисертанта полягав у відтворенні експериментальної частини, розробці способу визначення чутливості збудників інфекційних ускладнень у хворих з опіками до антибіотиків*).

266. Саедгалина О.Т. Механизм изменений иммунного статуса при экспериментальной термической травме в условиях применения новой лекарственной формы с эритропоэтином: дис. ... к. фарм.н. Челябинск, 2017. 216 с.

267. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Горбач Т.В. Порівняльне дослідження біохімічних показників мишей з опіковою *Pseudomonas*-інфекцією при лікуванні новими аплікаційними сорбентами. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2017. № 4 (77). С. 15-21. (*Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, доборі та обробці матеріалу, участі у написанні та підготовці до друку*).

268. Чернякова Г. М. Динаміка змін рівнів інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-4 у мишей з інфікованою опіковою травмою під впливом експериментальних препаратів. *Медицина третього тисячоліття: матеріали міжвуз. конф. молодих вчених та студентів* (м. Харків, 22-24 січ. 2018 р.) Харків. 2018. С.72-73.

269. Коненков В.И., Макарова О.П., Бгатова Н.П., Ракова И.Г. Динамика изменения активности цитокинов и функций нейтрофилов в крови крыс после термического ожога кожи. *Цитокины и воспаление*. 2007. Т. 6, №3. С. 57-62.

270. Kawakami M., Kaneko N., Anada H. et al. Measurement of interleukin–6, interleukin–10, and tumor necrosis factor–alpha levels in tissues and plasma after thermal injury in mice. *Surgery*. 1997. Vol. 121, № 4. P. 440–448.

271. Поликарпова Г.В., Перский Е. Э. Сравнительное изучение динамики уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при ожогах кожи различной природы. *Вестник Хар. Нац.ун-та им. В. Н. Каразина. Серия: биология*. 2011. Вып. 14. № 971. С.27-32.

272. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Горголь Н. І. Морфологічні зміни у шкірі мишей з термічними опіками, інфікованими синьогнійною паличкою, у процесі лікування комплексним аплікаційним сорбентом. *East European Scientific Journal*. 2017. № 10 (26). part 1. P. 41-44 (Warsaw, Poland) (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, збиранні та обробці матеріалу, участі в написанні та підготовці до друку).

273. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Морфологічні особливості регіонарних лімфовузлів мишей з інфікованою опіковою раною при лікуванні аплікаційним сорбентом. *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine*: abstr. Internat. research and practice conf. (Lublin, October 20–21. 2017.) Lublin, Poland. 2017. P. 160-162. (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, збиранні та обробці матеріалів, участі в написанні та підготовці до друку).

274. Jeschke M.G. et al Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann. surg.* 2008. Vol. 248, № 3. P. 387–401.

275. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили: Справ. пособие / В.С. Камышников. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 4-е изд. 320 с.

276. Осиков М.В., Симонян Е.В., Саедгалина О.Т. Иммунологические аспекты патогенеза термической травмы. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. №.5. doi: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25087>.

277. Деримедведь Л. В., Цулун Е. В., Колисник Т. Е. Влияние ранозаживляющих мазей на показатели белкового обмена у крыс с ожоговой травмой. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015 №3 (38). С. 55-57.

ДОДАТОК 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Воронін Є. П. Сучасний погляд на місцеве лікування опіків з інфекційною складовою (огляд літератури). *Вісник біології та медицини*. 2016. Т.1, № 133. С. 68-72. (Особистий внесок дисертанта полягав у доборі та аналізі літературних джерел, підготовці матеріалів до друку).

2. Чернякова Г. М., Мінухін В.В. Етіологічна структура та чутливість до антибіотиків основних збудників інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіками. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016. № 3 (72). С. 44-47. (Особистий внесок дисертанта полягав у дослідженні етіології інфекційних ускладнень у хворих з опіками, вивченні антибіотикочутливості основних збудників, аналізі результатів та проведенні статистичної обробки).

