

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В. И. РАЗУМОВСКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



Мусаелян Ара Гагикович

**Моделирование и инновационный способ лечения абсцесса брюшной  
полости в хирургическом эксперименте**

3.1.9. Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Алипов Владимир Владимирович

Саратов – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	17
1.1 Современные проблемы хирургической инфекции.....	17
1.2 Классификация, клиническая картина и диагностика абсцесса брюшной полости.....	19
1.3 Хирургическое лечение абсцесса брюшной полости.....	21
1.4 Комбинированное послеоперационное лечение абсцесса брюшной полости ..	25
1.4.1 Наночастицы металлов в экспериментальной хирургии.....	25
1.4.2 Лазерные технологии при лечении абсцесса брюшной полости.....	29
1.4.3 Применение фотодинамической терапии в экспериментальной хирургии и клинической практике.....	31
1.4.4 Механизмы нарушения микроциркуляции при применении фотодинамической терапии.....	35
1.4.5 Фотодинамическая терапия гнойных ран.....	37
1.4.6 Оптические просветляющие агенты при проведении фотодинамической терапии.....	39
1.5 Моделирование абсцесса брюшной полости в экспериментальной хирургии.....	40
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	45
2.1 Общая характеристика экспериментального материала .....	45
2.2 Применяемые методы обезболивания и способы выведения биологических объектов из экспериментального исследования.....	46
2.3 Методология экспериментального исследования.....	47
2.4 Дизайн исследования .....	48
2.4.1 Моделирование абсцесса брюшной полости .....	48
2.4.2 Определение параметров низкоинтенсивного лазерного излучения.....	49
2.4.3 Изучение противомикробного действия низкоинтенсивного лазерного излучения и наноразмерных частиц металлов .....	51

2.5 Методика применения фотодинамической терапии у экспериментальных животных.....	51
2.6 Хирургический протокол и общая схема лечения .....	53
2.7 Методы оценки эффективности лечения абсцесса брюшной полости .....	54
2.7.1 Оценка общего состояния животных .....	54
2.7.2 Планиметрическая оценка раневого процесса .....	55
2.7.3 Анализ динамики облитерации полости .....	56
2.8 Инструментальная диагностика ультразвуковым и рентгенконтрастным методами исследований .....	56
2.9 Методы лабораторной диагностики при лечении абсцесса брюшной полости.....	57
2.10 Микробиологический анализ раневого содержимого.....	57
2.11 Гистологическая оценка материала из области абсцесса брюшной полости..	57
2.12 Методы статистической обработки .....	58
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МОДЕЛИРОВАННОГО АБСЦЕССА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ.....</b>	<b>59</b>
3.1 Этапы моделирования абсцесса брюшной полости.....	59
3.2 Клиническая оценка общего состояния животных.....	61
3.3 Анализ планиметрических, ультразвуковых и рентгенологических показателей у экспериментальных животных.....	62
3.4 Лабораторная оценка периферической крови у животных с моделированным абсцессом брюшной полости.....	65
3.5 Микробиологическая оценка обсемененности абсцесса брюшной полости ....	66
<b>ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ МОДЕЛИРОВАННОГО АБСЦЕССА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ.....</b>	<b>69</b>
4.1 Клиническая оценка интегрального балльного показателя общего состояния лабораторных животных.....	71
4.1.1 Сравнительный анализ динамики двигательной активности в исследуемых группах.....	71

4.1.2 Анализ динамики показателей ответа на болевой раздражитель в экспериментальных группах.....	75
4.1.3 Анализ динамики показателей ответа на звуковой раздражитель в экспериментальных группах.....	78
4.1.4 Анализ питьевого и пищевого режимов в группах животных.....	81
4.2 Анализ планиметрических показателей абсцесса брюшной полости.....	84
4.2.1 Анализ применения ультразвукового метода исследования в экспериментальных группах.....	84
4.2.2 Оценка динамики толщины стенки абсцесса.....	85
4.2.3 Анализ динамики облитерации полости абсцесса.....	87
4.2.4 Анализ динамики планиметрических параметров абсцессов брюшной полости в экспериментальных группах (рентгеноконтрастное исследование) .....	89
4.3 Оценка лабораторных показателей периферической крови у экспериментальных животных.....	92
4.3.1 Анализ динамики лейкоцитарного показателя периферической крови у лабораторных животных.....	92
4.3.2 Анализ динамики скорости оседания эритроцитов в периферической крови лабораторных животных.....	94
4.3.3 Анализ показателя гематокрита в периферической крови лабораторных животных.....	96
4.3.4 Анализ показателя количества эритроцитов в периферической крови лабораторных животных.....	98
4.3.5 Анализ показателя количества тромбоцитов в периферической крови лабораторных животных.....	100
4.4 Микробиологическая оценка динамики обсемененности абсцесса брюшной полости в группах экспериментальных животных.....	102
4.5 Морфологическая характеристика динамики лечения абсцесса брюшной полости у экспериментальных животных.....	105
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>111</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>117</b>

<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>118</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>119</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>121</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Проблема абдоминальной хирургической инфекции (далее АХИ) остаётся одной из наиболее приоритетных в современной хирургии [1, 3, 5, 16]. Несмотря на внедрение высоких технологий, совершенствование хирургической техники и расширение спектра антибактериальных препаратов, частота гнойно-септических осложнений в абдоминальной хирургии не снижается, составляя от 26 до 55%, а летальность при генерализации инфекции может достигать 70% [46, 134, 135]. В структуре АХИ абсцессы брюшной полости (далее АБП) занимают одно из ведущих мест, характеризуясь тяжелым течением, высокой частотой рецидивов и значительными экономическими затратами на лечение [34, 47, 116]. В последние десятилетия активно развиваются методы лазерной медицины и нанотехнологии [2, 3, 16, 32, 48,]. Низкоинтенсивное лазерное излучение (далее НИЛИ) обладает противовоспалительным, анальгезирующим и регенераторным действием [26, 45, 81, 86]. Перспективным направлением является фотодинамическая терапия (далее ФДТ), основанная на избирательном накоплении фотосенсибилизатора в патологическом очаге с последующим лазерным облучением, что приводит к генерации синглетного кислорода и гибели микроорганизмов, независимо от их антибиотикорезистентности [156, 176, 210]. Однако, несмотря на обилие работ, посвященных отдельным компонентам лазерной и нанотехнологий [23, 24], комплексное сравнительное исследование эффективности их применения при АБП до настоящего времени не проводилось [15, 16]. Отсутствуют данные о сочетанном использовании НИЛИ, наночастиц металлов и ФДТ, а также сравнение этих методов лечения в одном эксперименте [10, 14, 108]. Не изучена роль оптических просветляющих агентов (далее ОПА) для увеличения глубины проникновения лазерного излучения при лечении глубоких гнойных полостей [108, 139, 247, 249]. Остаются неопределенными оптимальные параметры ФДТ (тип и доза фотосенсибилизатора, режим облучения) для достижения

стерильности и ускорения облитерации АБП [163, 170, 208]. Кроме того, существующие модели АБП на лабораторных животных часто не позволяют получить воспроизводимый отграниченный гнойный очаг с контролируемыми параметрами [4, 7, 11, 16].

Таким образом, актуальность настоящего исследования определяется необходимостью разработки и экспериментального обоснования нового эффективного метода комбинированного послеоперационного лечения АБП, основанного на сочетанном применении ФДТ и оптических просветляющих агентов, позволяющего подавить полирезистентную микрофлору, стимулировать репаративные процессы и сократить сроки облитерации гнойной полости [30, 32, 44, 55, 56, 220].

### **Степень разработанности темы исследования**

Проблема лечения абсцессов брюшной полости (далее АБП) является одной из наиболее изученных, но далеко не решенных в современной хирургии [16, 34, 63]. Традиционный подход, включающий широкое вскрытие гнойника, некрэктомию, дренирование и системную антибактериальную терапию, остается «золотым стандартом» [59, 63], однако отличается высокой травматичностью, длительными сроками заживления и частотой осложнений, даже при малоинвазивных пункционно–дренирующих вмешательствах [68, 82, 120, 131].

Применение современных физических методов (УЗ-кавитация, вакуум-терапия, НО-терапия) улучшает результаты, но не решает проблемы антибиотикорезистентности и не обеспечивает полноценной стимуляции репаративных процессов [58, 98, 101, 119]. Доказано положительное влияние НИЛИ на регенерацию тканей, микроциркуляцию и иммунный ответ [45, 89, 91, 105], однако не изучена роль рассеивающей среды (интралипида) для равномерного распределения лазерного излучения по стенкам полости при АБП [16, 94]. Отсутствуют сравнительные экспериментальные исследования эффективности комплекса наночастиц при лечении АБП [10, 14, 30].

ФДТ признана высокоэффективным методом борьбы с полирезистентной микрофлорой [87, 157, 210, 241], однако не определены оптимальные параметры ФДТ для АБП: тип фотосенсибилизатора, его доза, режим лазерного облучения (длина волны, мощность, экспозиция) [113, 163, 170]. Отсутствуют данные о применении ультранизких доз фотосенсибилизаторов и оптических просветляющих агентов в экспериментальной хирургии абсцессов [108, 139, 249]. И, наконец, отсутствует быстро воспроизводимая, малоинвазивная модель АБП с заданными параметрами (объем, толщина капсулы, степень инфицирования), пригодная для тестирования новых методов комбинированной терапии [7, 11, 16, 26]. Таким образом, несмотря на наличие значительного количества работ, посвященных лазерным и нанотехнологиям [23, 24, 92, 94], отсутствует комплексное сравнительное исследование их эффективности, не представлено экспериментальное обоснование проведения лазерной фототерапии при комбинированном хирургическом лечении АБП [15, 16, 108, 113].

### **Цель и задачи исследования**

Создать модель классического абсцесса брюшной полости и экспериментально обосновать сравнительную эффективность применения лазерной фотопроектирующей терапии при комбинированном хирургическом лечении моделированного абсцесса брюшной полости.

#### **Задачи исследования**

1. Разработать в эксперименте на лабораторных животных модель классического абсцесса брюшной полости, полученную при использовании катетера с баллоном и инфицировании созданной полости чистой культурой клинического штамма *Staphylococcus aureus*.

2. Определить клинико-инструментальные параметры моделированного абсцесса брюшной полости (объем полости, толщины стенки гнойника и степень микробной обсемененности), клинически позволяющие оценить результативность схем комбинированного лечения.

3. Провести сравнительную оценку эффективности изолированного НИЛИ, сочетания НИЛИ с применением наночастиц металлов и методики ЛФПТ с использованием ультранизких доз метиленового синего и оптического просветляющего агента абсцесса брюшной полости у экспериментальных животных.

4. Разработать и апробировать в эксперименте алгоритм лазерной фототерапии, основанный на применении фотосенсибилизатора, инфракрасного лазерного излучения и просветляющего агента при лечении абсцесса брюшной полости.

5. Установить эффективность разработанной хирургической тактики и рационального алгоритма послеоперационной терапии в лечении абсцесса брюшной полости в эксперименте.

### **Научная новизна**

1. Впервые разработана и экспериментально обоснована оригинальная методика моделирования абсцесса брюшной полости у крыс с использованием модифицированного катетера Фолея и последующего инфицирования сформированной кистозной полости, позволяющая получить воспроизводимый отграниченный гнойный очаг с контролируемыми параметрами (объем абсцесса, толщина стенки, сроки формирования).

2. Впервые проведено сравнительное исследование эффективности трех различных подходов к послеоперационному лечению АБП: изолированного НИЛИ, комбинации НИЛИ с наночастицами металлов (Cu, Fe, Zn) и новой методики ЛФПТ с использованием ультранизких доз метиленового синего (0,0001%) и оптического просветляющего агента.

3. Получены оригинальные данные о динамике клинических, лабораторных и микробиологических показателей на фоне различных схем комбинированной терапии АБП, что позволило объективизировать преимущества разработанного способа.

4. Установлено, что сочетанное применение в послеоперационном периоде лечения оптического просветляющего агента и фотосенсибилизатора в комплексе с инфракрасным лазерным излучением приводит к выраженной стимуляции репаративных процессов и облитерации полости абсцесса в ранние сроки.

5. Показано, что применение разработанной ЛФПТ обеспечивает полную стерильность гнойной полости к 12-м суткам и ее полную облитерацию к 14-м суткам, что существенно на 16 дней сократило сроки лечения АБП.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость заключается в расширении существующих представлений о патогенезе заживления экспериментальных абсцессов брюшной полости под влиянием физических факторов (лазерное излучение) и наноразмерных структур. Выявлены закономерности влияния ЛФПТ на ключевые параметры раневого процесса: скорость элиминации возбудителя, динамику облитерации полости, формирование грануляционной ткани и ее трансформацию в зрелую соединительную ткань. Полученные данные вносят вклад в экспериментальную хирургию и биофотонику, обосновывая адекватные механизмы комбинированного воздействия на гнойный очаг.

Практическая значимость работы состоит в следующем:

–разработанная и апробированная в эксперименте способ моделирования АБП может быть рекомендована для использования в научных исследованиях, направленных на изучение новых методов лечения гнойно-воспалительных заболеваний брюшной полости;

– прикладную ценность представляют разработанные параметры ЛФПТ, которые по эффективности превосходят лечение с применением НИЛИ и наночастиц металлов;

– предложенный и всесторонне обоснованный алгоритм ЛФПТ, обладая высокой результативностью, может быть рекомендован для клинической апробации как эффективный, малоинвазивный и безопасный метод

послеоперационного лечения ограниченных форм абдоминальной хирургической инфекции.

### **Методология и методы исследования**

Принципы доказательной медицины легли в основу организации настоящего эксперимента. Строгий отбор и включение 80-и лабораторных животных в исследование обеспечило формирование 4-х групп: контрольный и групп сравнения. В ходе эксперимента на половозрелых белых крысах-самцах линии Wistar выполнено 480 экспериментов, включающих моделирование АБП и проведение специального лечения с применением НИЛИ, наночастиц металлов и лазерной фотопросветляющей терапии. В рамках хронического эксперимента на 14-е сутки лечения и 21-е - 30-е сутки наблюдения проводили выведение животных из эксперимента под ветеринарным общим обезболиванием с последующей оценкой изменений морфологической картины в зоне АБП.

Статистический анализ полученных результатов производился на основе оценки характера распределения значений исследуемых показателей в контрольных группах с последующей оценкой уровня статистической значимости межгрупповых различий. Характер распределения значений исследуемых показателей оценивался с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Распределение признаков не соответствовало нормальному, поэтому для оценки наличия статистически значимых отличий использовался непараметрический критерий Манна–Уитни (U-тест).

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по проблеме лечения абсцессов брюшной полости, применению низкоинтенсивного лазерного излучения, наночастиц металлов и фотодинамической терапии в экспериментальной и клинической хирургии. На

основании анализа сформулированы цель, задачи и рабочая гипотеза исследования. Автором лично разработана и внедрена оригинальная методика моделирования абсцесса брюшной полости у лабораторных животных.

