

Статья поступила в редакцию 10.07.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-72-78

Информация для цитирования:

Сахаров С.П., Фролова О.И., Молокова О.А. МОРФОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ АССОЦИАЦИЕЙ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ И НЕКУЛЬТИВИРУЕМЫХ ФОРМ БАКТЕРИЙ P. AERUGINOSA И S. AUREUS // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 72-78.

Сахаров С.П., Фролова О.И., Молокова О.А.

Тюменский государственный медицинский университет,
г. Тюмень, Россия

МОРФОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ АССОЦИАЦИЕЙ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ И НЕКУЛЬТИВИРУЕМЫХ ФОРМ БАКТЕРИЙ P. AERUGINOSA И S. AUREUS

Предмет исследования. В настоящее время ассоциированные инфекции в структуре инфекционных заболеваний человека обуславливают высокую летальность, трудность для диагностики и лечения. В литературе недостаточно освещен вопрос патоморфологии легких при инфицировании P. aeruginosa и S. aureus в культивируемых и некультивируемых формах бактерий.

Цель исследования – изучить морфологические особенности поражения легких при экспериментальной инфекции, вызванной ассоциацией культивируемых и некультивируемых форм бактерий P. aeruginosa и S. aureus.

Методы исследования. Эксперимент выполнен на 58 кроликах породы «Советская шиншилла», разделенных на 3 экспериментальные группы. Для заражения кроликов использовали взвесь культивируемых и некультивируемых форм бактерий P. aeruginosa и S. aureus, выделенные от пациентов, находящихся на лечении в ожоговом отделении ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» г. Тюмени. Выполнено микроскопическое исследование легких с использованием стандартных гистологических методик.

Основные результаты. В I группе экспериментальных животных летальность составила 22 (84,6 %) кролика, из них на 8-9 сутки – 18 (81,8 %) и на 12-е сутки – 4 животных (18,2 %). Во II группе погибли 24 (92,3 %) кролика, из них на 2-5-е сутки – 18 (75 %) и на 8-е сутки эксперимента – 6 (25 %) животных. Морфологические изменения легких соответствуют первой фазе диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) – экссудативные изменения. С использованием культивируемых форм бактерий летальность ниже, морфологические изменения легких соответствуют поздним проявлениям фазы экссудации ДАП (ателектазы, дистелектазы паренхимы, геморрагии и воспалительная лимфоцитарная инфильтрация интерстиция).

При использовании некультивируемых форм бактерий P. aeruginosa и S. aureus летальность выше за счет ранних изменений фазы экссудации ДАП (альвеолярный отек, некроз и десквамация эндотелиоцитов и альвеоцитов I типа).

Выводы. У животных, переживших критический срок (2-5-е сутки), процесс приобретает благоприятное течение за счет перехода из некультивируемых в культивируемые формы бактерий, морфологическая картина поражения легких соответствует поздним проявлениям фазы экссудации ДАП.

Ключевые слова: некультивируемые и культивируемые формы бактерий; диффузное альвеолярное повреждение легких; эксперимент

Sakharov S.P., Frolova O.I., Molokova O.A.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

MORPHOGENESIS OF LUNG DAMAGE AT THE INFECTION OF EXPERIMENTAL ANIMALS BY ASSOCIATION OF CULTIVATED AND NONCULTURED FORMS OF BACTERIA P. AERUGINOSA AND S. AUREUS

Objective – currently, associated infections in the structure of human infectious diseases cause high mortality, difficulty in diagnosis and treatment. In the literature, the issue of lung pathomorphology during infection with P. aeruginosa and S. aureus in cultivated and uncultivated forms of bacteria is insufficiently illuminated.

The aim of this study is to study the morphological features of lung damage in experimental infection caused by the association of cultivated and uncultivated forms of P. aeruginosa and S. aureus bacteria.

Methods. The experiment was carried out on 58 rabbits of the «Soviet Chinchilla» breed, divided into 3 experimental groups. To infect rabbits, a suspension of cultivated and uncultivated forms of bacteria P. aeruginosa and S. aureus isolated from patients undergoing treatment in the burn department of the Regional Clinical Hospital № 1 of the city of Tyumen was used. A microscopic examination of the lungs was performed using standard histological techniques.