3. Чернякова А. М., Минухин В.В. Оценка эффективности применения аппликационного сорбента оригинального состава для лечения экспериментальной синегнойной ожоговой инфекции. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2017. № 5 (1). С. 698–702. (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, доборі та обробці матеріалу, участі в написанні та підготовці до друку).

4. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Горбач Т.В. Порівняльне дослідження біохімічних показників мишей з опіковою *Pseudomonas*-інфекцією при лікуванні новими апікаційними сорбентами. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2017. № 4 (77). С. 15-21. (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, доборі та обробці матеріалу, участі в написанні та підготовці до друку).

5. Чернякова Г. М. Застосування сорбційних технологій для лікування інфікованих опікових ран в експерименті. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19, № 6 (105). С.793-797. (Web of Science)

6. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Воронін Є. П. та ін. Обґрунтування антимікробної ефективності аплікаційних біонанокмпозитів для лікування опікової інфекції, спричиненої *S. aureus* та *P. aeruginosa*. *Клінічна хірургія*. 2017. № 12. С. 48-51. (Scopus) (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, збиранні та статистичної обробці матеріалу, участі в написанні та підготовці до друку).

7. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Горголь Н. І. Морфологічні зміни у шкірі мишей з термічними опіками, інфікованими синьогнійною паличкою, у процесі лікування комплексним аплікаційним сорбентом. *East European Scientific Journal*. 2017. № 10 (26). part 1. P. 41-44 (Warsaw, Poland) (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень збиранні та обробці матеріалу, участі в написанні та підготовці до друку).

8. Chernyakova A. M. The role of *S. aureus* in the etiological structure of infected wounds in burn patients. *Actual Problems Of Clinical And Theoretical Medicine*: abstr. IXth International Interdisciplinary Scientific Conference Of Young Scientists And Medical Students (Kharkiv, 19-20 May 2016). Kharkiv. 2016. P. 9-10.

9. Чернякова Г. М. Вплив наночасток срібла на активність антибіотиків відносно *E. coli* та *S. aureus*. *Youthnanobiotech-2016. Молодіжний форум з нанобіотехнологій*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Київ, 25-26 трав. 2016 р.). Київ. 2016. С. 94.

10. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Проблема антибіотикорезистентності *P. aeruginosa* в опіковому стаціонарі. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*: матеріали LIX наук. – практ. конф. (м. Тернопіль, 15 черв. 2016 р.). Тернопіль. 2016. С. 205. (Особистий внесок дисертанта полягав у збиранні та аналізі літературних джерел, підготовці матеріалів до друку).

11. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Проблема вибору антибактеріальних препаратів при лікуванні хворих з опіковою інфекцією. *Антибактеріальна терапія у XXI сторіччі: проблеми та досягнення: матеріали наук.-практ. конф. за участі міжнар. спец. (м. Харків, 23 листоп. 2016 р.).* Харків. 2016. С. 150-152. *(Особистий внесок дисертанта полягав у збиранні та аналізі літературних джерел, підготовці матеріалів до друку).*

12. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Чутливість до антибіотиків *S. aureus* та *P. aeruginosa* як домінуючих аерофільних збудників інфекцій у хворих з опіками. *Медицина XXI століття: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (м. Харків, 24 листоп. 2016 р.)* Харків. 2016. С. 104. *(Особистий внесок дисертанта полягав у визначенні питомої ваги виділених мікроорганізмів, вивченні їхніх спектрів антибіотикочутливості, підготовці матеріалів до друку).*

13. Чернякова А. М. Ранозаживляющие свойства аппликационного сорбента у животных с экспериментальной синегнойной ожоговой инфекцией. *Медицина третьего тысячоліття: матеріали міжвуз. конф. молодих вчених та студентів (м. Харків, 16-17 січ. 2017 р.)* Харків. 2017. С.84.

14. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Антибактеріальна активність протимікробних сумішей аплікаційного призначення з сульфометаксазолом. *Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями: матеріали наук.-практ. конф. (м. Харків, 18-19 трав. 2017 р.)* Харків. 2017. С.41-42. *(Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, збиранні та обробці матеріалу, участі в написанні та підготовці до друку).*

15. Cherniakova G. M., Minukhin V. V., Minukhin D. V. The role of *P. aeruginosa* in the etiological structure of infected wounds in burn patients. abstr. *58th Annual Meeting of the Austrian Society of Surgery* (Vienna, June 28-30, 2017). Vienna. 2017. P.106. *(Особистий внесок дисертанта полягав у дослідженні питомої ваги інфекційних ускладнень у хворих з опіками,*

викликаних *P. aeruginosa*, підготовці постерної доповіді та матеріалів до друку).

16. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Воронін Є. П. Дослідження антимікробної активності біонанокмпозитних сумішей відносно референс – штамів *S. aureus* та *P. aeruginosa*. *XV з'їзд товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського: матеріали з'їзду* (м. Одеса, 11-15 вер., 2017 р.) Одеса. 2017. С. 296. (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, збиранні та обробці матеріалів, участі у написанні та підготовці до друку).

17. Чернякова Г. М., Мінухін В. В. Морфологічні особливості регіонарних лімфовузлів мишей з інфікованою опіковою ранною при лікуванні аплікаційним сорбентом. *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine: abstr. Internat. research and practice conf.* (Lublin, October 20–21. 2017.) Lublin, Poland. 2017. P. 160-162. (Особистий внесок дисертанта полягав у виконанні експериментальних досліджень, збиранні та обробці матеріалів, участі в написанні та підготовці до друку).

18. Чернякова Г. М. Динаміка змін рівнів інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-4 у мишей з інфікованою опіковою травмою під впливом експериментальних препаратів. *Медицина третього тисячоліття: матеріали міжвуз. конф. молодих вчених та студентів* (м. Харків, 22-24 січ. 2018 р.) Харків. 2018. С.72-73.

19. Чернякова Г. М., Мінухін В. В., Вовк О. О. Спосіб вибору антибіотика для лікування опіків, ускладнених інфекційною складовою [інформаційний лист № 166]. Київ. 2017. 3с. (Особистий внесок дисертанта полягав у відтворенні експериментальної частини, розробленні способу визначення чутливості збудників інфекційних ускладнень у хворих з опіками до антибіотиків).

20. Шпатель для нанесення порошкових лікарських сумішей на рану: пат. 118267 Україна. № 201702593; заявл. 20.03.2017; опубл. 25.07.2017, Бюл. № 14. 4 с. (Особистий внесок дисертанта полягав в участі в розробленні

пристрою для нанесення порошкових препаратів та підготовці матеріалу до друку).

21. Інструмент для нанесення порошкоподібних препаратів на ранову поверхню: пат. 118573 Україна. № 201702591; заявл. 20.03.2017; опубл. 10.08.2017, Бюл. № 15. 4 с. *(Особистий внесок дисертанта полягав в участі у розробленні пристрою для нанесення порошкових препаратів та підготовці матеріалу до друку).*

22. Спосіб моделювання інфікованої опікової рани у лабораторних тварин: пат. 123558 Україна. № 2017107370; заявл. 06.11.2017; опубл. 26.02.2018, Бюл. № 4. 4с. *(Особистий внесок дисертанта полягав у відтворенні експериментальної частини, аналізі результатів, підготовці матеріалів до друку).*