Все хирургические вмешательства выполнены автором самостоятельно, а также проведен анализ и интерпретация планиметрических, ультразвуковых, рентгенологических, микробиологических, лабораторных исследований, а также гистологических препаратов. Формулировка основных положений диссертации, научной новизны, теоретической и практической значимости, выводов и практических рекомендаций выполнена автором лично. Подготовка основных публикаций по теме диссертации и апробация результатов на научных конференциях осуществлены автором самостоятельно.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Разработанная двухэтапная методика моделирования абсцесса брюшной полости с использованием баллонного катетера и последующего инфицирования позволяет получить воспроизводимый отграниченный абсцесс брюшной полости с контролируемыми параметрами.

2. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения обладает достаточным антимикробным действием и обеспечивает облитерацию полости абсцесса в ранние сроки лишь при сочетании его с наночастицами металлов (Cu, Fe, Zn).

3. Предложенный способ лазерной фотопросветляющей терапии за счет бактерицидного эффекта и индукции репарации обеспечивает заживление и полную облитерацию полости абсцесса уже к 14-м суткам лечения, тогда как в группе контроля к 30-м суткам.

4. Разработанный алгоритм хирургического лечения с применением лазерной фотопросветляющей терапии позволяет на 16 дней сократить сроки послеоперационного лечения абсцесса брюшной полости.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки). Содержание диссертации полностью отвечает следующим областям исследования специальности: разработка и совершенствование методов хирургического лечения заболеваний органов брюшной полости (п. 1 паспорта); экспериментальная и клиническая разработка методов диагностики и лечения гнойно-септических осложнений в хирургии (п. 2); изучение этиологии, патогенеза, морфогенеза хирургических заболеваний, разработка методов патогенетической терапии (п. 3); разработка и внедрение новых хирургических технологий, в том числе миниинвазивных, с использованием современных физических методов воздействия (п. 4); экспериментальное моделирование хирургических заболеваний и патологических состояний для оценки эффективности новых методов лечения (п. 5). Цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы полностью соответствуют указанным направлениям. Разработанный алгоритм лазерной фотопросветляющей терапии абсцессов брюшной полости является новой миниинвазивной хирургической технологией, а полученные результаты имеют прямое значение для клинической хирургии.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов и научных положений диссертационной работы обеспечивается методологически обоснованным дизайном экспериментального исследования, достаточным объемом экспериментальных наблюдений и использованием современных высокоинформативных методов исследования. Для оценки эффективности разработанных методов лечения использовался комплексный подход, включающий:

- экспериментально-клиническое наблюдение с балльной оценкой функционального состояния;
- инструментальные методы (УЗИ, рентгеноконтрастное исследование);
- планиметрические измерения объема полости абсцесса;
- лабораторные методы;
- микробиологическое исследование;
- морфологическую верификацию;

Надежность результатов экспериментального исследования обоснована репрезентативностью и достаточностью для статистической обработки выборки экспериментального материала, включенных в исследование.

Результаты экспериментально–хирургического исследования доложены автором на научно-практических конференциях с международным участием: Всероссийская научно–практическая конференция «анатомо-физиологические и клиничко-морфологические аспекты современных высокоэнергетических травм» (Санкт-Петербург, 2024); Всероссийский медицинский форум «Жигулевская долина-2024»; Четвертая международная научно-практическая конференция «3D-технологии в клинической анатомии и медицине» (Самара, 2024). Международный научно-практический форум «Волжские берега: Инновационные технологии в медицине, биологии и ветеринарии» (Саратов 2024); IX Всероссийский съезд анатомов, гистологов и эмбриологов России с международным участием «Фундаментальная и прикладная морфология в XXI веке» посвященный к 95-летию з.д.н. РФ И.И. Кагана и 100-летию со дня рождения академика РАМН и РАН, з.д.н. Р.Ф.М.Р. Сапина. (Оренбург, 2025); Международный медицинский форум «ВУЗОВСКАЯ НАУКА. ИННОВАЦИИ», Финал общероссийского -научно-практического мероприятия «ЭСТАФЕТА ВУЗОВСКОЙ НАУКИ-2025». (Москва, 2025).

Апробация диссертационного исследования проходила на заседании кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени

В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 10 от 10 мая 2025 года, а также заседании аттестационной комиссии по научным специальностям 3.1.9. Хирургия, 3.1.12. Анестезиология и реаниматология Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 1 от 25 июня 2025 года.

Экспериментальные исследования, результаты которых стали основой диссертации проведены при поддержке Российского научного фонда «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами по соглашению № 25–24–00370 от 13.06.2024 «Новые подходы к повышению эффективности антимикробной фотодинамической терапии для применения в ветеринарии и медицине».

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедр анатомии человека, факультетской хирургии и онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования опубликовано 27 работ, из которых 2 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны публиковаться основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 5 патентов РФ; 1 – публикация в журнале, входящем в международную реферативную базу

данных и систем цитирования Scopus; 15 – материалов конференций; 4 иных публикаций по теме диссертационного исследования.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы содержит выходные данные 270 работ, из которых 154 отечественных и 116 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 14 таблиц и 30 рисунков.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные проблемы хирургической инфекции

Несмотря на внедрение высоких технологий проблемы абдоминальной хирургической инфекции (АХИ) остаются одними из приоритетных [1, 5, 16, 18, 69, 140, 142, 146, 153, 260]. Значимость данной проблемы в Российской Федерации связана с тем, что в структуре первичной обращаемости к хирургам общего профиля частота нозокомиальных инфекций колеблется от 36 до 70% [42, 134]. Ежегодно в РФ эта патология наблюдается примерно у 700 тыс. пациентов [135]. В США и странах Западной Европы до 10% всех случаев госпитализации приходится на долю АХИ, а ежегодный экономический ущерб от них оценивается примерно в 9–10 млрд долларов [63, 99, 177, 260]. Аналогичная картина складывается и в регионах Ближнего зарубежья, где ежегодно регистрируются до 5 млн пациентов с гнойно-воспалительными поражениями брюшной полости [141, 260]. В структуре АХИ абсцессы брюшной полости (АБП) остаются серьезной и актуальной проблемой современной хирургии [18, 34, 47, 103, 177]. Уровень заболеваемости инфекционными осложнениями остается высоким [16, 69, 78, 142, 143, 153], несмотря на внедрение новейших диагностических методик, усовершенствование хирургического инструментария и техники операций [67, 120, 17, 84]. На сегодняшний день число гнойных инфекционных осложнений в отделениях хирургии не демонстрирует тенденций к уменьшению и колеблется в пределах от 26 до 55%, а в России около 2,5 миллионов пациентов сталкиваются с внутрибольничными инфекциями, вызванными ранее выполненными хирургическими процедурами [64, 144, 260]. В настоящее время отмечается неуклонный рост числа больных с абсцессами и флегмонами, причем в структуре хирургических заболеваний у пациентов пожилого возраста они составляют от 12% до 15%, и при сопутствующей патологии протекают с осложнениями [46, 110, 136, 260], а летальность может достигать 70% и более [134, 135].

От этиологических особенностей микрофлоры во многом зависят исходы лечения абсцессов брюшной полости, однако под влиянием селективного действия антибиотиков произошли значительные изменения этиологии раневых инфекций [5, 142, 145]. Так, у больных с АБП золотистый стафилококк в монокультуре выявляется в 55,6–69,5% [32, 78, 142, 187, 189, 190, 191, 196, 197]. Распространение стационарных штаммов, устойчивых к оксациллину/метициллину (MRSA), требует больших материальных затрат на лечение и сопровождается более высокой летальностью [144, 157]. В большинстве случаев инфекций мягких тканей брюшной полости в развитии патологического процесса участвуют стафилококки (*S. aureus*, *S. epidermidis*), реже неферментирующие грамотрицательные бактерии, представители семейства *Enterobacteriaceae*, неспорообразующие анаэробные микроорганизмы и аэробно-анаэробные ассоциации [78, 142, 143, 191, 201]. По данным ВОЗ к 2014 году 80% случаев инфицирования обусловлено устойчивыми штаммами золотистого стафилококка [157, 210]. Ввиду подавляющего участия золотистого стафилококка в развитии АБП, требуется подробное изучение новых способов послеоперационной антимикробной терапии [16, 30, 95, 128, 140, 146, 153, 232, 238, 239, 240]. Сегодня накоплено много данных, посвящённых проблеме изучения АБП с учётом патогенетических и морфологических аспектов [13, 16, 26, 75, 76, 77, 148, 262]. Независимо от вида возбудителя, начальная реакция организма на внедрение микроорганизмов в ткани связана с развитием местной воспалительной реакции, а фагоцитоз и бактерицидная активность нейтрофилов и макрофагов являются основной защитой организма от генерализации инфекции [8, 9, 16, 117, 144, 201, 207, 253]. Во время формирования АБП организм формирует неспецифическую воспалительную реакцию, которая направлена на обеззараживание инфекционных агентов, их последующее связывание и удаление из организма в виде патологического субстрата [117, 135, 141, 253]. При этом ликвидация микрофлоры и интоксикации осуществляется с помощью лейкоцитов и иммунных механизмов, а СФМ обеспечивает отграничение абсцесса соединительнотканной капсулой и репарацию поврежденных тканей. Поэтому не

исключено, что в первую очередь от этих механизмов может зависеть течение гнойного воспаления либо по типу распространенного перитонита, либо по типу местного отграниченного перитонита (МОП) и АБП [11, 12, 16]. К концу 1-х суток течения экспериментального АБП образуется гнойный экссудат и в процессе лизиса некротизированных тканей именно собственная микробная флора осуществляет ферментационное расщепление некротического субстрата [13, 16, 26]. В отграничении очага гнойного воспаления важную роль играет фибрин, который образует отграничительный вал вокруг скопления гнойного экссудата и слоя некроза ткани. На 7-10-е сутки после вскрытия АБП под воздействием протеолитических ферментов лейкоцитов из раны удаляются оставшиеся нежизнеспособные элементы и завершается формирование эпителиального пласта [8, 9, 16, 268]. Первой реакцией на вскрытие АБП являются возможности организма для закрытия раневого дефекта, т. е. эффективность регенеративного ответа [117, 268]. К 9-11-м суткам послеоперационного периода отмечается образование фиброзной (рубцовой) соединительной ткани, появление краевой эпителизации и развитие грануляционной ткани [106, 115, 268]. Для формирования соединительной ткани (рубца) на месте раневого дефекта первостепенную роль имеет скорость образования эпителиальной ткани [16, 117, 126, 268]. Таким образом, одной из задач экспериментальной медицины является поиск новых методов эффективного послеоперационного воздействия на сроки регенерации и полную облитерацию полости АБП [22, 30, 95, 128, 262].

## **1.2 Классификация, клиническая картина и диагностика абсцесса брюшной полости**

По определению С. В. Петрова (2010) под абсцессом подразумевается полость, локализуемая в любой области ткани человека, заполненная гноем и отграниченная от окружающих тканей пиогенной мембраной [3,16, 102, 260]. Код по международной классификации болезней МКБ-10: L02. Особенностью АБП,

как отграниченного гнойного процесса, является наличие пиогенной оболочки, т. е. внутренней стенки гнойника [3,16, 63, 102].

Способность окружающих тканей создавать такую оболочку – проявление нормальной неспецифической защитной реакции организма, направленной на изолирование гнойного процесса [16, 117, 260].

Предлагаются различные классификации абсцессов на основании учёта многих критериев (первичные или вторичные, неосложнённые или осложнённые, острые или хронические, локальные или распространённые и т. д.) [8, 9, 16, 63, 102, 117, 260]. Клинические признаки АБП имеют как местные, так и общие проявления [16, 34, 260]. В зависимости от локализации абсцесса определяются особенности болевого синдрома и нарушение функций вовлечённых в воспалительный процесс органов и структур [19, 20, 21, 27, 50]. При неосложненном отграниченном АБП, его поверхностном расположении в брюшной полости, над областью гнойника отмечается припухлость и гиперемия кожи [18, 27, 34, 63, 102, 104, 116, 260]. Одним из самых доступных неинвазивных и достоверных методов диагностики АБП является рентгенологическое и ультразвуковое исследование, по данным которых определяется локализация и глубина расположения гнойника, при этом размер визуализируемой полости гнойника может составлять 3-10 см и более [3, 49, 50, 74, 104, 177, 178, 179, 180, 181]. Обнаружение абсцессов осуществляется посредством комплекса диагностических мероприятий, включающих лабораторные данные (например, повышение уровня лейкоцитов, определение лейкоцитарного индекса интоксикации и гематологических признаков отравления организма) [34, 116, 260]. Важную роль играют бактериологические тесты [5, 16, 142, 143, 191]. Дополнительно рекомендуется исследовать уровень токсинов в крови и спонтанную агрегацию лейкоцитов, что существенно улучшает точность выявления внутрибрюшных абсцессов на начальных этапах после оперативного вмешательства [16, 100]. Контроль успешности лечения ограниченных гнойных образований в области живота основывается на оценке ряда критериев: динамика изменений болевых ощущений, исчезновение местных симптомов воспаления, реакция температуры тела, изменение лабораторных маркеров (количество

лейкоцитов, индексов интоксикации), снижение активности бактерий в зоне поражения, уменьшение объема патологической полости согласно результатам ультразвукового обследования, компьютерной либо магнитно-резонансной томографии, фистулографии, продолжительность пребывания пациента в стационаре [50, 74]. Рядом с абсцессом нередко располагаются расширенные кишечные петли, наполненные химусом, характеризующиеся утолщёнными стенками и сниженной сократительной активностью, центральная зона воспалительного очага заполнена анэхогенной и разнородной жидкостью. Особенностью аппендикулярного абсцесса является отсутствие признаков формирования пиогенной капсулы, характерной для гнойников [68,]. При проведении ультразвукового исследования инфильтратов в постоперационном периоде обнаружение абсцедирования инфильтрата брюшной полости отмечается примерно в 84,6% ситуаций, учитывая клиническую картину и анамнеза пациента, тогда как диагностирование абсцессов подпечёночного пространства осуществляется абсолютно точно в каждом наблюдаемом случае [49, 53, 256]. К самым современным диагностическим методикам относят эндоскопический способ визуальной оценки АБП и последующей ревизии полости [16, 60, 83]. Сцинтиграфическое исследование представляет собой дополнительный диагностический метод выявления отграниченных скоплений гноя в брюшной полости, обеспечивающий стопроцентную точность обнаружения абсцессов без риска ошибочных положительных заключений [27, 74, 103]. Таким образом, клиническая картина АБП достаточно четко изучена, а современные ультразвуковые и рентгенологические методы диагностики позволяют своевременно оценить размеры абсцесса, глубину его расположения, тяжесть состояния и определить тактику хирургического лечения [18, 19, 20, 21, 49, 104].