Results. In the first group of experimental animals, the lethality was 22 (84.6 %) rabbits, of which on the 8-9 day – 18 (81.8 %) and on the 12th day – 4 animals (18.2 %). In group II, 24 (92.3 %) rabbits died, from the 2-5th day – 18 (75 %) and on the 8th day of the experiment – 6 (25 %) animals. Morphological changes in the lungs correspond to the first phase of diffuse alveolar injury (DAP) - exudative changes. With the use of cultured forms of bacteria, lethality is lower, morphological changes in the lungs correspond to the late manifestation of the DAP exudation phase (atelectasis, parenchymal distelettasis, hemorrhages and inflammatory lymphocytic

infiltration of the interstitium). When uncultivated forms of *P. aeruginosa* and *S. aureus* bacteria are used, lethality is higher due to early changes in the phase of DAP exudation (alveolar edema, necrosis and desquamation of endothelial cells and type I alveocytes).

Conclusions. In animals that survived this critical line (days 2-5), the process acquires a favorable course due to the transition from uncultivated to cultivated forms of bacteria, the morphological picture of lung damage corresponds to the late manifestation of the DAP exudation phase.

Key words: uncultivated and cultivated forms of bacteria; diffuse alveolar damage to the lungs; experiment

В настоящее время отмечается рост гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных в основном ассоциациями различных условно-патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *S. aureus* и других, обладающих высокой устойчивостью к большинству антимикробных препаратов [1-16].

Ассоциированные инфекции обладают склонностью к генерализации, имеют тяжелое клиническое течение, дают высокую летальность, трудны для диагностики и лечения [3, 7, 10, 11, 17]. По литературным источникам, на долю ассоциированных инфекций в структуре инфекционных заболеваний человека приходится от 50 % до 75 % [13-16].

Феномен некультивируемости бактерий известен недавно, поэтому морфологические изменения поражений внутренних органов при инфекционном процессе изучены недостаточно [18-23].

В связи с чем представляется актуальным изучить в эксперименте патогенез и патоморфологию инфекционного процесса, вызванного ассоциацией культивируемых и некультивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Цель настоящего исследования – изучить морфологические особенности поражения легких при экспериментальной инфекции, вызванной ассоциацией культивируемых и некультивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная работа проведена в соответствии с законодательством РФ («Правила гуманного обращения с лабораторными животными», «Деонтология медико-биологического эксперимента») и этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.) с разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО ТюмГМУ (Протокол № 83, от 02.03.2019 г.).

Кролики выбраны в качестве экспериментальной модели в связи с чувствительностью к бактериям *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Эксперимент выполнен на 58 кроликах породы «Советская шиншилла»:

I группу составили 26 животных, которых инфицировали культивируемыми формами бактерий, средняя масса тела составила $2365,0 \pm 37,5$ г. Во II группу вошли 26 животных, которых инфицировали некультивируемыми формами бактерий, средняя масса тела кроликов была $2377,0 \pm 18,0$ г. В

III группу вошли 6 здоровых интактных животных, которым не проводили эксперименты (контрольная группа – основная), средняя масса тела составила $2565,0 \pm 27,5$ г.

Для заражения кроликов использовали взвесь культивируемых и некультивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus*, выделенную от пациентов, находящихся на лечении в ожоговом отделении ГБУЗ ТО «Областной клинической больницы № 1» г. Тюмени (патент № 2470074 от 20.12.2012 г.) [24]. С целью развития бактериальной инфекции готовили разведения взвеси бактерий в концентрации 10^5 - 10^6 микробных клеток в 1 мл на физиологическом растворе хлорида натрия и вводили животному в правое или левое бедро.

У погибших экспериментальных животных для гистологических исследований брали кусочки легкого, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезвоживали и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа «Axio Lab.A1» и гистосканера «MIRAX MIDI». Морфометрические показатели – толщина межальвеолярных перегородок и площадь дистелектазов определяли с помощью программного обеспечения с использованием микроскопа Axio Scope A1, увеличение окуляр: A-Plan 10x/0,25 421040-9900, камера – Zeiss 60N-C 2/3 0,63X camera adapter.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В I группе экспериментальных животных на 8-12-е сутки погибли 22 (84,6 %) кролика. На 8-9 сутки умерли 18 (69,2 %) животных. При микроскопическом исследовании в легких определялось слушивание эндотелиоцитов I типа, полнокровие сосудов разного калибра, кровоизлияния в альвеолы и межальвеолярные перегородки. В просвете альвеол выявлялись гемолизированные эритроциты, макрофаги, нити фибрина (рис. 1, 2).

Вокруг спазмированных бронхиол формировались участки дистелектазов, по периферии которых альвеолы были эмфизематозно расширены (рис. 3).

Воспалительная инфильтрация межальвеолярных перегородок выражена незначительно. Толщина межальвеолярных перегородок – $4,7 \pm 0,4$ мкм. Площадь, занятая дистелектазами – $3870,7 \pm 300,8$ кв. мкм, что составляет $50,0 \pm 2,3$ % от общей площади среза.