ДОДАТОК 2

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. IXth International Interdisciplinary Scientific Conference Of Young Scientists And Medical Students «Actual Problems Of Clinical And Theoretical Medicine» (Харків, 19-20 травня 2016., форма участі – публікація тез).
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Youthnanobiotech-2016. Молодіжний форум з нанобіотехнологій» (Київ, 25-26 травня 2016., форма участі – публікація тез).
3. LIX Науково-практична конференція “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 15 червня 2016., форма участі – публікація тез).
4. Науково-практична конференція за участі міжнародних спеціалістів «Антибактеріальна терапія у ХХІ сторіччі: проблеми та досягнення» (Харків, 23 листопада 2016., форма участі – публікація тез).
5. Науково-практична конференція молодих вчених "Медицина ХХІ століття" (Харків, 26 листопада 2016., форма участі – публікація тез).
6. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина III тисячоліття» (Харків, 16-17 січня 2017., форма участі – публікація тез).
7. Науково - практична конференція «Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями» (Харків, 18-19 травня 2017., форма участі – публікація тез).
8. 58th Annual Meeting of the Austrian Society of Surgery (Vienna, June 28-30, 2017., форма участі – публікація тез, стендова доповідь).
9. XV з'їзд товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (Одеса, 11-15 вересня 2017., форма участі – публікація тез).
10. International research and practice conference «Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine» (Lublin, Republic of Poland, October 20–21, 2017, форма участі – публікація тез).

11. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 22-23 січня 2018., форма участі – публікація тез).

ДОДАТОК 3

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№166 - 2017

Випуск 3 з проблеми
«Вірусологія та мікробіологія»
Підстава: рішення ПК
«Вірусологія та мікробіологія»
Протокол № 2 від 27.04.2017 р.

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:
ВІРУСОЛОГІЯ, МІКРОБІОЛОГІЯ

**СПОСІБ ВИБОРУ АНТИБІОТИКА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОПІКІВ,
УСКЛАДНЕНИХ ІНФЕКЦІЙНОЮ СКЛАДОВОЮ**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

А В Т О Р И:
ЧЕРНЯКОВА Г. М.,
д-р мед. наук, проф. МІНУХІН В. В.,
ВОВКО О.

УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ

м. Київ

ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ 3



ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ 3



ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ 3



ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор Національного наукового
 центру «Інститут
 експериментальної і клінічної
 ветеринарної медицини»,
 д-р ветеринарних наук, професор,
 академік НААН



_____ 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: дослідження антибактеріальної дії зразків апікаційних сорбентів з левофлоксацином та сульфаметоксазолом в дослідях *in vivo* на моделі опікової рани, інфікованої клінічним штамом *P. aeruginosa*.

2. Установа-розробник: Харківський національний медичний університет, науковий керівник д.м.н., професор Мінухін В.В., аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Чернякова Г.М.; Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України д. хім. н. Воронін Є.П.

3. Джерело інформації: Досліджено антибактеріальну дію апікаційних сорбентів, які містять по відношенню до високодисперсного кремнезему: 1) сульфаметоксазолу 15%, хлорофіліпту 1%, олії кукурудзи 50%, нітрату срібла 1%, хітозану 6% 2) левофлоксацину 0,1 %, хлорофіліпту 1%, олії кукурудзи 50%, нітрату срібла 1%, хітозану 6% на моделі опікової рани у мишей, інфікованої полірезистентним штамом синьогнійної палички. Результати експерименту викладені в статтях – «Морфологічні зміни у шкірі мишей з термічними опіками, інфікованими синьогнійною паличкою, в процесі лікування комплексним апікаційним сорбентом» / Г.М. Чернякова, В.В. Мінухін, Н.І. Горголь // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. – 2017. - №10 (26). – С.41-44; «Застосування апікаційного сорбенту оригінального складу для лікування експериментальної синьогнійної опікової інфекції» / Чернякова Г.М., Мінухін В.В. // *J. Clin. Exp. Med. Res.* – 2017. - №5(1). – С.698–702

4. Установа, яка проводить впровадження: Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» Національної академії аграрних наук України

5. Терміни впровадження: листопад 2017 - травень 2018 рр.

6.Форма впровадження: в лабораторії вивчення бактеріальних хвороб тварин було проведено дослідження антибактеріальної дії експериментальних зразків апікаційних сорбентів на основі діоксиду кремнію з сульфаметоксазолом 15% та левофлоксацином 0,1% у комбінації з хлорофіліптом 1%, олією кукурудзи 50%, нітратом срібла 1%, хітозаном 6% в дослідіах *in vivo* на моделі опікової рани, інфікованої клінічним штамом *P. aeruginosa*.