### **1.3 Хирургическое лечение абсцесса брюшной полости**

Исход течения раневого процесса и трудоспособность пациента зависит от эффективности лечения АБП [3, 16, 63, 99, 140, 146, 153, 177, 260].

Проведение традиционного лечения зачастую удлиняет сроки заболевания, продлевает страдания пациента и значительно увеличивает материальные затраты [16, 59, 60]. На основании существующего клинического опыта и использования современных технологий сегодня разработаны высокоэффективные и высокотехнологичные подходы к лечению АБП [3, 68, 131]. Современная многокомпонентная программа лечебных мероприятий основана на последовательном проведении хирургического этапа, адекватной программы последующего местного и медикаментозного лечения [39, 40, 63, 153]. Современный подход к локальному лечению ограниченных гнойных очагов в области живота включает два ключевых метода, Первый метод заключается в проведении аспирационно-промывных процедур посредством прямой чрескожной пункции абсцесса [70, 82, 120, 256]. Второй представляет собой традиционное вмешательство, заключающееся в широком разрезе и последующем открытии гнойника, либо внутрибрюшным, либо забрюшинным способом, производимым максимально близко к пораженному участку [59, 63]. Вскрытие (разрез), предусматривает дальнейшую санацию, дренирование гнойного очага в совокупности с антибактериальной терапией (антибиотики широкого спектра действия), адекватное специальное и симптоматическим лечением [39, 40, 63, 97, 153]. Существует множество компонентов послеоперационного ведения пациентов с АБП, включающее антибактериальную, противовоспалительную, десенсибилизирующую терапию и т. д. [35, 38, 41, 90,]. Современная хирургия ориентирована на максимальное сокращение травматического воздействия на организм пациента, вследствие чего минимально инвазивные методы приобретают особую важность [67, 84, 131]. Именно поэтому современные стандарты хирургии рекомендуют проведение пункционных процедур с последующим дренированием абсцессов брюшной полости под ультразвуковым мониторингом [68, 70, 82, 120, 256]. Интраоперационное введение дренажей транскутаным способом в область внутрибрюшного гнойника примерно в 55–75% ситуаций обеспечивает успешное лечение без последующих открытых хирургических вмешательств и значительно уменьшает риск смертельных

исходов [82, 131]. После пункционного введения дренажа осложнения возникают редко, частота осложнений составляет всего около 6,4%, причем случаи смерти отсутствуют [120]. Основные проблемы, возникающие после прокола кожи для установки дренажа, включают недостаточную эффективность дренирования, рецидива абсцесса, развитие септицемии (около 3,3%) и образование наружных свищей полых органов (примерно 0,8%) [82]. Несмотря на низкое количество смертельных исходов (около 0,8%), большинство из них связано именно с повреждениями полых органов [16, 68, 120], при этом полное выздоровление удается достичь лишь в 92–95% случаев, что заставляет искать новые подходы к лечению после ультразвукового контроля процедуры дренирования [122, 131]. Одним из перспективных направлений является использование NO-терапии, основанной на воздействии многофункционального оксида азота на воспалительный процесс [16, 71, 79, 101]. Применение этого метода способствует ускорению исчезновения симптомов расстройства пищеварения на 2–3 дня раньше обычного срока, восстановлению функций ЖКТ, быстрому улучшению общего состояния пациента, включая снижение температуры тела и уменьшение болевых ощущений. Метод также улучшает показатели воспаления, сокращает бактериальное загрязнение жидкости брюшины быстрее и в среднем сокращает срок пребывания пациентов в стационаре на три дня по сравнению с обычной терапией [16, 71, 79, 101]. Метод компьютерной томографии с чрескожным дренажом (СТ-PD) представляет собой малотравматичный, действенный и несложный способ дренирования, обеспечивающий минимальное вмешательство и низкий риск осложнений [16, 27, 39, 40, 58, 99, 167, 256]. Согласно исследованиям, клиническое выздоровление, выражающееся в полном удалении абсцесса без оперативного вмешательства, достигается примерно в 83% случаев при применении данной методики [16, 27, 60, 167, 256]. Другие авторы сообщают о клинической эффективности процедуры в размере около 65% после первой манипуляции и порядка 85% после второй попытки дренирования [67, 167, 256]. Применение СТ-PD для устранения внутрибрюшинных абсцессов демонстрирует удовлетворительные долгосрочные исходы при условии единичности абсцессов

небольшого объема (менее 200 см<sup>3</sup>), доступности локализации и относительно легкой степени тяжести заболевания пациента согласно шкале АРАСНЕ II (менее 30 баллов) [68, 119, 131, 155, 167, 256].

Относительными ограничениями для выполнения малоинвазивной операции под контролем ультразвукового аппарата либо компьютерного томографа служат наличие множественных полостей в жидкости в области брюшины [8, 9, 16, 68, 106, 117, 131]. Местной медикаментозной терапии в лечении АБП и гнойных ран мягких тканей передней брюшной стенки посвящена обширная литература [35, 37, 38, 39, 40, 41, 90, 153]. В настоящее время разработан эндовидеохирургический метод лечения АБП, позволяющий под визуальным контролем выполнить радикальную некрэктомию, обеспечить девитализацию тканей, сократить сроки стационарного и амбулаторного лечения, добиться хороших косметических результатов [16, 60, 63, 67, 68, 83, 92, 155]. При выполнении данной методики производится три разреза длиной от 0,5 см до 1,0 см для введения эндовидеохирургического инструментария и последующего проточного дренирования гнойной полости [16, 60, 83]. Однако, после удаления дренажей остается остаточная полость, требующая дополнительных перевязок в амбулаторных условиях до ее окончательного заживления [16, 59, 60]. Таким образом, наличие большого количества разнообразных средств и методик санации гнойных очагов говорит об их не достаточной эффективности [16, 58, 59, 63]. Таким образом, представленные способы хирургического лечения и дренирования АБП являются обязательным этапом хирургического лечения, решающего проблему вскрытия и санации гнойника. Однако даже радикальное хирургическое пособие требует эффективной послеоперационной терапии с использованием современных способов противомикробного и регенераторного воздействия [16, 22, 30, 95, 128, 140, 146, 153, 232, 238, 239, 240, 262]. Именно поиск таких способов послеоперационной терапии представляется важной задачей нашего исследования.

## **1.4 Комбинированное послеоперационное лечение абсцесса брюшной полости**

### **1.4.1 Наночастицы металлов в экспериментальной хирургии**

Бактерицидные свойства наночастиц металлов известны человеку с древних времен [2, 16, 30, 32, 33, 48, 54, 85, 112, 124, 187, 190, 196, 197, 211, 217, 219, 221, 244]. Свойства наноразмерных частиц позволяют управлять проницаемостью клеточных мембран, что используется для местного лечения ран [79, 102, 112, 126, 128,]. В 2008 году Федеральное Агентство по Охране Окружающей Среды США (US EPA) официально присвоило ряду металлов (серебру, меди, цинку и др.) статус веществ с бактерицидными свойствами [16, 158, 225, 265]. Было доказано их бактерицидное и бактериостатическое действие на наиболее токсические виды бактерий, в частности, синегнойную палочку, золотистый стафилококк, энтерококк и др. [2, 6, 29, 32, 112, 118, 187, 189, 190, 191, 228, 233, 244]. Металлические наночастицы (особенно железосодержащие, медные, серебряные, золотые, титановые, размерами порядка пяти-шести десятков нанометров) применяются либо сами по себе, либо дополнительно защищаются слоями органических соединений вроде декстранов и фосфолипидов [54, 112, 129, 244]. Сейчас наибольшее внимание привлекают именно металлосоединения железа, меди, серебра, золота и цинка благодаря особенностям их взаимодействия с биологическими системами [6, 16, 30, 33, 54, 112, 129, 244]. Для медицинских исследований преимущественно используют мелкие металлические порошки [16, 30, 33, 54, 79, 112]. Исследовательская работа И. В. Бабушкиной и её коллег была посвящена влиянию железных наночастиц на активность микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, полученных от пациентов травматологии и ортопедии [16, 32]. Результаты показали зависимость реакции патогенных организмов на воздействие наночастиц от природы самих частиц, концентрации и длительности экспозиции [16, 32, 33]. Частицы железа в концентрациях 0,1 мг/мл и 1 мг/мл приводили к умеренному сокращению численности бактерий в пределах от трёх

до тридцати четырёх процентов [16, 32]. Менее концентрированные дозы практически не оказывали значимого антимикробного эффекта [16, 32]. S.A. Mahdy, Q.J. Raheed и P.T. Kalaichelvan, исследуя поведение наночастиц оксида железа в отношении двух распространённых патогенов *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, установили полную гибель бактериальных культур при воздействии концентрацией в шестьдесят микрограммов на миллилитр раствора спустя сутки [6, 166, 175, 189, 190, 191, 196, 197, 246, 254]. Антибактериальное действие наночастиц железа обусловлено процессом окисления клеточной оболочки бактерии вследствие проникания частиц диаметром от десятка до восьмидесяти нанометров внутрь микроорганизма [199, 263]. Чем мельче частица, тем сильнее становится этот бактерицидный эффект [199, 246, 263]. Экспериментально доказано, что оксиды железа ( $\text{FeO}$  и  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) оказывают разрушающее воздействие на штаммы кишечной палочки посредством формирования активных кислородных радикалов, проникающих в структуру бактериальной клетки и нарушающих процессы дыхания [16, 166, 199]. При этом наблюдаемый антибактериальный эффект проявляет себя при концентрациях больше одной десятой миллимоля [16, 199]. Описаны эксперименты, подтверждающие влияние железосодержащих и медносодержащих наночастиц на бактерии кишечной палочки и золотистого стафилококка [16, 29, 32, 52, 54, 73, 102, 112, 187, 189, 190, 191, 196, 197]. Установлено, что использование меди в форме наноконплексов обеспечивает длительное воздействие и снижает потенциальную опасность токсичных побочных эффектов, характерных для обычных солей металла [25, 28, 44, 54, 112, 126, 263]. Медные наночастицы также оказывают положительное влияние на баланс микроэлементов организма и активируют защитные системы антиоксидантов [54, 112, 118, 126, 128, 263]. Железосодержащие наночастицы, применяемые как водные растворы для инъекций или наружно в составе мазевых композиций, демонстрируют значительный эффект ускорения регенерации тканей при повреждениях кожи [30, 33, 54, 79, 112, 263]. Исследования А. С. Рахметовой посвящено изучению антимикробных характеристик наночастиц меди [114, 122, 123], при этом

исследовано влияние указанных наночастиц на бактерии двух типов: грамотрицательных (*Escherichia coli*) и грамположительных (*Staphylococcus albus*). После оценки зоны задерживания роста бактериальных клеток было выявлено, что наночастицы меди демонстрируют значительно большую эффективность против грамположительных клеток *Staphylococcus albus* (до 45%), нежели против грамотрицательных *Escherichia coli*. И. А. Мамонова, выполнившая экспериментальное изучение влияния нанопорошков меди на патогены типа *Staphylococcus epidermidis*, продемонстрировала значительные различия в уровне активности [16, 54, 72, 112]. Она обнаружила, что даже низкие концентрации меди (например, всего лишь 0,01 мг/мл) приводят к уничтожению около 70% популяции бактерий. Повышение концентрации порошка до уровней 0,04—0,06 мг/мл вызвало почти полное уничтожение патогенов, причем доля погибших микроорганизмов достигла порядка 94—98% [16, 54, 72, 112]. Индийские ученые Т. Theivasanthi и М. Alagar установили, что метод синтеза также влияет на конечную антимикробную активность наночастиц меди [16, 54, 112, 154, 228, 263]. Они обнаружили, что разные способы изготовления порождают вариации в силе антимикробного действия, зависящего от особенностей взаимодействия меди с микроорганизмами различного происхождения. Среди известных механизмов, обуславливающих бактерицидное действие меди, выделяются следующие процессы: угнетение белкового синтеза, повреждение мембран клеток, разрушение молекулярных комплексов тиола и глутатиона, играющих ключевую роль в поддержании метаболического баланса клетки [16, 28, 44, 54, 112, 220, 263]. Взаимодействие ионов меди с компонентами мембран ведет к образованию активных форм кислорода, нарушающих нормальную работу клеточной оболочки и метаболизм внутри нее. Наноразмерные металлические частицы способны вызывать разнообразные нарушения внутриклеточного функционирования: повреждать мембранные структуры, препятствовать нормальной репликации ДНК, что провоцирует либо изменения генетики, либо полную деградацию клетки [16, 44, 55, 54, 112, 220, 263]. В экспериментах группы исследователей под руководством И. В.

Бабушкиной были изучены свойства наночастиц меди и железа относительно клинических образцов золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) [16, 32]. Экспозиция на протяжении короткого промежутка времени (около получаса) привела к снижению числа жизнеспособных клеток стафилококка вплоть до полного исчезновения (убыль составила примерно 97—100%). Исследование Ruparelia J.P., Chatterjee A.K., Duttagupta S.P. и др. показало различную эффективность частиц меди и серебра размерами 3 и 9 нм в отношении грамположительных (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*) бактерий. Их эксперименты подтвердили преимущество серебряных наночастиц перед медью, особенно заметное в культурах *Bacillus subtilis* [16, 51, 54, 112, 154, 228, 263]. При сравнении эффективности отдельных наночастиц железа и комбинированных сплавов, состоящих из железа, цинка и меди, выяснилось, что смесь обладает большей эффективностью против клинических штаммов кишечной палочки (*Escherichia coli*) и синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) [10, 16, 29, 31, 52, 54, 62, 93, 112, 142, 187, 189, 190, 191, 196, 197, 245]. Особое внимание заслуживают микроскопические фракции оксида цинка, обладающие биологической активностью против грамотрицательных и грамположительных видов микробов [31, 36, 54, 62, 65, 112]. Антибактериальное действие оксидных наночастиц было проверено на культурах *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Campylobacter jejuni* и *Pseudomonas aeruginosa* методом диффузии диска [16, 31, 33, 36, 54, 65, 112, 220]. Использование чистых железосодержащих наночастиц приводит к подавлению роста микроорганизмов на уровне 25–30%, тогда как комбинация элементов вызвала падение числа колониеобразующих единиц (КОЕ) у *Escherichia coli* на 80—90%, а у *Pseudomonas aeruginosa* – на 60—85% [6, 10, 16, 29, 54, 57, 112, 187, 189, 190, 191, 196, 197, 245, 254]. Эти наблюдения подтверждают превосходящую способность смеси металлов подавлять рост бактерий, особенно синегнойной палочки и кишечной палочки, по сравнению с чистыми металлами. Научные изыскания А. М. Белова и коллег сосредоточились на изучении воздействия металлического сплава,

включающего медь, железо и цинк, на микроорганизмы, полученные от пациентов урологического профиля [10, 16, 54, 112]. Результаты показали наличие четкой зависимости между количеством применяемых наночастиц и наблюдаемым эффектом уничтожения микроорганизмов. Ряд исследований демонстрирует зависимость токсичности наночастиц металлов от их морфологии: веретеновидные и дендритоподобные структуры оказывают гораздо большее цитотоксическое воздействие, чем сферические частицы аналогичного размера [55, 112, 124, 129, 263]. Обобщив имеющиеся научные данные, мы можем заключить, что биологически активная природа наночастиц металлов обусловлена множеством переменных, включая размер, форму, структуру поверхностного слоя, состояние вещества, химический состав и ряд других аспектов [2, 48, 54, 85, 112, 124, 263]. Проведенное нами в 2014 году исследование убедительно доказало целесообразность применения наночастиц и НИЛИ при абсцессах печени [23, 24, 54, 112]. Сегодня требуется продолжение данного доказательства при лечении АБП, основанного на применении в послеоперационном периоде комбинированного низкоинтенсивного лазерного воздействия на водные суспензии нанодисперсных оксидов меди, железа и цинка [10, 14, 16, 54, 112]. Подобного исследования НИЛИ в сочетании с применением указанных наночастиц еще не выполнялось и в литературе не опубликовано [10, 14, 16, 54, 112]. Актуальность изучения современных способов противомикробной терапии и стимулирующих процессы регенерации методик связана еще и с тем, что не проводилось сравнение эффективности применения НИЛИ, наночастиц металлов и новых методов фотодинамической терапии при АБП [15, 16, 56, 108, 187, 189, 190, 191, 196, 197, 242, 243].