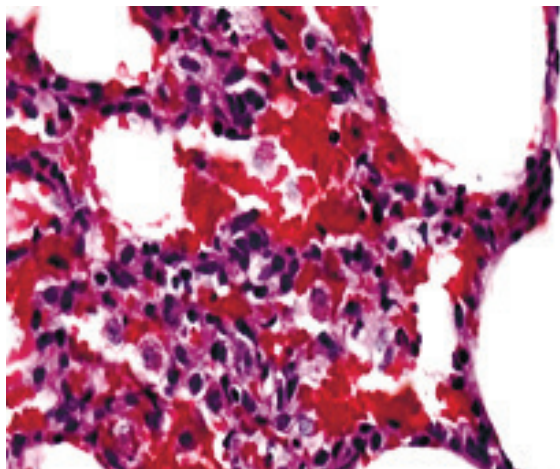
На 12-е сутки умерли 4 животных (18,2 %). При микроскопическом исследовании у умерших животных выявлено нарастание выраженности альвеолита, что проявляется усилением лимфо-гистиоцитар-

Рисунок 1

Выраженное полнокровие сосудов межальвеолярных перегородок, скопление в просвете альвеол гемолизированных эритроцитов, макрофагов, эпителиоцитов I порядка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$. 8-е сутки эксперимента.

Figure 1

Pronounced plethora of vessels of interalveolar septa, accumulation of hemolyzed erythrocytes, macrophages, epithelial cells of the first order in the lumen of the alveoli. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 400$. 8th day of the experiment.



ной инфильтрации межальвеолярных перегородок и повышением их толщины до $6,46 \pm 0,6$ мкм. В стенке бронхов и бронхиол усиливаются воспалительные изменения, в просвете спазмированных бронхиол слущенные эпителиальные клетки и лимфоциты. Стенка крупного бронха на всем протяжении инфильтрирована лимфоцитами, выявляются очаги расплавления мышечных волокон в мышечной оболочке. Проявления альвеолярного отека легких выражены, в просветах альвеол много гемолизированных эритроцитов. Неравномерное воздушнонаполнение легкого за счет рассеянных дистелектазов, ателектазов, очаговой эмфиземы паренхимы увеличивается. Площадь дистелектазов занимает $5374,8 \pm 200,1$ кв. мкм, что составляет $65 \pm 4,5$ % от общей площади среза.

Из 26 животных II группы после экспериментальной инфекции погибли 24 (92,3 %) кролика. На 2-5-е сутки умерли 18 (75 %) животных. При микроскопическом исследовании в легких выявляются очень выраженные нарушения аэрогематического барьера. Сосуды крупного, среднего, мелкого калибра переполнены кровью. Сосудистая проницаемость очень высокая, что проявляется геморрагическим пропитыванием межальвеолярных перегородок и диапедезом эритроцитов с последующей их агрегацией в просветах альвеол, наличием отечной жидкости и фибрина в просвете альвеол. В просвете альвеол выявляются десквамированные эпителиоциты I типа (рис. 4).

Межальвеолярные перегородки отечны, их толщина составляет $4,7 \pm 0,4$ мкм. Мелкие бронхиолы

Рисунок 2

Свежие эритроциты и нити фибрина в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$. 8-е сутки эксперимента.

Figure 2

Fresh erythrocytes and fibrin filaments in the lumen of the alveoli. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 400$. 8th day of the experiment.

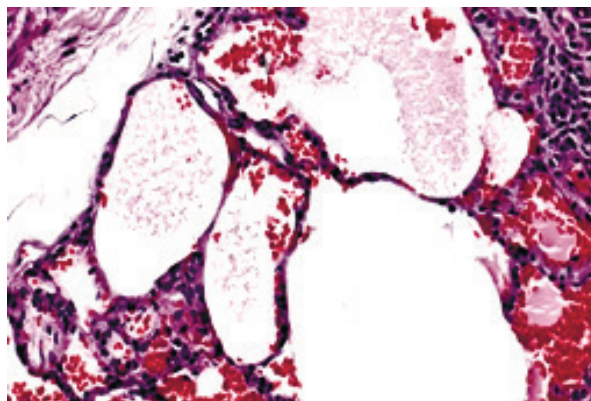
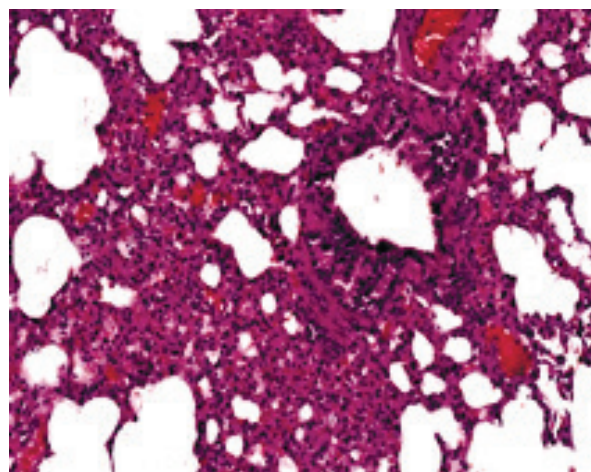


Рисунок 3

Участок дистелектаза парехимы вокруг спазмированной бронхиолы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$. 8-е сутки эксперимента.