За результатами досліджень було доведено, що сорбент з левофлоксацином сприяє більш швидкому очищенню ранової поверхні від бактерій *P. aeruginosa*. Сорбент з сульфаметоксазолом та препарат-порівняння мазь з 1% сульфадіазином срібла поступилися сорбенту з левофлоксацином за ефективністю антибактеріальної дії в дослідіах *in vitro* та *in vivo*. За результатами мікробіологічних, планіметричних та клінічних досліджень сорбент з левофлоксацином більш ефективно скорочує термін перебігу I-ї фази ранового процесу та перехід у II-у фазу порівняно з сорбентом з сульфаметоксазолом та маззю з сульфадіазином срібла. При використанні сорбенту з левофлоксацином зниження мікробної забрудненості ран нижче критичного рівня (10^5 мікробних тіл в 1г тканини) спостерігається вже на 3-тю добу лікування і становить $(2,13 \pm 0,4) \times 10^3$ КУО/мл, маззю з 1% сульфадіазином срібла в такі самі терміни, проте рівень мікроорганізмів дорівнює $(2,27 \pm 0,36) \times 10^4$ КУО/мл, при лікуванні сорбентом з сульфаметоксазолом - на 7-му добу, і рівень забрудненості ранової поверхні становить $(1,41 \pm 0,4) \times 10^3$ КУО/мл, в контрольній групі (без лікування) до 21-ї доби висівалася *P. aeruginosa*. При використанні сорбенту з левофлоксацином рани загоїлися на 17-ту добу лікування, при використанні сорбенту з сульфаметоксазолом на 20-ту, маззю з 1% сульфадіазином срібла на 19-ту добу. Сорбент з левофлоксацином є перспективним при місцевому лікуванні опікових ран, інфікованих клінічними штамми *P. aeruginosa*.

Заступник директора з наукової роботи

Національного наукового центру

“Інститут експериментальної і клінічної

ветеринарної медицини”,

д-р вет. наук, проф.,

чл.-кор. НААН України



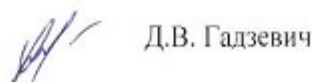
А.П.Герілович

Завідувач лабораторії

вивчення бактеріальних

хвороб тварин ННЦ “ІЕКВМ”,

канд. вет. наук



Д.В. Гадзевич

„ ЗАТВЕРДЖУЮ ”

Проректор з науково-дослідної роботи
ДВНЗ « Тернопільський державний медичний
університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

докт. біол. н, проф. _____ І.М. Кліщ

_____ 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб вибору антибіотика для лікування опіків, ускладнених інфекційною складовою.
2. **Ким та коли запропоновано:** аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Чернякова Г.М., професор, д.м.н. Мінухін В.В., ст.викл., к.м.н. Вовк О.О. Харківський національний медичний університет.
3. **Джерело інформації:** інформаційний лист № 166-2017 «Спосіб вибору антибіотика для лікування опіків, ускладнених інфекційною складовою», авторів Чернякової Г.М., Мінухіна В.В., Вовк О.О.
4. **Де та коли впроваджено:** Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, кафедра мікробіології, вірусології та імунології. Початок впровадження вересень 2017 р.
5. **Ефективність впровадження:** передбачається оптимізація лікувального процесу, скорочення тривалості перебування хворих у стаціонарі, строків їх амбулаторного лікування, зниження тимчасової непрацездатності, інвалідності, летальності, економічний ефект,
6. **Зауваження, пропозиції** Зауважень немає. Рекомендується до впровадження у «у матеріали лекцій та практичних занять з мікробіології, тем Методи визначення антибіотикочутливості. Основні принципи хіміотерапії інфекційних хвороб», «Клінічна мікробіологія».