#### **1.4.2 Лазерные технологии при лечении абсцесса брюшной полости**

Исследования ученых подтвердили положительное влияние низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на широкий спектр физиологических функций организма [16, 45, 54, 81, 88, 105, 112, 189, 194, 207,

261]. НИЛИ повышает эффективность энергообмена, ускоряя восстановление поврежденных тканей и улучшая общее самочувствие пациентов благодаря своему анальгезирующему и противовоспалительному действию. Важнейшей особенностью является отсутствие побочных эффектов при стимулировании иммунной системы организма. Воздействие монохроматического светового потока распространяется на разные уровни живой материи — от молекулярных изменений до влияния на функционирование целых организмов. При взаимодействии с биологическими структурами энергия лазерного излучения захватывается различными рецепторами, вызывая возбуждение атомов и молекул, которое инициирует внешние и внутренние фотоэффекты [91, 112, 194]. Это сопровождается изменениями проводимости, возникновением электродвижущих сил и диэлектрическим эффектом [16, 45, 54, 91, 112, 194]. Помимо этого, оно способно ослаблять слабые межатомные и межмолекулярные связи, способствуя процессу электролитической диссоциации. На уровне всего организма воздействие НИЛИ помогает стабилизировать эмоциональное состояние пациента и повышать общий иммунитет [45, 54, 105, 112]. Выраженность клинического эффекта зависит от длины волны, мощности, длительности экспозиции и способа подачи излучения [81, 112, 194].

В зависимости от механизма своего действия терапевтический эффект НИЛИ можно разделить на три группы [54, 91, 112]. Первичный эффект включает изменение энергии электронов молекул живого материала, пространственно-химическую реорганизацию молекул, создание очагов нарушений в термодинамическом балансе, формирование кальциевых концентраций внутри клетки [16, 45, 54, 91, 112]. Вторичный эффект характеризуется распространением кальциевой волны между клетками, реактивацией фотосенсибилизированных элементов, изменением активности внутренних клеточных процессов и общего функционирования клеток и организма. Эффекты последствия включают реакцию регуляторных систем организма, появление токсинов, развитие патологических состояний и других последствий [89, 105, 112]. Таким образом, лазерное излучение активно воздействует на клеточные процессы, повышая

жизнеспособность новообразованных клеток и защищая их от повреждений посредством увеличения выработки стресс-белков, обеспечивающих защиту органелл и макромолекул, и укрепления антиоксидантной защиты. Лазерный свет также способствует формированию новых кровеносных сосудов, значительно ускоряя заживление ран [16, 45, 54, 89, 112, 261]. Лечение больных с гнойными заболеваниями различного генеза с применением лазерной фотохимической терапии высокоэффективно и патогенетически обосновано [16, 54, 88, 92, 105, 112, 137, 189, 261]. Сравнительный анализ показал, что наиболее эффективно во время операции применение сфокусированного НИЛИ при ограниченных гнойно-воспалительных процессах, а расфокусированного – при распространенных процессах (такая хирургическая тактика на 1/3 укорачивает сроки заживления раны) [16, 54, 92, 105, 112]. Ранее проведенное нашим сотрудником М. С. Лебедевым исследование убедительно доказало, что применение НИЛИ при абсцессе печени не обладает выраженными антимикробными свойствами, а результаты лечения сопоставимы с эффективностью стандартной санации полости абсцесса [16, 54, 66, 112]. Одной из задач настоящего исследования при лечении АБП является подтверждение эффективности именно равномерного воздействия НИЛИ на стенки полости с помощью эмульсии интралипида при лечении АБП [16, 54, 66, 112].

#### **1.4.3 Применение фотодинамической терапии в экспериментальной хирургии и клинической практике**

С каждым годом растет число публикаций, посвященных проблеме стимуляции регенераторных процессов в гнойной хирургии, в частности при лечении местного отграниченного перитонита и абсцессов различных локализаций [15, 83, 102, 107, 140, 146, 187, 189, 190, 191, 196, 197, 203, 207, 211, 217, 221, 231, 232, 234, 236, 237, 238, 239, 240, 248, 250, 252, 254, 255, 256, 258]. Сегодня активно внедряется инновационная методика лечения, и известная, как фотодинамическая терапия (ФДТ) [54, 56, 125, 132, 140, 146, 153, 262, 266, 267,

268, 269, 270]. Ее суть заключается в накоплении определенными биологическими структурами, такими как опухолевые клетки, бактерии и кровяные элементы, специфичных светочувствительных веществ – фотосенсибилизаторов [112, 132, 156, 204, 231, 232, 267]. Это вызывает повышение восприимчивости клеток к световым лучам и низкоэнергетическому лазеру заданной длины волн. Вследствие воздействия подобного типа в тканях происходят фотохимические реакции, сопровождающиеся образованием активного синглетного кислорода, свободных радикалов и других активных компонентов, оказывающих разрушительное влияние на злокачественные образования и болезнетворные организмы [111, 112, 162, 170, 176, 189, 190, 191, 196, 197, 208, 210, 235]. Благодаря своим свойствам, данная методика широко используется для борьбы с кожным раком и прочими видами опухолей [145, 147, 156, 212, 250, 262]. Метиленовый синий — это катионный тиазиновый краситель, который работает как антисептик даже без света: его молекулы способны нарушать работу ферментов бактериальной клетки, вмешиваться в перенос электронов в дыхательной цепи и окислять тиоловые группы белков [170, 208, 258]. Во-вторых, метиленовый синий -классический фотосенсибилизатор [213, 258, 270]. Когда его вводят в полость абсцесса или наносят на раневую поверхность, а затем облучают лазером с длиной волны около 660 нм (красный свет), молекулы красителя переходят в возбуждённое триплетное состояние [162, 208, 213, 258, 270]. Все эти активные формы кислорода атакуют клеточную стенку микроба, повреждают его ДНК и вызывают быструю гибель [176, 210, 213, 258, 270]. Важно, что метиленовый синий эффективен даже против полирезистентных штаммов золотистого стафилококка, включая MRSA, поскольку его механизм не связан с традиционными мишенями антибиотиков [163, 170, 213, 258, 270]. В хирургии абсцессов брюшной полости метиленовый синий чаще всего вводят через дренаж после пункции или вскрытия гнойника, затем полость облучают лазерным световодом [164, 165, 170, 258, 270]. Экспериментальные данные показывают, что уже через 10–15 минут такой обработки количество живых бактерий снижается на 3–5 порядков, а заживление ускоряется в 1,5–2 раза по сравнению с промыванием

обычными антисептиками (хлоргексидином или диоксидином) [159, 160, 161, 163, 171, 172, 173, 174, 187, 189, 190, 191, 192, 196, 197, 203, 207, 209, 211, 217, 218, 219, 221, 222, 223, 231, 232, 234, 236, 237, 238, 239, 240, 248, 252, 254, 255, 256, 258, 262, 266, 267, 268, 269,]. Известны способы лечения гнойных ран мягких тканей с использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда — фотодитазина [130, 133, 137, 270], а также хлорина Е6, влияющего на агрегационную активность тромбоцитов [145, 270]. Получила широкое распространение ФДТ в онкологии, в частности применение хлорина Е6 при лечении глиальных опухолей [111, 112, 156, 212, 250, 262]. Применяется также способ противомикробной ФДТ пиогенных абсцессов печени с помощью чрескожного чреспеченочного дренирования гнойника, причем доказана эффективность ФДТ при ее интраоперационном применении [16, 54, 94, 112, 164, 259, 270]. Преимуществом этих способов является комплексное эндоскопическое малоинвазивное лечение гнойных осложнений органов брюшной полости [16, 54, 83, 112, 145], а недостатками — введение в патологический очаг больших объемов фотосенсибилизатора и длительность сеансов лечения [163, 165]. Для улучшения результатов лечения АБП следует разработать универсальный способ ФДТ, позволяющий достичь полного подавления патогенных микроорганизмов, облитерации полости и сокращения сроков лечения [15, 54, 56, 94, 95, 96, 113, 114, 128, 129, 140, 146,]. В литературе приводится количественная оценка эффективности местной низкодозной ФДТ при заживлении ран двухфотонным методом [96, 112, 208]. Последние исследования демонстрируют интерес к возможности применения ФДТ в области устранения инфицированных ран, подчеркивая эффективность подхода благодаря сильному антимикробному и противовоспалительному действию [86, 87, 112, 123, 241]. Этот метод позволяет уничтожить даже устойчивые формы стафилококков и кишечных микроорганизмов [157, 210, 259, 270], обладает эффективностью лечения хронических воспалительных заболеваний [112, 182, 210, 259, 270], повышает активность антибактериального действия, освобождению от некротизированных тканей, уменьшению периода восстановления поврежденного кожного

покрова [16, 54, 112, 121, 130, 133, 137, 270]. Однако, несмотря на положительный опыт применения первой группы препаратов-фотосенсибилизаторов, количество исследований, посвящённых их клинической практике, пока ограничено [125, 132, 156, 231, 232,]. Например, пациентам с повышенной чувствительностью кожи или заболеваниями крови использование фотодинамического воздействия может быть противопоказано [156, 210, 231]. Поэтому перед началом процедуры необходима тщательная диагностика состояния пациента и оценка возможных рисков. Однако в литературе имеется исследование, свидетельствующее, что ФДТ замедляет заживление кожных ран у мышей. Таким образом, внедрение фотодинамической терапии открывает новые перспективы в лечении гнойных ран, позволяя повысить эффективность лечебных мероприятий и значительно улучшить качество жизни пациентов [86, 87, 112, 123, 241, 259, 270]. Перспективной научной задачей является создание и внедрение нового способа обработки гнойных поражений мягких тканей, используя усовершенствованную технологию лазерной фототерапии совместно с фотосенсибилизаторами, относящимися к группе хлоринов [113, 121, 130, 133, 137]. Фотодинамическая терапия воздействует на каждую стадию заживления ран, причем особое значение приобретает воспалительная стадия ввиду ключевой роли уменьшения уровня бактериального загрязнения раны в достижении успеха терапевтического вмешательства [87, 112, 230, 259, 270]. Основополагающее отличие фотодинамической терапии от стандартной антибактериальной состоит в разнообразии способов нейтрализации болезнетворных организмов [157, 210, 259,]. У грамположительных бактерий ключевыми объектами воздействия выступают клеточная оболочка, нуклеиновые кислоты (ДНК/РНК), а также транспортирующие белки [176, 210]. Когда фотосенсибилизатор проникает сквозь клеточную мембрану бактерицидной клетки, путем активного или пассивного переноса, главной целью становится молекулярная структура ДНК/РНК, разрушение которой зачастую вызывает быструю гибель организма. Особое внимание уделяется транспортным белкам плазматической мембраны, связанным с механизмом экспрессии устойчивости к противомикробным средствам [112,

182, 210, 259, 270]. И так, фотодинамический метод успешно нейтрализует грамположительные и грамотрицательные виды бактерий благодаря своему независимому от метаболизма механизму воздействия и множеству потенциальных внутриклеточных целей, позволяющих преодолевать устойчивость патогенов к традиционным антибиотикам [157, 182, 210, 259, 270].

#### **1.4.4 Механизмы нарушения микроциркуляции при применении фотодинамической терапии**

Фотодинамическая терапия оказывает позитивное влияние на уровень интенсивности потока крови [189, 190, 195, 196, 197, 200, 242, 243, 244, 261], позволяет устранить венозный застой и эффективное распределение крови [16, 54, 112]. По завершении фототерапии отмечается улучшение микроциркуляции, что связано с усилением обмен веществ на клеточном уровне и оптимизацией тканевого дыхания [270]. Появление активных форм кислорода (АФК) стимулирует выделение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что способствует формированию нового кровеносного русла [16, 54, 112, 188, 195, 261, 270]. По данным N. Guo, при воздействии ФДТ отмечается увеличение концентрации VEGF, участвующего в процессе образования сосудов и регуляции их проницаемости [154]. Таким образом, анализ литературы позволяет определить главные мишени воздействия лазерного лечения в системе микроциркуляции, среди которых выделяются гладкомышечный слой и эндотелиальные клетки сосудов [190, 195, 196, 197, 200, 242, 243, 244, 270]. Особенностью современных исследований является детальное изучение влияния ФДТ на сокращение мышечных элементов стенок сосудов, поскольку именно этот механизм обеспечивает стабильный тонус мелких сосудов [195, 196, 197, 200, 242, 243, 244, 270]. Благодаря этому механизму происходят ускорения процесса заживления поврежденных участков, улучшается питание тканей и восстанавливается нормальная работа органов [188, 195, 261, 270]. Следовательно, фотодинамическое лечение представляет собой многообещающую стратегию

оптимизации состояния микроциркуляции в комплексном лечении инфицированных ран. Фотодинамическая терапия обладает широким спектром положительных эффектов помимо воздействия на сосуды и борьбу с микробами, оказывая выраженное благотворное воздействие на локальное состояние иммунной защиты в области гнойных повреждений кожи [149, 190, 191, 196, 197, 201, 253, 270]. Ряд научных работ свидетельствует о том, что применение ФДТ способно существенно изменить иммунологический профиль гнойной раны. Активные формы кислорода, образующиеся в результате процедуры, способствуют значительному усилению миграции иммунокомпетентных клеток [16, 54, 112, 185, 229, 253, 270]. Так, после фотодинамического вмешательства наблюдается увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов непосредственно в зоне поражения, что связано с повышенным уровнем экспрессии фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) вследствие проведенной ФДТ-терапии. Это выражается в скоплении в пораженных тканях мононуклеаров, макрофагальных клеток и мастоцитов, активно вовлечённых в процесс восстановления повреждённой ткани.