Figure 3

Area of parenchymal distelectasis around the spasmodic bronchiole. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 400$. 8th day of the experiment.



спазмированы, дистелектатические изменения выражены умеренно. Площадь, занятая дистелектазами — $2495,8 \pm 310,2$ кв. мкм, что составляет $31,6 \pm 2,5$ % от общей площади среза.

На 8-е сутки эксперимента погибли 6 (25 %) животных. Патологические изменения в легких усугубляются нарастанием воспалительной инфильтрации межальвеолярных перегородок и развитием альвеолита. В просвете крупных бронхов слущенные эпителиальные клетки, в большом количестве эритроциты. Все слои стенки бронхов инфильтрированы лимфоцитами с незначительной примесью нейтрофильных лейкоцитов. Слизистая оболочка

отечна, полнокровна, с усиленной десквамацией эпителиальных клеток и повышенным слизиобразованием. В подслизистой и мышечной оболочках выявляется гистолиз с расплавлением коллагеновых и мышечных волокон (рис. 5).

За счет воспалительной инфильтрации толщина межальвеолярных перегородок нарастает и составляет $5,45 \pm 0,7$ мкм. Площадь, занятая дистелектазами, увеличивается до $3812,9 \pm 430,2$ кв. мкм, что составляет $48,3 \pm 7,5$ % от общей площади среза.

Выявленные в ходе эксперимента морфологические изменения легких соответствуют диффузному альвеолярному повреждению (ДАП), клиническим проявлением которого является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). К синонимам ОРДС относят: острое повреждение легких, некардиальный отек легких, шоковое легкое, посттравматическая легочная недостаточность, травматическое влажное (мокрое) легкое, постперфузионная легочная недостаточность, болезнь гиалиновых мембран взрослых, «вентиляционное» легкое. Характерные проявления этого синдрома — остро возникающая одышка, диффузные легочные инфильтраты и быстро развивающаяся легочная недостаточность. Летальный исход развивается очень быстро [25-29].

Диффузное альвеолярное повреждение — универсальное повреждение легких, является проявлением острого повреждения легких различной этиологии (травма, ожог, инфекция, сепсис и т.д.). В основе патологического синдрома лежит некроз альвеолярных и эпителиальных клеток, приводящий к коллапсу альвеол и последующему фиброзу легких. Повреждение захватывает эндотелий, эпителий и интерстициальную ткань легких [25, 29].

Особенностью инфекционного процесса, моделированного культивируемыми формами бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus*, является массовая гибель животных на 8-9-е и на 12-е сутки. При микроскопическом исследовании легких животных, умерших на 8-9-е сутки эксперимента, выявлены изменения, проявляющиеся нарушением сосудистой проницаемости с развитием альвеолярного отека легких, соответствующие I стадии ДАП — экссудативной. В основе экссудативной стадии ДАП лежит нарушение аэрогематического барьера за счет генерализованного повреждения альвеолярно-капиллярных мембран и пневмоцитов I типа, нарушение образования сурфактанта [30], а также развитие эндотелиальной дисфункции [31].

Изменения на 12-е сутки эксперимента характеризуются максимальной выраженностью воспалительной инфильтрации межальвеолярных перегородок и стенок бронхов, что соответствует поздним проявлениям экссудативной стадии ДАП.

Воспалительному фактору в патогенезе повреждения легких принадлежит большая роль. В начале экссудативной стадии ДАП повреждение паренхимы легких происходит за счет медиаторов воспаления, секретируемых нейтрофилами и альвеолярными макрофагами. Цитокины, ферменты (эластаза, коллагеназа) и другие биологически активные веще-

Рисунок 4
Геморрагическое пропитывание межальвеолярных перегородок. Эритроциты и пневмоциты I типа в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$. 2-е сутки эксперимента.

Figure 4
Hemorrhagic impregnation of the interalveolar septa. Type I erythrocytes and pneumocytes in the lumen of the alveoli. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 400$. 2nd day of the experiment.