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедрою мікробіології, вірусології
та імунології ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»
МОЗ України, д. мед. наук, професор

 С.І. Климнюк

ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ 3


ЗАТВЕРДЖУЮ
 Ректор Одеського національного
 медичного університету,
 академік НАМН України,
 д.м.н., проф. Запорожан В.М.
 «_____» _____ 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозицій для впровадження** (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці та ін.): Спосіб вибору антибіотика для лікування опіків, ускладнених інфекційною складовою.
2. **Ким та коли запропоновано:** аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Чернякова Г.М., професор, д.мед.н. Мінухін В.В., ст. викл., к.мед.н. Вовк О.О., Харківський національний медичний університет
3. **Джерело інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.): інформаційний лист № 166-2017 «Спосіб вибору антибіотика для лікування опіків, ускладнених інфекційною складовою», авторів Чернякової Г.М., Мінухіна В.В., Вовк О.О.
4. **Де та коли впроваджено:** Одеський національний медичний університет. Початок впровадження: вересень 2017 р.
5. **Ефективність впровадження** (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники): Оптимізація лікувального процесу, скорочення тривалості перебування у стаціонарі, зниження летальності.
6. **Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає. Рекомендується до впровадження у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з мікробіології, тема «Клінічна мікробіологія». Протокол методичної наради кафедри мікробіології, вірусології та імунології № 3 від 18.09.2017

Відповідальний за впровадження:

Зав кафедри мікробіології,
вірусології та імунології



доц. О.А. Грузевський

ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ 3

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.о. ректора Львівського національного
 медичного університету ім. Данила Галицького
 Д.мед. н., проф.  М.Р. Гжегоцький
 « _____ » _____ 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


- 1. Найменування пропозиції для впровадження** (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці та ін.): Спосіб вибору антибіотика для лікування опіків, ускладнених інфекційною складовою.
- 2. Ким та коли запропоновано:** аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Чернякова Г.М., професор, д.м.н. Мінухін В.В., ст.викл., к.м.н. Вовк О.О. Харківський національний медичний університет.
- 3. Джерело інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.): інформаційний лист № 166-2017 «Спосіб вибору антибіотика для лікування опіків, ускладнених інфекційною складовою», авторів Чернякової Г.М., Мінухіна В.В., Вовк О.О.
- 4. Де та коли впроваджено:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. Початок впровадження вересень 2017 р.
- 5. Ефективність впровадження** (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) Оптимізація лікувального процесу, скорочення тривалості перебування у стаціонарі, зниження летальності.
- 6. Зауваження, пропозиції** Зауважень немає. Рекомендується до впровадження у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з мікробіології, тема «Клінічна мікробіологія».

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедрою мікробіології

Львівського національного медичного

університету ім. Данила Галицького

Доктор медичних наук, професор  О.П. Корнійчук

ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ 3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ДУ «ІЗНХ ім. Зайцева НАМН
України»
проф. **В.В.Бойко**

_____ 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб вибору антибіотика для лікування опіків, ускладнених інфекційною складовою
2. **Установа-розробник, виконавці:** Харківський Національний медичний університет, Чернякова Г.М., Мінухін В.В., Вовк О.О.
3. **Джерело інформації:** інформаційний лист №166-2017 «Спосіб вибору антибіотика для лікування опіків, ускладнених інфекційною складовою», авторів Чернякової Г.М., Мінухіна В.В., Вовк О.О.
4. **Де і коли впроваджено:** ДУ «ІЗНХ ім. В.Т.Зайцева НАМН України», опікове відділення, впроваджено з 16.10.2017
5. **Ефективність впровадження:** ефект – соціально- економічний – спосіб дозволяє цілеспрямовано обирати лікарський препарат і тим самим підвищити ефективність і скоротити терміни лікування хворих з опіковими ушкодженнями. При цьому більш раціонально використовується час медичних працівників, а також скорочуються витрати засобів лікування.

Зав.відділенням опіків

О.В.Кравцов

Відповідальний за впровадження

Курбанов Т.А.