Следующим этапом становится стимуляция активности CD8-положительных Т-лимфоцитов, обеспечивающих целенаправленную ликвидацию дефектных клеток и участков ткани [149, 229, 253, 270]. Особенную значимость среди множества регуляторных белков занимает трансформирующий рост-фактор бета (TGF- $\beta$ ), играющий центральную роль на каждом этапе заживления повреждения [186, 257, 268,]. Использование ФДТ при гнойных заболеваниях сопровождается активностью фибробластов, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) [167, 185, 186, 188, 190, 191, 196, 197, 201, 253,] и способностью клеток к захватыванию чужеродных частиц путём усиления фагоцитарной активности [149, 229, 230, 253]. Этот эффект реализуется за счёт возрастания численности нейтрофилов и улучшения их функциональных свойств, обусловленных активацией естественных защитных сил организма [149, 230, 253, 270]. Иммунологическая реакция усиливается за счёт увеличения доли CD3-положительных Т-лимфоцитов, CD4-положительных Т-хелперных клеток, иммунорегулирующего показателя, тогда как концентрация

CD8-положительных цитотоксичных Т-лимфоцитов, CD25-положительных активированных Т- и В-лимфоцитов, имеющих рецептор к IL-2, и CD95-положительных активированных Т- и В-лимфоцитов, несущих Fas-рецептор, снижается. Благодаря регулированию баланса провоспалительных и противовоспалительных регуляторов, ФДТ предотвращает чрезмерную активность нейтрофильного звена и способствует своевременному переходу воспалительного процесса в стадию активного тканевого восстановления [149, 186, 253, 257, 268].

#### **1.4.5 Фотодинамическая терапия гнойных ран**

Научная литература демонстрирует значительную неоднородность подходов к проведению экспериментов и клинического изучения терапии ран с применением ФДТ [16, 54, 86, 87, 107, 112, 140, 146, 207, 241, 258, 270]. В представленном анализе содержится информация из двадцати восьми публикаций и двух докторских работ, детально отражающих применение метода ФДТ при лечении инфицированных, травматических и ожоговых повреждений кожи различного происхождения. Обзор охватывает временной промежуток продолжительностью двадцать три года, начиная с 2002-го и заканчивая 2025 годом. Гнойная хирургическая патология, при которой применялась ФДТ, включает в себя: абсцессы, нагноившиеся трофические язвы, фурункулы, карбункулы, гидродениты, панариции, нагноившиеся операционные раны [16, 54, 86, 87, 112, 145, 241, 258, 270]. Важно подчеркнуть, что уровень бактериального загрязнения поражённых участков оказывался, а патогенами являлись представители как положительных, так и отрицательных групп микроорганизмов, включая золотистый стафилококк, синегнойную палочку, энтерококк, кишечную палочку и прочие. Большинство исследователей применяющих ФДТ использовали местные аппликации фотосенсибилизаторов, хотя отдельные авторы предлагали введение препаратов подкожно и внутрибрюшинно [16, 54, 86, 87, 112, 241, 258, 270]. Единственным действенным случаем комбинированного способа стало использование локального нанесения препарата одновременно с

инъекционным введением вокруг зоны патологии. Продолжительность воздействия варьировалась от пятнадцати минут до полутора часов. Источниками света чаще выступали устройства красного спектра, реже использовали синие светодиодные лампы и диодные лазеры с определёнными длинами волн [189, 193, 241, 258, 266, 270]. В период восстановления ткани фототерапия способствует образованию новых кровеносных сосудов, улучшению кровообращения, активации клеток-фибробластов и усилению синтеза белка-коллагена. В заключительную стадию перестройки метод сокращает активность ферментов – металлопротеиназ, повреждающих межклеточное вещество, повышает скорость перемещения клеток-кератицитов внутрь зоны повреждения, увеличивает выработку структурированного коллагена первого типа, поддерживает оптимальный уровень сигнального фактора TGF- $\beta$ 1 относительно TGF- $\beta$ 3, предупреждая чрезмерное образование рубцовой ткани [87, 112, 230, 241, 258, 268, 270]. Этот способ ФДТ обладает рядом достоинств, важнейшими из которых являются полное отсутствие негативных воздействий на организм в целом, невозможность развития устойчивости патогенных микроорганизмов, возможность повторного применения терапии и её высокая степень безопасности [157, 210, 259, 270]. В самых современных исследованиях все больше внимания уделяется значению подбору доз фотосенсибилизаторов, в частности метиленового синего, при воздействии ФДТ на патогенную микрофлору [16, 54, 112, 163, 170, 213, 258, 270]. Сегодня предстоит определить эти дозы фотосенсибилизаторов при лазерной фототерапии, а также роль просветляющих агентов для увеличения степени проникновения в ткани зоны АБП [94, 95, 96, 108, 112, 128, 129, 139, 140, 146, 204, 226, 227, 249, 258, 270].

### **1.4.6 Оптические просветляющие агенты при проведении фотодинамической терапии**

Помимо фотосенсибилизаторов, в современной медицине и смежных дисциплинах всё чаще упоминают так называемые оптические просветляющие агенты (ОПА). Это группа веществ, которые временно изменяют оптические свойства биологической ткани – снижают рассеяние света и делают её более прозрачной на заданной глубине [16, 54, 112, 132, 138, 204, 226, 227, 247, 249, 251, 258, 270]. Просветляющий агент, попадая в ткань, замещает воду в межклеточных пространствах или связывается с коллагеном, выравнивая показатели преломления [198, 202, 204, 227, 252, 258, 270]. Это критически важно для фотодинамической терапии глубоких абсцессов, где свет должен достичь дна полости и равномерно облучить все её стенки [206, 214, 215, 226, 227, 249,]. Используют три наиболее изученных просветляющих агента: ДМСО (далее диметилсульфоксид), глицерин и воду [226, 227, 247, 249, 251]. ДМСО – это один из самых мощных и быстрых просветляющих агентов [251, 258, 270]. Он проникает через кожу и слизистые за считанные минуты, способен вытеснять воду из гидратных оболочек коллагеновых волокон, что дополнительно уменьшает рассеяние [226, 227, 247,]. Поэтому в хирургии его используют осторожно, чаще в смесях с другими веществами или в низких процентах (10–30%). Глицерин – гораздо более мягкий и безопасный просветляющий агент [202, 204,]. Показатель преломления глицерина (около 1,47) почти идеально совпадает с коллагеновым, поэтому эффект просветления выражен хорошо, особенно при концентрациях 50–100%. В экспериментальной хирургии абсцессов глицерином обрабатывают кожу в зоне абсцесса перед лазерным облучением – это позволяет свету проникнуть на 4–5 мм глубже в ткани. Вода – возможный просветляющий агент, она при использовании глицерина или ДМСО позволяет регулировать вязкость, глубину проникновения и выраженность просветления. Кроме того, промывание полости абсцесса изотоническим раствором хлорида натрия перед нанесением агента удаляет гной и детрит, которые сами по себе сильно

поглощают и рассеивают свет, тем самым улучшая условия для последующей работы просветляющего состава [16, 54, 112, 226, 227, 247, 249, 251, 258, 270]. В экспериментальной работе с абсцессами брюшной полости просветляющие агенты наносят местно на кожу и внутреннюю стенку капсулы через дренаж [108, 112, 139, 204]. За счёт просветления удаётся добиться равномерного фотосенсибилизирующего эффекта при меньшей энергии облучения, что снижает риск термического повреждения здоровых тканей [216, 224, 226, 227, 249, 258, 270]. Таким образом, оптические просветляющие агенты – это не вспомогательный, а во многих случаях ключевой элемент современных лазерных технологий в медицине. ДМСО, глицерин и даже вода, каждый со своим механизмом и ограничениями, позволяют сделать ткань «прозрачной» на нужную глубину, открывая новые возможности для малоинвазивного лечения гнойных заболеваний [138, 139, 204, 226, 227, 247, 249, 258, 270].

### **1.5 Моделирование абсцесса брюшной полости в экспериментальной хирургии**

Экспериментальная хирургия – это область медицины, занимающаяся разработкой и внедрением в хирургическую практику новых методик и способов лечения и неразрывно связана с экспериментальным моделированием различных патологических состояний, играет ключевую роль в развитии современной хирургии, обеспечивая безопасность и эффективность лечебных мероприятий [150, 151, 152, 262]. Известны различные способы моделирования перитонита и АБП [4, 11, 16, 54, 75, 76, 77, 148, 150, 262]. В настоящее время, все существующие модели по воспроизведению экспериментального перитонита можно подразделить на три основные группы [4, 11, 16, 54, 75, 76, 77, 112,]. При моделировании местного перитонита (первая группа) в брюшную полость животным вводили инородные тела: куски дерева, пробки, марли [16, 54, 112, 150]. Развитие местного перитонита при данной методике маловероятно, так как инородные тела инкапсулировались, ограничивались от брюшной полости, либо

развивался спаечный процесс и кишечная непроходимость с последующей гибелью животного [4, 16]. Недостатками данных способов является невозможность моделирования местного отграниченного перитонита (МОП), т. е. отграниченной полости при введении в брюшную полость инородных тел [4, 16, 54]. При второй группе экспериментов моделирование МОП проводят при перфорации какого-либо отдела желудочно-кишечного тракта путем рассечения стенки кишки разрезом в 1–2 см.

Острый распространенный перитонит развивается через 24–36 часов после операции, а на третий день животные погибают. Аналогично у 80,4 % подопытных животных развитие острого перитонита возникало через 8 часов после внутрибрюшного введения 1 мл диметилсульфоксида [43, 54, 112]. Недостатком данных способов моделирования является то, что во всех группах животных развивался острый распространенный перитонит с последующей скорой гибелью животных [4, 16, 43, 54, 112]. МОП моделировать не удалось [4, 16, 43, 54, 112]. К третьей группе моделей экспериментального МОП относятся комбинированные способы, при которых кроме введения в брюшную полость патогенного объекта, создают те или иные деструктивные процессы или фоновые заболевания организма с целью его «сенсбилизации» [54, 61, 112]. Так, известно введение калово-скипидарной смеси на высоте асептического воспаления брюшины с последующим введением смеси монокультур или каловой взвеси.

Известна также модель, при которой развитие перитонита заключалось во введении через катетер, установленный в брюшную полость лабораторным животным, аутокрови и микробной взвеси стафилококка, кишечной палочки, сине-зелёного гноя и стрептококка в равных соотношениях. Недостатками моделей третьей группы является развитие распространенного, а не отграниченного перитонита брюшной полости [4, 16, 54, 61, 112]. Как следует из вышеизложенного, существующие модели экспериментального перитонита не способны вызвать локальное воспаление брюшины, что обусловлено вариабельностью показателей патогенности и вирулентности микрофлоры, а также не совершенством механизма, клинически и морфологически схожего с

МОП у человека [4, 11, 16, 75, 76, 77, 112, 148, 262]. Известен способ моделирования перитонита, который заключается в инъекционном введении в брюшную полость предварительно наркотизированных крыс каловой взвеси, приготовленной из содержимого слепой кишки [16, 43, 54, 61, 112]. Недостатком данного способа является то, что используется инъекционный способ введения, при котором каловую взвесь вводят в брюшную полость путем перемещения иглы в правое и левое подреберья и в правую и левую подвздошные области. При таком способе возрастает риск травмирования органов брюшной полости. Это в значительной степени влияет на то, что создается острый распространенный перитонит, что приводит к преждевременной гибели животных. Наиболее близким является способ моделирования отграниченного перитонита у лабораторных нелинейных мышей [98, 112]. Для этого нелинейным лабораторным мышам массой 20–22 г производят однократное внутрибрюшинное введение 10% каловой взвеси из свежих крысиных фекалий через одну точку вкола по средней линии в пупочной области живота на глубину 2 мм. Взвесь готовят на изотоническом растворе хлорида натрия и однократно фильтруют через двойной слой марли. Для использования модели более 13 дней взвесь вводят в дозе 0,3–0,4 мл, а для использования модели не более 13 дней - в дозе 0,5 мл.

Главным недостатком предложенного способа является образование к шестым суткам эксперимента множества отграниченных абсцессов в нескольких анатомических областях брюшной полости и вовлечение в воспалительный процесс всех отделов брюшной полости с развитием распространенного перитонита, а не МОП [7, 16, 54, 112]. Таким образом, способа формирования МОП и отграниченного абсцесса брюшной полости в литературе не опубликовано [16, 54, 75, 76, 77, 112, 127, 128, 131, 148, 151, 262].

**Резюме.** Подводя итог обзору литературы, можно заключить, что одной из задач экспериментальной медицины является поиск новых методов эффективного послеоперационного воздействия на сроки регенерации и полную облитерацию полости АБП [16, 22, 30, 54, 95, 112, 128, 140, 146, 262]. Клиническая картина

АБП достаточно полно изучена, а современные ультразвуковые и рентгенологические методы диагностики позволяют своевременно оценить размеры абсцесса, глубину его расположения, тяжесть состояния и определить тактику хирургического лечения [18, 19, 20, 21, 27, 49, 54, 74, 104, 112, 256]. Современные способы хирургического лечения и дренирования АБП являются обязательным этапом хирургического лечения, решающего проблему вскрытия и санации гнойника [54, 63, 97, 112, 153]. Однако даже радикальное хирургическое пособие требует эффективной послеоперационной терапии с использованием современных способов противомикробного и регенераторного воздействия [30, 95, 128, 140, 146, 153, 232, 238, 239, 240, 262]. Именно поиск таких способов послеоперационной терапии представляется важной задачей нашего исследования [16, 22, 54, 95, 128, 262]. Анализ данных литературы свидетельствует, что применение НИЛИ при абсцессе печени не обладает выраженными антимикробными свойствами, а результаты лечения сопоставимы с эффективностью стандартной санации полости абсцесса [54, 66, 112]. Одной из задач настоящего исследования при лечении АБП является подтверждение эффективности именно равномерного воздействия НИЛИ на стенки полости с помощью эмульсии интралипида [16, 54, 66, 112]. Сегодня требуется получение доказательств, свидетельствующих об эффективности послеоперационного лечения АБП, основанного на применении в послеоперационном периоде комбинированного низкоинтенсивного лазерного воздействия на водные суспензии нанодисперсных оксидов меди, железа и цинка [10, 14, 16, 54]. Подобного исследования действия НИЛИ в сочетании с применением указанных наночастиц еще не выполнялось и в литературе не опубликовано. Актуальность изучения современных способов противомикробной терапии и стимулирующих процессы регенерации методик связана еще и с тем, что не проводилось сравнение эффективности применения НИЛИ, наночастиц металлов и новых методов фотодинамической терапии при АБП [15, 16, 54, 56, 108, 112, 187, 189, 190, 191, 196, 197, 242, 243]. Фотодинамический метод лечения успешно нейтрализует грамположительные и грамотрицательные виды бактерий благодаря