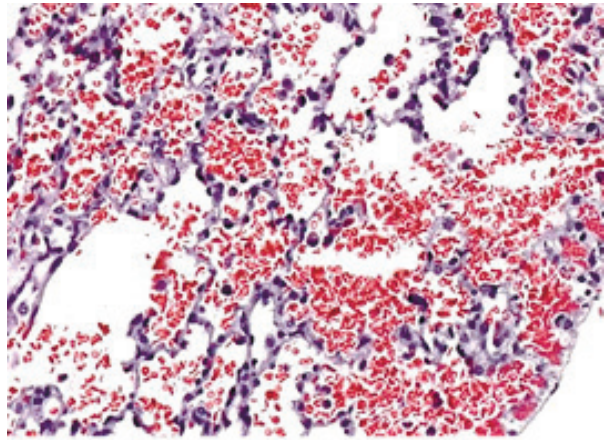
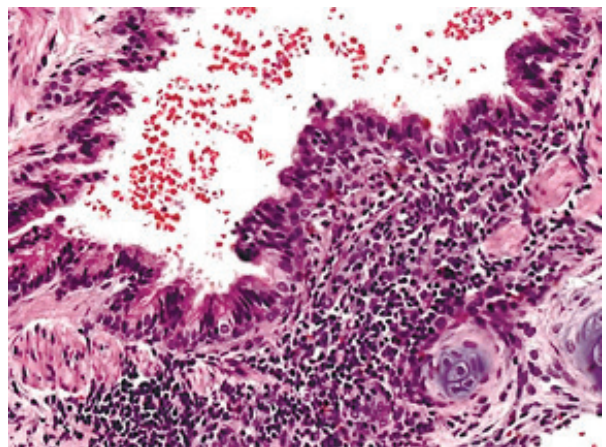


Рисунок 5
В просвете бронха эритроциты. В подслизистой и мышечной оболочках гистолиз с расплавлением коллагеновых и мышечных волокон. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$. 8-е сутки эксперимента.

Figure 5
In the lumen of the bronchus erythrocytes. In the submucosa and muscular membranes, histolysis with fusion of collagen and muscle fibers. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 400$. 8th day of the experiment.



ства повреждают альвеоло-капиллярную мембрану и интерстиций, растворяя эластин, коллаген, фибронектин и т.д. [29]. По литературным данным, в поздних проявлениях стадии экссудации ДАП ведущая роль принадлежит дезинтеграции механизмов воспалительного ответа с развитием системной воспалительной реакции [29].

Особенностью инфекционного процесса, вызванного некультивируемыми формами бактерий *P. aeruginosa* и *S. Aureus*, является стремительность развития и его большая выраженность, что проявляется высокой летальностью в более ранние сроки. Гибель животных на 2-5-е сутки эксперимента обусловлена выраженной интенсивностью деструктивного процесса в эндотелии сосудов и альвеолярной выстилке, приводящих к резкому повышению сосудистой проницаемости и альвеолярному отеку легких, соответствующих ранним проявлениям I стадии ДАП. У животных, умерших на 8-е сутки эксперимента, в легких выявлены изменения, соответствующие поздним проявлениям экссудативной стадии ДАП, характеризующиеся усилением роли системного воспаления.

Тяжесть морфологических изменений, вызываемых некультивируемыми формами бактерий, может быть обусловлена особенностями их строения в некультивируемом состоянии [23].

Высокая смертность при экспериментальной инфекции, вызванной ассоциацией культивируемых и некультивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. Aureus*, обусловлена тяжелым и необратимым поражением легких, вызывающим развитие дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности у экспериментальных животных, что согласуется с литературными данными о высокой летальности при ДАП за счет развития ателектазов, геморрагии, альвео-

лярного отека легких, системного воспаления [32-34].

ВЫВОДЫ

Особенностью морфологического поражения легких при экспериментальной инфекции, вызванной ассоциацией культивируемых и некультивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. Aureus*, является развитие диффузного альвеолярного повреждения.

В эксперименте с использованием культивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* летальность ниже с максимумом гибели животных на 8-9-е и 12-е сутки. В легких развиваются проявления, характерные для стадии экссудации ДАП (ателектазы, дистелектазы паренхимы, геморрагии и воспалительная лимфоцитарная инфильтрация интерстиция).

При использовании некультивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* инфекционный процесс протекает более интенсивно с пиком гибели животных на 2-5-е и на 8-е сутки эксперимента. Ранняя гибель животных на 2-5-е сутки обусловлена выраженным повреждением легких за счет ранних проявлений стадии экссудации ДАП (альвеолярный отек, некроз и десквамация эндотелиоцитов и альвеоцитов I типа). У животных, переживших этот критический срок и умерших на 8-е сутки, морфологическая картина поражения легких соответствует поздним проявлениям экссудативной стадии ДАП.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Abo AMR, Rulevski NA, Belan GG. Histological spectrum and antibiotic resistance of strains isolated in wound infections. *Scientific horizons*. 2020; 10: 108-116. Russian (Або А.М.Р., Рүлевски Н.А., Бэлан Г.Г. Гистологический спектр и резистентность к антибиотикам штаммов, выделенных при раневых инфекциях //Научные горизонты. 2020. № 10. С. 108-116.)
2. Dyachenko SV, Bobrovnikova MYu, Slobodenyuk EV. Bacteriological monitoring of wound infections in a multidisciplinary surgical hospital. *Pacific Medical Journal*. 2015; 59(1): 80-82. Russian (Дьяченко С.В., Бобровникова М.Ю., Слободенюк Е.В. Бактериологический мониторинг раневых инфекций в многопрофильном хирургическом стационаре //Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. Т. 59, № 1. С. 80-82.)
3. Zuzov SA, Zubkov MM, Kononets PV. The problem of multidrug resistance of the main causative agents of nosocomial infection in surgical patients in a multidisciplinary oncological hospital. *Clinical and Experimental Surgery*. 2016; 12(2); 25-34. Russian (Зузов С.А., Зубков М.М., Кононец П.В. Проблема полирезистентности основных возбудителей нозокомиальной инфекции у хирургических пациентов в многопрофильном онкологическом стационаре // Клиническая и экспериментальная хирургия. 2016. Т. 12, № 2. С. 25-34.)
4. Kubrakov KM, Kovaleva IA, Pavlenko AV, Konopelko EA. Etiological structure and resistance of the main causative agents of wound infection in patients with burn disease. *News Surgery*. 2012; 20(6): 53-59. Russian (Кубраков К.М., Ковалёва И.А., Павленко А.В., Конопелько Е.А. Этиологическая структура и резистентность основных возбудителей раневой инфекции у пациентов с ожоговой болезнью //Новости хирургии. 2012. Т. 20, №. 6. С. 53-59.)
5. Kuzmenkov AYu. Etiological structure of causative agents of nosocomial surgical infections in multidisciplinary hospitals of the Russian Federation. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2017; 16(3): 84-89. Russian (Кузьменков А.Ю. Этиологическая структура возбудителей нозокомиальных хирургических инфекций в многопрофильных стационарах Российской Федерации //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017. Т. 16, № 3. С. 84-89.)
6. Kutlaeva YuYu, Golubkova AA, Bagin VA. Ways of optimizing antibacterial therapy for purulent-septic infections in ICU patients of the burn center. *Medical Almanach*. 2020; 63(2): 57-63. Russian (Кутлаева Ю.Ю., Голубкова А.А., Багин В.А.

Пути оптимизации антибактериальной терапии гнойно-септических инфекций у пациентов ОРИТ ожогового центра //Медицинский альманах. 2020. Т. 63, № 2. С. 57-63.)