своему независимому от метаболизма механизму воздействия и множеству потенциальных внутриклеточных целей, позволяющих преодолевать устойчивость патогенов к традиционным антибиотикам [16, 54, 112, 157, 182, 210, 259, 270]. В самых современных исследованиях все больше внимания уделяется значению подбору доз фотосенсибилизаторов, в частности метиленового синего, при воздействии ФДТ на патогенную микрофлору [163, 170, 213, 258, 270]. Сегодня предстоит определить эти дозы фотосенсибилизаторов при лазерной фототерапии, а также роль просветляющих агентов для увеличения степени проникновения в ткани зоны АБП [56, 94, 95, 96, 108, 112, 128, 129, 139, 140, 146, 204, 226, 227, 249, 258, 270]. Оптические просветляющие агенты (ДМСО, глицерин и вода) — это ключевой элемент современных лазерных технологий в медицине [132, 138, 204, 247, 249, 251, 258, 270]. ДМСО, глицерин и даже вода, каждый со своим механизмом и ограничениями, позволяют сделать ткань «прозрачной» на нужную глубину, открывая новые возможности для малоинвазивного лечения гнойных заболеваний, включая абсцессы брюшной полости. Подводя итог, можно заключить, что проблема разработки адекватных методик моделирования и современных способов минимальной инвазивной терапии абсцессов остаётся актуальной задачей как для экспериментальной медицины, так и практической хирургии [16, 26, 54, 75, 76, 77, 112, 148, 262]. Проведенный анализ современной отечественной и зарубежной литературы показывает, что проблема создания оптимальных методов для местного лечения гнойных ран и раневой инфекции при АБП до сих пор не решена и остается дискуссионной и актуальной [86, 87, 112, 241, 258, 270]. Это в свою очередь и определяет необходимость моделирования АБП и поиск новых методик и препаратов, которые позволили бы улучшить результаты лечения данной патологии [16, 22, 26, 54, 95, 112, 128, 262, 270].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование выполнено на базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского. Ряд специальных исследований выполнен совместно с кафедрами микробиологии и патологической анатомии СГМУ, а также кафедрами оптики и биофотоники института физики, аналитической химии, химической экологии, биомедицинской физики Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского, кафедрой болезни животных и ветсанэкспертизы ФГБОУ ВО "Вавиловский университет" г. Саратов.

### 2.1 Общая характеристика экспериментального материала

Работа основана на результатах 480-и исследований, выполненных на 80 экспериментальных животных - белых крысах-самцах линии Wistar, возрастом 6 месяцев массой  $250 \pm 50$  г, которые были получены из вивария ФГБОУ ВО «Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского» Минздрава России. До начала эксперимента все особи проходили карантин (акклиматизацию) в течение 14 суток в условиях вивария. Содержание осуществлялось в соответствии с СП 2.2.1.3218–14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) (заведующая виварием – Н. А. Шушунова)». Животные размещались в пластиковых клетках с подстилом из автоклавированной древесной стружки, по 1 крысе в каждой, при свободном доступе к воде и гранулированному корму. Температура воздуха поддерживалась на уровне 22–24 °С, относительная влажность 50–60%, световой режим — 12/12 часов (день/ночь). Проведение исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского» Минздрава России (протокол №2от16.09.22г). Все

манипуляции с животными выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей», а также в соответствии с ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила работы с грызунами и кроликами».

## **2.2 Применяемые методы обезболивания и способы выведения биологических объектов из экспериментального исследования**

Для хирургических процедур и последующей эвтаназии животных применялась методика комбинированной общей анестезии. Во всех экспериментальных группах использовалась единая схема, состоящая из двух последовательных этапов.

1. Предварительная медикация (премедикация). Внутримышечно однократно вводился 2% раствор гидрохлорида ксилазина («Рометар») в расчете 5,0 мг на килограмм массы тела. Данное соединение обеспечивало седативный, анальгезирующий и миорелаксирующий эффекты.
2. Основная анестезия: с интервалом в 15 минут тем же путем внутримышечно вводился 5% раствор препарата «Золетил» в дозировке 7,5 мг/кг. После достижения необходимой глубины наркоза животное фиксировалось в дорсальном положении (на спине) на операционном столе. Предполагаемая зона вмешательства обрабатывалась антисептиком — 70% раствором этанола.
3. Метод завершения эксперимента. Эвтаназия проводилась путем введения того же анестезирующего средства в дозе, в три раза превышающей наркотическую и приводящей к летальному исходу (передозировка). Выведение животных из эксперимента осуществляли по мере появления клинических и инструментальных признаков облитерации полости эпителизации раны.

## 2.3 Методология экспериментального исследования

Этапы исследования:

1. Моделирование абсцесса брюшной полости (АБП) у 80-и лабораторных животных.
2. Методы послеоперационного лечения моделированных абсцессов брюшной полости у 80-и лабораторных животных.

Для моделирования и лечения АБП использованы следующие средства (аппаратура, препараты и др.):

1. 0,24% -й раствор «Интралипид»
2. Аппарат лазерной терапии «Матрикс», 2-канальный
3. Аппарат фототерапевтический светодиодный «АФС»
4. Автоматический гематологический анализатор Sysmex XT-2000iV (Sysmex Corporation, Япония)
5. Бициллин-3
6. Градуированный шприц
7. Излучающие головки КЛЮ4
8. Катетер Фолея
9. Культура *Staphylococcus aureus* FDA 209 P
10. Метиленовый синий в дозе 0,0001%
11. Наночастицы металлов в концентрации 1 мкг/мл (медь, железо, цинк) в равномерном распределении (1:1:1)
12. Оптически-просветляющий агент (ОПА) — смесь глицерина, ДМСО и воды в объемных долях 70%: 5%: 25%
13. Раствор «Фурацилин» 0,02%
14. Рентгеноконтрастное йодсодержащее неионное низкоосмолярное водорастворимое лекарственное средство «Омнипак»
15. Световод диффузного типа с полимерной рассеивающей частью 10 мм
16. Ультразвуковой портативный аппарат производства Philips EpiQ7
17. Цифровой рентгенодиагностический комплекс FlexavisionF3

## 2.4 Дизайн исследования

### 2.4.1 Моделирование абсцесса брюшной полости

**Моделирование кистоподобной полости.** В ходе экспериментального исследования нами разработан способ моделирования АБП [93] у 80-и белых крысах-самцах в условиях комбинированной анестезии в проекции правой подвздошной области после депиляции и антисептической обработки кожного участка размером 3×3 см под ультразвуковым (УЗИ) контролем через мини разрез передней брюшной стенки той же области длиной до 1 см осуществляли введение модифицированного (укороченный до 5-и см) (Рисунок 1) двухканального катетера Фолея диаметром 10 мм в брюшную полость, баллон дистального отдела катетера раздували физиологическим раствором 0,9% натрия хлорид – 3,0 мл, что соответствует объему 3 см<sup>3</sup>. Катетер перевязывали проксимальнее баллона и фиксировали посредством кожной дубликатуры к передней брюшной стенке (Рисунок 2). Спустя пять суток после установления баллона при последующем ультразвуковом и рентгеноконтрастном исследовании визуализирована сформированная кистоподобная полость сферической формы объемом около 3 см<sup>3</sup>, локализованная в правой подвздошной области, с четко очерченными стенками и фиксированными к ним петлями тонкой кишки, а также наличие сформированного свищевого хода. По истечении пяти суток баллон катетера опорожняли и удаляли из брюшной полости животных.

**Моделирование абсцесса брюшной полости.** С целью инфицирования кистоподобной полости и получения АБП использовали стандартный штамм *Staphylococcus aureus* FDA 209 P (ГИСК им. Л. А. Тарасевича, Москва, Россия). Через сформированный свищевой канал в искусственно сформированную кистоподобную полость всем экспериментальным животным вводили полученный субстрат из расчета 1 мл на 100 г массы тела. На пятые сутки с момента инфицирования кистоподобной полости повторно проводили УЗИ, при

котором констатированы признаки классического АБП. Подтверждением этого являлось микробиологическое исследование из полости гнойника.

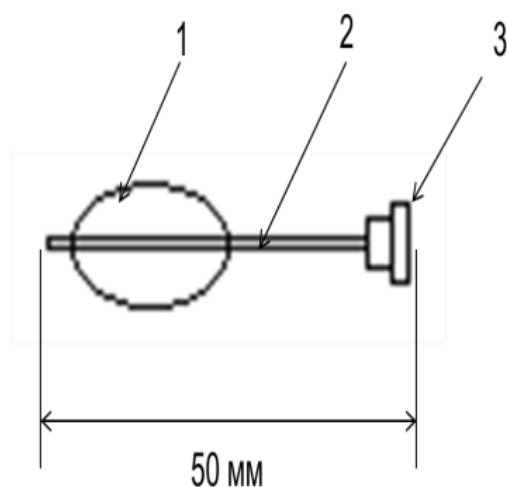


Рисунок 1 – Схема модифицированного катетера Фолея для формирования абсцесса брюшной полости: 1 – раздуваемый баллон, 2 – проводник, 3 – клапан



Рисунок 2 – Модифицированный катетер Фолея

#### 2.4.2 Определение параметров низкоинтенсивного лазерного излучения

В эксперименте нами определены оптимальные параметры НИЛИ для рассеянного облучения стенок АБП. Аппарат «Матрикс», являющийся лазерным терапевтическим комплексом, послужил источником низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Использованная лазерная головка модели КЛЮ 4 генерировала излучение в непрерывном режиме со следующими рабочими

характеристиками: длина волны в среднем составляла 630 нм, а мощность — 30 мВт, постоянный режим излучения (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Медицинский прибор «Матрикс» для лазерной терапии, оснащенный излучателем модели КЛО 4. Аппарат генерирует световое излучение, основная длина волны которого составляет 630 нм, что соответствует красному диапазону

Для управления пространственным распределением со средними длинами волн 630 нм использовали рассеивающую среду – эмульсию интралипида в изотоническом растворе хлорида натрия. В результате проведенного на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского» Минздрава России исследования Лебедевым М. С. установлено, что концентрация 0,24%-раствор интралипида, обеспечивает эффективное распределение лазерного излучения (ЛИ) по стенкам полости. Это обстоятельство использовано нами для равномерного распределения ЛИ при лечении АБП (Рисунок 4)

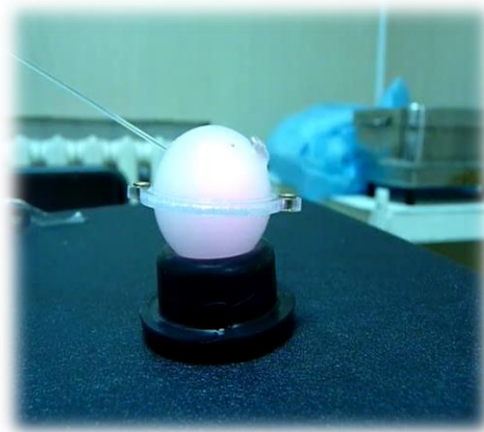


Рисунок 4 – Равномерное распределение лазерного излучения в полости заполненной эмульсией интралипида 0,24%

### **2.4.3 Изучение противомикробного действия низкоинтенсивного лазерного излучения и наноразмерных частиц металлов**

Изучение антимикробного действия НИЛИ в сочетании с наночастицами металлов были использованы водные суспензии нанодисперстных оксидов меди, железа и цинка, полученные на основе 0,24% эмульсии «Интралипид». Средний размер частиц составлял от 30 до 70 нм. Указанные материалы были получены от ФГУП «ГНИИХТЭОС» (Москва). Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии электроорганических соединений. Бактериостатическую и бактерицидную активность оценивали в отношении наносуспензий, содержащих равные массовые доли (по 0,33 мкг/мл) каждого из металлов в суммарной концентрации 1мг/мл или в равных соотношениях (1:1:1).

### **2.5 Методика применения фотодинамической терапии у экспериментальных животных**

Важнейшим разделом исследования является проведение фотодинамической терапии (ФДТ), который обладает установленным противоопухолевым эффектом. В ходе исследования мы изучали и другие эффекты ФДТ, такие как, бактерицидные и регенераторные, что предусматривает

сочетание трех основных элементов воздействия. Исходя из этого, для удобства терминологии мы использовали следующее название метода: лазерная фотопросветляющая терапия (далее ЛФПТ). Для оценки эффективности ЛФПТ применяли аппарат фототерапевтический светодиодный (далее АФС), являющийся представителем современного поколения приборов для фототерапии, где источником света служат не люминесцентные или галогенные лампы, а светодиоды (LED) в инфракрасном диапазоне (ИК-А, примерно 700–950 нм), которая имеет наибольшую глубину проникновения в ткани. Использованный АФС генерировала излучение в непрерывном режиме со следующими рабочими характеристиками: длина волны в среднем составляла 808 нанометров, а мощность – 100 милливатт (Рисунок 5).

**Методика проведения лазерной фотопросветляющей терапии (ЛФПТ).** В качестве фотосенсибилизатора использовался 0,0001% водный раствор метиленового синего (далее МС), включенный в 0,24% эмульсию интралипида. На предварительно подготовленный участок кожи апплицировался оптический просветляющий агент (далее ОПА), представляющий собой смесь глицерина, диметилсульфоксида (далее ДМСО) и воды в объемном соотношении 70%:5%:25% соответственно. Целью применения ОПА являлось снижение оптического рассеяния и увеличение глубины проникновения излучения. Фотодинамическое воздействие нами осуществлялось с использованием источника лазерного инфракрасного излучения с длиной волны 808 нм (далее ЛИКИ). Выбор способа инфракрасного облучения полости абсцесса с длиной волны 808 нм был связан со стремлением наиболее глубокого воздействия экспозиционной дозы света на стенки АБП.



Рисунок 5 – АФС установка с заданными параметрами длина волны в среднем составляла 808 нанометров, а мощность – 100 мВт

## 2.6 Хирургический протокол и общая схема лечения

На моделированных у 80-и животных АБП изучали эффективность примененных нами способов лечения. Животные были разделены на четыре группы по 20 крыс в каждой. Всем животным четырех экспериментальных групп было проведено идентичное хирургическое вмешательство, заключавшееся в эвакуации гнойного содержимого, санации гнойной полости и установке резинового дренажа, а послеоперационном периоде осуществлялась ежедневная санация полости абсцесса через сформированный свищевой канал, сообщающий полость абсцесса с внешней средой (кожей), до момента облитерации полости. В зависимости от протокола в каждой группе животных проводилось специальное лечение в течение 14 суток.

**Группа I (группа контроля) - 20 животных.** Животным проводилась стандартная санация полости гнояника раствором фурацилина 1:5000 и системная антибактериальная терапия (бициллин-3 в дозе 0,3 млн ЕД, однократное введение внутримышечно на каждые 3-и сутки эксперимента).