7. Kutsevalova OYu, Kit OI, Panova NI, Rosenko DA, Yakubenko SV, Gevorkyan YuA et al. Modern trends in antibiotic resistance of gram-negative causative agents of nosocomial infections in the Rostov region. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2018; 63(11-12): 24-30. Russian (Кутцевалова О.Ю., Кит О.И., Панова Н.И., Розенко Д.А., Якубенко С.В., Геворкян Ю.А. и др. Современные тенденции антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области //Антибиотики и химиотерапия. 2018. Т. 63, № 11-12. С. 24-30.)
8. Menshikova ED, Chernenkaya TV, Menshikov DD, Kiselevskaya-Babinina IV, Godkov MA. Etiological role and ecology of staphylococcus aureus in patients from specialized hospital departments with mono- and mixed wound infections. *Infections Surgery*. 2014; 12(2): 35-39. Russian (Меньшикова Е.Д., Черненко Т.В., Меньшиков Д.Д., Киселевская-Бабинина И.В., Годков М.А. Этиологическая роль и экология Staphylococcus aureus у больных специализированных отделений стационара при моно-и смешанных раневых инфекциях //Инфекции в хирургии. 2014. Т. 12, № 2. С. 35-39.)
9. Orlova OA, Akimkin VG. Microbiological monitoring of ventilator-associated respiratory tract infections in patients with severe trauma. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2014; 74(1): 34-42. Russian (Орлова О.А., Акимкин В.Г. Микробиологический мониторинг ИВЛ-ассоциированных инфекций дыхательных путей у пациентов с тяжелой травмой //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. Т. 74, № 1. С. 34-42.)
10. Сиплиный В.А., Цыганенко А.Я., Конь Е.В., Евтушенко Д.В. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность возбудителей инфекционных процессов в общехирургическом стационаре. *Клінічна хірургія*. 2009; 10: 29-32.
11. Frolova AV, Kosinets AN, Okulich VK. Wound infection. State of the problem. *Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2014; 13(2): 62-69. Russian (Фролова А.В., Косинец А.Н., Окулич В.К. Раневая инфекция. Состояние проблемы // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. Т. 13, № 2. С. 62-69.)
12. Yakovlev SV, Protsenko DN, Shakhova TV, Suvorova MP, Ramishvili VSh, Ignatenko OV et al. Antibiotic resistance in the hospital: are we in control? *Antibiotics and Chemotherapy*. 2010; 55(1-2): 50-58. Russian (Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Шахова Т.В., Суворова М.П., Рамишвили В.Ш., Игнатенко О.В. и др. Антибиотикорезистентность в стационаре: контролируем ли мы ситуацию? //Антибиотики и химиотерапия. 2010. Т. 55, № 1-2. С. 50-58.)
13. Bessa LJ, Fazii P, Di Giulio M, Cellini L. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. *International Wound Journal*. 2015; 12(1): 47-52.
14. Bayram Y, Parlak M, Aypak C, Bayram I. Three-year review of bacteriological profile and antibiogram of burn wound isolates in Van, Turkey. *International Journal of Medical Sciences*. 2013; 10(1): 19-23.
15. Dadzie I, Quansah N, Dadzie EK. Profile and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Bacterial Isolates from Infected Wounds of Patients Attending Berekum Holy Family Hospital in Ghana. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2018; 28(12): 1-8.
16. Rai S, Yadav UN, Pant ND, Yakha JK, Tripathi PP, Poudel A et al. Bacteriological profile and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria isolated from pus/wound swab samples from children attending a tertiary care hospital in Kathmandu, Nepal. *International Journal of Microbiology*. 2017; 2017: 6.
17. Bozhkova SA, Kasimova AR, Tikhilov RM, Polyakova EM, Rukina AN, Shabanova VV et al. Adverse trends in the etiology of orthopedic infection: the results of 6-year monitoring of the structure and resistance of the leading pathogens. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018; 24(4): 20-31. Russian (Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В. и др. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей //Травматология и ортопедия России. 2018. Т. 24, № 4. С. 20-31.)
18. Sakharov SP, Frolova OI. Clinical and morphological changes in internal organs in associated infection in experiment. *Medical Science and Education of the Urals*. 2019; 20(1): 66-70. Russian (Сахаров С.П., Фролова О.И. Клинико-морфологические изменения внутренних органов при ассоциированной инфекции в эксперименте //Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 20, № 1. С. 66-70.)
19. Dong K, Pan H, Yang D, Rao L, Zhao L, Wang Y et al. Induction, detection, formation, and resuscitation of viable but non-culturable state microorganisms. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2020; 19(1): 149-183.
20. Li L, Mendis N, Trigui H, Oliver JD, Faucher SP. The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens. *Frontiers in microbiology*. 2014; 5: 258.
21. Oliver JD. The viable but non-culturable state in bacteria. *Journal of Microbiology*. 2005; 43(1): 93-100.
22. Oliver JD. Recent findings on the viable but nonculturable state in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*. 2010; 34(4): 415-425.
23. Ramamurthy T, Ghosh A, Pazhani GP, Shinoda S. Current perspectives on viable but non-culturable (VBNC) pathogenic bacteria. *Frontiers in Public Health*. 2014; 2: 103.
24. Patent No. 2470074 of the Russian Federation IPC C12Q 1/04 Method of isolating uncultivated staphylococcus bacteria / Kozlov LB, Dits EV, Efimov VV, Sannikov AG, Butkov II , Kozlov A.L.; applicant and patentee Kozlov LB, Sannikov AG – No. 2011146052/10; declared 11/14/2011; publ. 20.12.2012, Bul. No. 35. Russian (Патент № 2470074 Российской Федерации МПК C12Q 1/04 Способ выделения некультивируемых бактерий стафилококка /Козлов Л.Б., Диц Е.В., Ефимов В.В., Санников А.Г., Бутков И.И., Козлов А.Л.; заявитель и патентообладатель Козлов Л.Б., Санников А.Г. – № 2011146052/10; заявл. 14.11.2011; опубл. 20.12.2012, Бюл. № 35.)

25. Chernyaev AL, Samsonova MV. Diffuse alveolar injury: etiology, pathogenesis and pathological anatomy. *Pulmonology*. 2020; 4: 65-69. Russian (Черняев А.Л., Самсонова М.В. Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия //Пульмонология. 2020. № 4. С. 65-69.)
26. Moroz VV, Golubev AM. Classification of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*. 2007; 3(6): 7-9. Russian (Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома //Общая реаниматология. 2007. Т. 3, № 6. С.7-9.)
27. Moroz VV, Vlasenko AV, Golubev AM. ARDS pathogenesis and therapeutic targets. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2014; 4: 45-52. Russian (Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М. ОРДС-патогенез и терапевтические мишени // Анестезиология и реаниматология. 2014. № 4. С. 45-52.)
28. Sergienko VI, Petrosyan EA, Onopriev VI, Laipanov KhKhM. Morphological changes in the lungs with the development of ischemia-reperfusion syndrome of the extremity. *Bulletin of the St. Petersburg State Medical Academy. AI Mechnikov*. 2006; 7(2): 113-116. Russian (Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Оноприев В.И., Лайпанов Х.И.Х.М. Морфологические изменения легких при развитии синдрома ишемии-реперфузии конечности //Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2006. Т. 7, № 2. С. 113-116.)
29. Rosstalnaya AL, Sabirov DM, Akalaev RN, Sharipova VKh, Rosstalnaya ML, Mamirov AO. Acute lung injury: controversial issues and unresolved problems (Literature review). *Zhurnal im. NV Sklifosovsky. Emergency Medical Care*. 2016; 3: 66-72. Russian (Росстальная А.Л., Сабиров Д.М., Акалаев Р.Н., Шарипова В.Х., Росстальная М.Л., Мамиров А.О. Острое повреждение легких: спорные вопросы и нерешенные проблемы (Обзор литературы) //Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2016. № 3. С. 66-72.)
30. Timchenko OA. Morphological aspects of adult respiratory distress syndrome. *Forensic Medicine*. 2019; 5(S1): 91-92. Russian (Тимченко О.А. Морфологические аспекты респираторного дистресс-синдрома взрослых //Судебная медицина. 2019. Т. 5, № S1. С. 91-92.)
31. Kirillov YuA, Chernov IA, Malysheva EM, Timofeev SE, Zharkov NV, Seiliev AA et al. Morphological characteristics of endothelial dysfunction in radio-induced lung pathology in the experiment and its modification with a pulmonary surfactant preparation. *Medical Science and Education of the Urals*. 2019; 100(4): 46-53. Russian (Кириллов Ю.А., Чернов И.А., Малышева Е.М., Тимофеев С.Е., Жарков Н.В., Сейлиев А.А. и др. Морфологическая характеристика эндотелиальной дисфункции при радиоиндуцированной патологии легких в эксперименте и ее модификация препаратом легочного сурфактанта //Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 100, № 4. С. 46-53.)
32. Moroz VV, Golubev AM. Principles of diagnosis of early manifestations of acute lung injury. *General Resuscitation*. 2006; 2(4): 5-7. Russian (Мороз В.В., Голубев А.М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких //Общая реаниматология. 2006. Т. 2, № 4. С. 5-7.)
33. Moroz VV, Golubev AM, Lysenko DV, Meshcheryakov GN. Early hemodynamic disturbances in the development of APL in severe concomitant trauma. *General Reanimatology*. 2005; 1(6): 5-8. Russian (Мороз В.В., Голубев А.М., Лысенко Д.В., Мещеряков Г.Н. Ранние гемодинамические нарушения в развитии ОПЛ при тяжелой сочетанной травме //Общая реаниматология. 2005. Т. 1, № 6. С. 5-8.)
34. Alipbekova AS. Clinical and physiological aspects of the formation of a "shock lung" (Review of the literature). *Medicine*. 2013; 9: 65-68. Russian (Алипбекова А.С. Клинико-физиологические аспекты формирования «шокового легкого» (Обзор литературы) //Медицина. 2013. № 9. С. 65-68.)

Сведения об авторах:

САХАРОВ Сергей Павлович, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Россия. E-mail: sacharov09@mail.ru

ФРОЛОВА Ольга Игоревна, доктор мед. наук, профессор, и.о. проректора по региональному развитию и непрерывному медицинскому образованию – директор института непрерывного профессионального развития, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Россия.

МОЛОКОВА Ольга Александровна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Россия.

Information about authors:

SAKHAROV Sergey Pavlovich, candidate of medical sciences, docent, head of the department of mobilization preparation of health care and disaster medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. E-mail: sacharov09@mail.ru

FROLOVA Olga Igorevna, doctor of medical sciences, professor, acting vice-rector for regional development and continuing medical education – director of the institute of continuous professional development of the federal state budgetary educational institution of higher education, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

MOLOKOVA Olga Aleksandrovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of pathological anatomy and forensic medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

Корреспонденцию адресовать: САХАРОВ Сергей Павлович, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

E-mail: sacharov09@mail.ru