**Группа II - 20 животных.** Животным этой группы выполняли местное орошение полости абсцесса раствором интралипида 0,24% с дальнейшим воздействием на полость НИЛИ с длиной волны 630 нм в непрерывном режиме

при выходной мощности 30 мВт. Экспозиция облучения составляла 15 минут ежедневно, однократно.

**Группа III - 20 животных.** Животным проводили комбинированное лечение, включавшее местное применение 0,24% раствора интралипида, содержащий комплекс коллоидных наночастиц металлов (Cu, Fe, Zn). Препарат представлял собой взвесь нанопорошков указанных металлов в равных объемных соотношениях (1:1:1), из расчета 0,33 мкг/мл каждого компонента на 1 мг/мл раствора. После орошения полости суспензией наночастиц через сформированный свищевой канал проводили световод лазера с последующим ЛИ вышеуказанными параметрами. Экспозиция облучения составляла 15 минут ежедневно, однократно.

**Группа IV - 20 животных.** Животным данной группы на кожу в области свищевого отверстия наносили оптически просветляющий агент (ОПА): содержащий смесь глицерина, диметилсульфида ((ДМСО) и воды в соотношении 70%: 5%: 25 % по объему). В полость абсцесса вводили смесь растворов 0,24%-ой интралипид и метиленовый синий 0,0001% в качестве фотосенсибилизатора. В последующем на область АБП применяли ЛИКИ- аппаратом фототерапевтическим светодиодным (далее АФС). Выходная мощность инфракрасного излучения 100 мВт длиной волны 808 нм. Экспозиция облучения составляла 15 минут ежедневно, однократно.

## **2.7 Методы оценки эффективности лечения абсцесса брюшной полости**

### **2.7.1 Оценка общего состояния животных**

Комплексная оценка тяжести состояния четырех групп экспериментальных животных на этапах двухнедельного лечения осуществлялась на 1-е, 7-е, 11-е, и 14-е сутки эксперимента в соответствии с балльной системой, (С. Б. Фадеев, 2013). Определение функционального статуса проводилась на основе анализа пяти ключевых клинических критериев: уровень локомоторной активности,

реактивность на акустический стимул, чувствительность к ноцицептивному воздействию, характер пищевого поведения и интенсивность потребления жидкости. Градация выраженности указанных признаков производилась по четырехбалльной шкале, где 0 баллов соответствовал полному отсутствию проявления, 1 балл – минимальной степени выраженности, 2 балла – признакам средней тяжести, а 3 балла – физиологической норме. Итоговый интегральный показатель состояния особи рассчитывался как среднее арифметическое значение суммы баллов по всем пяти параметрам, что обеспечивало объективность за счет дискретной количественной оценки каждого физиологического показателя.

### 2.7.2 Планиметрическая оценка раневого процесса

Для объективизации результатов лечения АБП применяли планиметрические методы. В качестве инструментария для определения объема остаточной полости использовались градуированные шприцы объемом 3,0 мл и 1,0 мл, что позволяло с высокой точностью фиксировать динамику облитерации полости абсцесса во всех группах животных (Рисунок 6). Экспериментально воспроизведенный объем полости, моделирующей сферическую форму, составлял  $3,0 \text{ см}^3$ , что эквивалентно 3,0 мл.



Метрическая система	Система в литрах
<b>1 м<sup>3</sup></b>	1000 литров
100 дм <sup>3</sup>	100 литров
10 дм <sup>3</sup>	10 литров
<b>1 дм<sup>3</sup></b>	<b>1 литр</b>
100 см <sup>3</sup>	1 децилитр
10 см <sup>3</sup>	<b>1 санлитр</b>
<b>1 см<sup>3</sup></b>	<b>1 миллилитр</b>
1 мм <sup>3</sup>	0,001 миллилитра

Рисунок 6 – Шприцы и единицы для измерения объема полости абсцессов  
формула:  $1 \text{ ml} = 1 \text{ cm}^3$

### **2.7.3 Анализ динамики облитерации полости**

Показатель «исходный объем полости», стандартизованный на уровне 3,0 мл, служил отправной точкой для мониторинга раневого процесса при различных терапевтических подходах. Параметр «динамика облитерации объема полости» использовался для сравнительной оценки эффективности методов лечения как асептических, так и инфицированных форм абсцессов. На основании полученных данных рассчитывали критерий «продолжительность периода облитерации полости», который выступал объективным маркером эффективности проводимой терапии. Указанные показатели фиксировались на 1-е, 7-е, 11-е, и 14-е сутки наблюдения у всех экспериментальных животных.

### **2.8 Инструментальная диагностика ультразвуковым и рентгенконтрастным методами исследований**

С целью неинвазивного контроля за процессами репарации и облитерации полости абсцесса на 1-е, 7-е, 11-е, и 14-е лечения всем экспериментальным животным проводилось ультразвуковое сканирование. Для комплексной планиметрической оценки полости использовали ультразвуковой аппарат производства экспертного класса Philips EpiQ7 (США) с конвексными датчиками, работающими с частотой 3,5 МГц. В ходе проведенного УЗИ определяли диаметр (в мм) сформированной полости и толщину фиброзной капсулы (мкм). В ходе сонографии оценивались следующие морфометрические параметры: диаметр остаточной полости и толщина фиброзной капсулы. Согласно полученным данным, внутренний диаметр сформированной полости после дренирования составлял  $3,0 \pm 0,25$  см, что коррелировало с объемом полости  $3,06 \pm 0,7$  мл (или  $3,0 \pm 0,25$  см<sup>3</sup>). Для контрастного исследования области моделированного абсцесса использовался также цифровой рентгенодиагностический комплекс FlexavisionF3 и рентгенконтрастное йодсодержащее неионное низкоосмолярное водорастворимое лекарственное средство «Омнипак».

## **2.9 Методы лабораторной диагностики при лечении абсцесса брюшной полости**

Забор крови производили из латеральной хвостовой вены объемом не более 1,0 мл с последующим исследованием общелабораторных показателей периферической крови применяли автоматический гематологический анализатор Sysmex XT-2000iV (Sysmex Corporation, Япония). Анализ проводили в режиме «Whole Blood».

### **2.10 Микробиологический анализ раневого содержимого**

С целью оценки микробной обсемененности на 1-е, 7-е, 11-е, и 14-е сутки лечения производили забор индуцированного гнойного содержимого из полости гнойника и 0,1 мл его подвергали серийному десятикратному разведению в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида с последующей инкубацией в термостате при 37°C в течение 24 часов. Из конечного разведения производили посев на плотную питательную среду (ГРМ -агаром) в чашки Петри. По окончании инкубационного периода проводили видовую идентификацию микроорганизма и количественный учет колониеобразующих единиц (КОЕ) ( $\log_{10}$  КОЕ/мл).

### **2.11 Гистологическая оценка материала из области абсцесса брюшной полости**

Морфологическая верификация тканевых изменений в зоне АБП выполнялась после выведения животных всех групп из эксперимента. Образцы биопсийного материала, полученные из зоны моделированного гнойного абсцессов, подвергали фиксации в 10% нейтрального формалина. После этапа дегидратации в серии спиртов восходящей концентрации осуществляли заливку материала в парафиновые блоки по стандартизированной методике.

Гистологические срезы толщиной 3–5 мкм, полученные на микротоме, освобождали от парафина и окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопический анализ препаратов выполняли с использованием светооптической системы.

## 2.12 Методы статистической обработки

Статистический анализ полученных результатов производился на основе оценки характера распределения значений исследуемых показателей в контрольных группах с последующей оценкой уровня статистической значимости межгрупповых различий. Характер распределения значений исследуемых показателей оценивался с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Распределение признаков не соответствовало нормальному, поэтому для оценки наличия статистически значимых отличий между несвязанными выборками использовался непараметрический критерий Манна–Уитни (U-тест). Данный критерий определял межгрупповое медианное сравнение абсолютно идентичных по полу, возрасту и массе тела крыс одной породы.

При несоответствии распределения значений оцениваемого показателя закону нормального распределения количественные данные описывались при помощи медианы, минимального и максимального значений, 1 и 3 квартилей. Интерпретация результатов. Межгрупповые различия показателей считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ , т. е. вероятности безошибочного прогноза 95% и более %.

В техническом отношении вся статистическая обработка полученных данных производилась посредством персонального компьютера Asus на основе процессора Intel (R) Core (TM) 2 Quad CPU Q 9550 @ 2,83 ГГц 2,00 ГБ ОЗУ с операционной системой Microsoft Windows® XP Professional Service Pack 3 версия 5.1. и стандартных пакетов прикладных программ. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке при помощи программного обеспечения SPSS 17.0 (SPSS: An IBM Company. США).

## ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МОДЕЛИРОВАННОГО АБСЦЕССА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

### 3.1 Этапы моделирования абсцесса брюшной полости

Нами предложено оригинальная методика минимально-инвазивного формирования АБП с контролируемыми параметрами абсцесса на этапах его образования [104]. На первом этапе моделирования на 80-и лабораторных (белые крысы-самцы возрастом 6 мес, массой  $250 \pm 50$ г) была создана ограниченная полость (фиброзная киста), которая была инфицирована на втором этапе эксперимента. Под комбинированной анестезией и с использованием ультразвуковой навигации в правую подвздошную область экспериментальным животным через троакар вводили модифицированный катетер Фолея. После раздувания баллона, расположенного на дистальном конце катетера, катетер фиксировали путем формирования кожной дупликатуры (Рисунок 7).

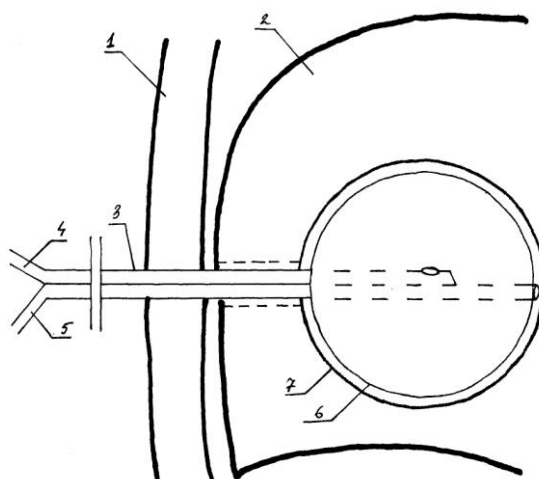


Рисунок 7 – Схема установленного баллона в брюшной полости (1- брюшная стенка, 2 – брюшная полость, 3 – катетер, 4 – первый канал катетера, 5 – второй канал катетера, 6 – баллон катетера в раздутом состоянии, 7 – стенка кисты)

Через 6 суток после образования кистозной структуры производили ее инфицирование штамм *Staphylococcus aureus* FDA 209 P. К десятым суткам эксперимента, т. е. через 5 суток после инфицирования кистозной полости, у всех

животных экспериментальной группы наблюдалось завершение формирования АБП. Новообразованная полость была ограничена тонкой пиогенной капсулой. Верификация сформировавшейся патологии осуществлялась комплексно с применением клинических, инструментальных и микробиологических методов исследования. К указанному сроку в полости гнойника фиксировалась зона с накоплением гнойного экссудата. Утолщение стенок полости происходило вследствие пролиферации неоформленной соединительной ткани и массивных фибриновых отложений. Оценка общего состояния животных проводили по пятибалльной шкале, разработанной С. Б. Фадеевым (2013 год) (Рисунок 8).

Показатель	Выраженность показателя	Оценка в баллах
Двигательная активность	отсутствие признака	0
	слабовыраженный признак	1
	умеренно выраженный признак	2
	активный (соответствующий норме) признак	3
Реакция на звуковой раздражитель	отсутствие признака	0
	слабовыраженный признак	1
	умеренно выраженный признак	2
	активный (соответствующий норме) признак	3
Реакция на болевой раздражитель	отсутствие признака	0
	слабовыраженный признак	1
	умеренно выраженный признак	2
	активный (соответствующий норме) признак	3
Пищевое поведение	пищу не употребляет	0
	пищу употребляет в незначительных количествах	1
	пищу употребляет недостаточно	2
	обычный (соответствующий норме) пищевой режим	3
Питьевое поведение	животное воду не пьет	0
	воду пьет плохо	1
	воду пьет меньше суточной нормы или значительно больше	2
	обычный питьевой режим	3

Рисунок 8– Оценка общего состояния лабораторных животных Фадеев С. Б., Волков Д. В.

При визуальном осмотре у всех животных выявлялась гиперемия и умеренно выраженную отечность кожи и мягких тканей в правой подвздошной области. На этапах создания АБП проводили планиметрическое исследование, исследование диаметра полости и толщины стенки абсцесса ультразвуковыми (далее УЗИ) и рентгеноконтрастными методами, а также лабораторные и микробиологические исследования.

### 3.2 Клиническая оценка общего состояния животных

При оценке показателей двигательной активности, реакции на болевой и звуковой раздражитель, а также показатели питьевого и пищевого режима на 10-е сутки исследования наблюдалось значительное снижение данных показателей у всех экспериментальных животных.

Ни у одного из 80-и экспериментальных животных не зафиксировано полной ареактивности (0 баллов), что свидетельствует о сохранности базовых витальных функций. У 20-и животных (25% от общего числа) регистрировалась минимальная двигательная активность (1 балл). Наибольшее количество составили крысы с умеренно выраженной двигательной активностью (2 балла) – 48 случаев (60%), что указывает на частичное восстановление спонтанной моторики при сохранении нарушений координации. У 12 животных (15%) наблюдалась высокая двигательная активность (3 балла), приближающаяся к физиологической норме.

При оценке показателей реакции на болевой раздражитель из 20-и животных у 8 (10%) регистрировалась полная отсутствие реакции на болевой раздражитель (0 баллов), у 24-х животных (30%) наблюдалась минимальная реакция (1 балл), 36 случаев - 2 балла (40%) умеренно выраженная реакция и у 16 животных (20%) зафиксирована физиологическая реакция (3 балла), соответствующая показателям физиологической нормы.

Показатели реакции на звуковой раздражитель: из 80 особей у 8 (10%) регистрировалась полная отсутствие реакции на звуковой раздражитель (0 баллов), у 24 животных (30%) наблюдалась минимальная реакция (1 балл). Животных с умеренной координацией регистрировалась в 36 случаях (2 балла) (40%), а у 16 животных (20%) зафиксирована физиологическая реакция (3 балла).

У 8 крыс (10%) регистрировался полный отказ от пищи и воды (0 баллов), у 24 животных (30%) наблюдали нерегулярное питание (1 балл), в 32 случаях (40%) умеренное потребление пищи (2 балла) и у 16 животных (20%) зафиксирована физиологическая норма (3 балла).

### 3.3 Анализ планиметрических, ультразвуковых и рентгенологических показателей у экспериментальных животных

Для оценки планиметрических показателей у 80-и животных с сформированными АБП определяли внутренний размер и толщину стенки гнойника. Подтверждением результатов планиметрических данных размера полости АБП при помощи градуированного шприца, были данные, полученные при УЗИ исследованиях у экспериментальных животных. Так, планиметрический показатель варьировал от 2,9 до 3,9 см<sup>3</sup>, при среднем значении  $3,34 \pm 0,23$  см<sup>3</sup>. (Рисунок 9).

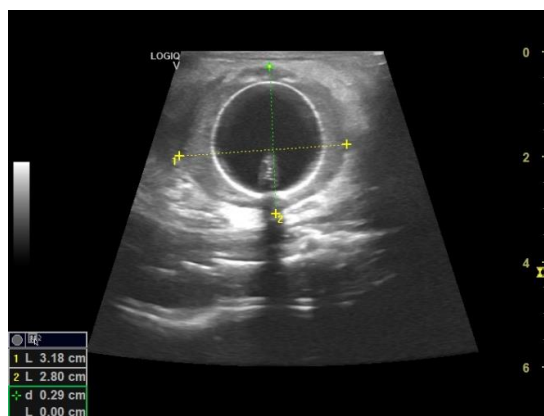


Рисунок 9 – Ультразвуковое исследование АБП. Образование размером около 3.2x2.3 см с единичной гиперэхогенной взвесью

Наиболее типичными (модальными) значениями площади полости абсцесса являлись 3,4 и 3,5 см<sup>3</sup>, что суммарно встречалось в 25% наблюдений. Проведенный анализ диаметра полости абсцесса в исходной выборке (n=80) демонстрирует значительную, но клинически объяснимую вариабельность патологического процесса: от малых форм (28,00 мм) до обширных полостей (39,00 мм). Центральная тенденция, выраженная медианой (Me=33,00 мм), характеризует типичный размер очага в исследуемой популяции. Выявленные артефактные значения указывают на необходимость тщательной верификации первичных данных перед включением в сравнительный межгрупповой анализ. Для формирования объективного представления о моделированной полости

абсцесса нами проведен статистический анализ УЗИ параметра, определяющего толщины стенки АБП у 80-и экспериментальных животных. Нами установлено, что средние размеры толщины стенки расположились от 1,16 мм до 1,55мм, что было характерным для стенки не сформированного гнойника до стенки с выраженным фиброзным компонентом (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Ультразвуковое исследование АБП с размером толщины стенок около 1.03–1.32 см

Таким образом толщина стенки по данным УЗИ составила в среднем  $1,23 \pm 0,11$  мм, что обосновывает корректность группы экспериментальных животных для последующего сравнительного анализа их лечения.

Проведенные статистические исследования, оценивающие размеры АБП рентгеноконтрастным методом показали следующее (Рисунки 11,12). Средний объем полости АБП составил  $3,18 \pm 0,031$  см<sup>3</sup>. Установлено, что 67,5% (54 животные) объем полости находился в интервале от 3,0 до 3,4 см<sup>3</sup>, у 13,75% (11 животных) объем полости составил менее 2,8 см<sup>3</sup>, а у 10% (8 животных) был более 3,5 см<sup>3</sup>.

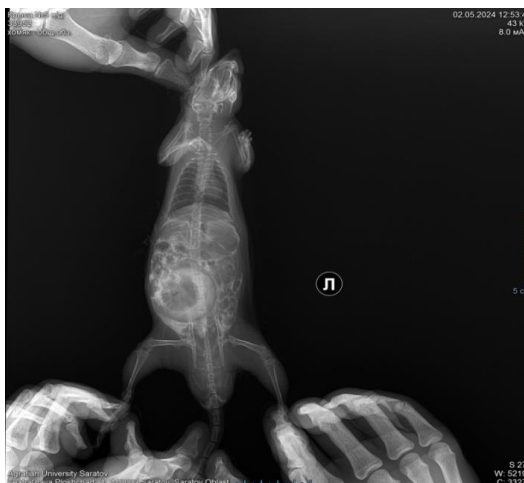


Рисунок 11 – Фистулография с использованием препарата «Омнипак» через установленный баллон Фолея



Рисунок 12 – Фистулография с использованием препарата «Омнипак» через свищевой ход после удаления баллон Фолея

Таким образом рентгенконтрастный метод подтвердил результаты планиметрических и ультразвуковых исследований, что позволит провести корреляционный анализ размеров АБП с динамикой клинических проявлений и показателями микробной обсемененности.

### 3.4 Лабораторная оценка периферической крови у животных с моделированным абсцессом брюшной полости

Определение изменений форменных элементов белой крови проводили по оценке уровня лейкоцитов, что позволило не только судить о развитии воспаления, но и о реактивности макроорганизма при АБП. Забор периферической крови для гематологического исследования осуществляли на первые сутки ( $24 \pm 2$  часа) после подтверждения формирования абсцесса. Подсчет количества лейкоцитов ( $\times 10^3/\text{мкл}$ ) проводили унифицированным методом в камере Горяева с использованием световой микроскопии (биологический микроскоп «Биомед-6»). Нами установлено, что значение показателя варьируют в диапазоне от  $7,5 \times 10^3/\text{мкл}$  до  $13,2 \times 10^3/\text{мкл}$ . Мы провели сравнительный анализ содержания лейкоцитов в периферической крови здоровых животных (20 белых крыс) со средним уровнем лейкоцитов у 80-и животных с АБП (Таблица 1).

Таблица 1 – Содержание лейкоцитов у здоровых животных и животных со сформированным АБП ( $M \pm m$ )

Группа животных	n	Лейкоциты, $\times 10^3/\text{мкл}$	$\sigma$	95% ДИ	P (к контролю)
Группа контроля	20	$6,84 \pm 0,28$	1,25	6,25 – 7,43	–
Животные с АБП	80	$10,57 \pm 0,18$	1,62	10,22 – 10,93	<0,001

Анализ данных, представленных в таблице, свидетельствует о наличии выраженного лейкоцитоза в экспериментальной группе. Среднее содержание лейкоцитов в крови 80 животных с абсцессами составило  $10,57 \pm 0,18 \times 10^3/\text{мкл}$ , что статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ) показателей интактного контроля.

Полученные интегральные данные согласуются с результатами исследований других авторов (Петров И. В., 2021; Kim et al., 2022), изучавших динамику лейкоцитарной реакции при экспериментальных перитонитах. Характер выявленных изменений (достоверный прирост лейкоцитов на фоне сохранения нормального распределения признака) свидетельствует о типовой, статистически предсказуемой реакции организма самцов белых крыс на формирование отграниченного гнойного очага в брюшной полости в ранние сроки после индукции.

Таким образом, проведенный статистический анализ объединенной выборки ( $n=80$ ) позволил установить, что на первые сутки моделирования абсцессов брюшной полости у самцов белых крыс массой  $200 \pm 50$  г наблюдается достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение уровня лейкоцитов периферической крови до  $10,57 \pm 0,18 \times 10^3/\text{мкл}$  (95%  $10,22 - 10,93 \times 10^3/\text{мкл}$ ). Полученные усредненные данные могут быть использованы в качестве нормативных показателей для данного срока патологического процесса при планировании экспериментальных исследований и интерпретации гематологических сдвигов.

### **3.5 Микробиологическая оценка обсемененности абсцесса брюшной полости**

Для объективизации степени тяжести гнойно-воспалительного процесса и определения тактики последующей антимикробной терапии нами был проведен количественный микробиологический анализ биологического материала, полученного от 80 животных ( $n=80$ ) с абсцессами брюшной полости. Оценку бактериального роста осуществляли путем определения концентрации КОЕ в 1 мл исследуемого гнойного материала ( $\log_{10}$  КОЕ/мл), что свидетельствуют о

высокой степени микробной обсемененности гнойного очага. Значения, превышающие  $10,0 \log_{10}$  КОЕ/мл (зафиксированы у более чем 50% особей). Полученные значения (менее  $8,0 \log_{10}$  КОЕ/мл) наиболее характерны для начального этапа формирования АБП, тогда как высокие значения (более  $12,0 \log_{10}$  КОЕ/мл) свидетельствуют о сформированном АБП с наличием гнойного экссудата. Статистически доказанное различие между крайними значениями микробной нагрузки ( $p < 0,001$ ) подчеркивает важность индивидуального подхода к интерпретации результатов бактериологического исследования. Наличие достоверной разницы позволяет рассматривать показатель  $\log_{10}$  КОЕ/мл в качестве одного из объективных критериев тяжести течения абсцедирования и прогнозирования риска послеоперационных септических осложнений.

Таким образом, микробная обсемененность абсцессов брюшной полости у особей ( $n=80$ ) варьирует в диапазоне от  $7,0$  до  $13,0 \log_{10}$  КОЕ/мл, составляя в среднем  $10,56 \pm 1,70 \log_{10}$  КОЕ/мл при медиане  $11,0$ . Установлена статистически достоверная разница ( $p < 0,001$ ) между случаями с низкой ( $\leq 8,0 \log_{10}$  КОЕ/мл) и высокой ( $\geq 12,0 \log_{10}$  КОЕ/мл) бактериальной нагрузкой, что подтверждает неоднородность клинико-микробиологической картины заболевания. Количественный метод определения КОЕ является информативным критерием для оценки тяжести гнойно-воспалительного процесса и может служить основой для дифференцированного подбора антибактериальной терапии.

**Резюме.** Разработанный способ формирования кистозной полости с последующим ее инфицированием и образованием АБП характеризуется низкой травматичностью вмешательства, возможностью прецизионного воспроизведения заданного объема полости и проведения мониторинга ее параметров в динамике. Ключевым преимуществом предложенной методики является интенсификация процессов фиброгенеза, позволяющая достичь сформированной полости к 6-м суткам, и окончательному формированию гнойника к 10-м суткам эксперимента, что выгодно отличает ее от существующих аналогов. Проведенные нами клинические, планиметрические, ультразвуковые, рентгеноконтрастные, лабораторные и микробиологические исследования у 80-и экспериментальных

животных подвергались статистическому подсчету и анализу, что позволило объективно оценить параметры моделированного АБП, пригодные для последующего анализа лечения этих животных различных групп.

## **ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ МОДЕЛИРОВАННОГО АБСЦЕССА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ**

На втором этапе эксперимента 80 животных с моделированными АБП, были разделены на 4-е группы, по 20 животных в каждой. Эксперимент основан на анализе стандартного лечения (20 животных группы контроля) и результатах специального лечения (60 животных с АБП), проведенного на протяжении четырнадцати суток после операции. Животным всех групп с моделированным АБП выполнялось стандартное вмешательство – вскрытие гнойника и антисептическая санация полости. После выполнения хирургического этапа лечения животным первой группы назначена системная антибактериальная терапия, а животным второй, третьей и четвертой групп – специальная послеоперационная терапия (Таблица 2).

Во всех группах эксперимента последовательно решали следующие задачи исследования:

1. Дать клиническую оценку интегрального балльного показателя (ИБП) общего состояния лабораторных животных во всех группах животных.
2. Оценить послеоперационные планиметрические показатели («исходный объем полости абсцесса», «изменение объема полости абсцесса» и «сроки облитерации полости абсцесса») во всех группах животных.
3. Изучить лабораторные показатели периферической крови у лабораторных животных с моделированным абсцессом брюшной полости в зависимости от вида и сроков лечения, дать их межгрупповое сравнение.
4. Провести микробиологическую оценку применения просветляющего агента и обсемененности АБП на этапах послеоперационного лечения животных всех групп.
5. Определить эффективность двухнедельного послеоперационного лечения и послеоперационного наблюдения на основании данных гистологического исследований в группах животных.

6. Окончательное гистологическое исследование проводить по мере получения объективных клинических и планиметрических признаков выздоровления: облитерации полости абсцесса, вторичное заживление раны.

Таблица 2–Характер лечения лабораторных животных

Группы животных	Характер лечения в группах животных	Количество животных
<b>Группа I (контроль)</b>	Стандартная антисептическая санация + системная антибактериальная терапия.	20
<b>Группа II</b>	Местное применение 0,24% раствора интралипида в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ).	20
<b>Группа III</b>	Комбинированное лечение, включавшее местное применение фотосенсибилизирующего состава (0,24% раствор интралипида, содержащий наноконплекс Cu+Fe+Zn с последующим воздействием НИЛИ.	20
<b>Группа IV</b>	Местное применение фотосенсибилизирующего состава (0,24% интралипид + 0,0001% МС) с предварительным нанесением на кожу оптического просветляющего агента (ОПА, смесь глицерина, ДМСО и воды в соотношении 70%:5%:25 % по объему) и последующим воздействием инфракрасного лазерного излучения с длиной волны 808 нм (лазернофотопросветляющая терапия (ЛФПТ) ).	20
<b>Всего</b>	<b>Всего</b>	<b>80</b>

## **4.1 Клиническая оценка интегрального балльного показателя общего состояния лабораторных животных**

С целью оценки функционального состояния лабораторных животных в динамике послеоперационного лечения нами был проведен анализ интегральных показателей двигательной активности, реакции на болевой и звуковой раздражители, а также пищевого и питьевого поведения. Регистрация данных параметров осуществлялась на 1, 7, 11 и 14 сутки эксперимента.

### **4.1.1 Сравнительный анализ динамики двигательной активности в исследуемых группах**

Для оценки функционального состояния лабораторных животных и выявления закономерностей влияния изучаемых факторов нами был проведен анализ двигательной активности в динамике (на 1, 7, 11 и 14 дни эксперимента). Регистрация показателей осуществлялась по балльной системе, где критериями служила интенсивность и частота проявления локомоторных реакций. Статистическая значимость межгрупповых различий определялась с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат). В начальной точке исследования (1-е сутки) в первой (контрольной) группе регистрировался относительно равномерный разброс показателей с преобладанием средних значений (1 и 2 балла), что характерно для послеоперационной адаптации (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение показателей двигательной активности в исследуемых группах

Группа День исследования	I группа n=20 Кол-во баллов – кол-во случаев	II группа n=20 Кол-во баллов – кол-во случаев $\chi^2$ p	III группа n=20 Кол-во баллов – кол-во случаев $\chi^2$ p	IV группа n=20 Кол-во баллов – кол-во случаев $\chi^2$ p
1 день	0 баллов – 1 1 балл – 8 2 балла – 9 3 балла – 2	0 баллов – 2 1 балл – 16 2 балла – 2 3 балла – 0 <b><math>\chi^2</math>;p1=9,455;0,024</b> <b><math>\chi^2</math>;p2=20,089;0,0001</b> <b><math>\chi^2</math>;p3=23,349;0,0001</b>	0 баллов – 0 1 балл – 3 2 балла – 17 3 балла – 0 <b><math>\chi^2</math>;p1=7,212;0,0065</b> <b><math>\chi^2</math>;p4=10,103;0,006</b>	0 баллов – 0 1 балл – 3 2 балла – 9 3 балла – 8 $\chi^2$ ;p1=6,873;0,076
7 день	0 баллов – 0 1 балл – 15 2 балла – 4 3 балла – 1	0 баллов – 7 1 балл – 12 2 балла – 1 3 балла – 0 <b><math>\chi^2</math>;p1=10,133;0,017</b> <b><math>\chi^2</math>;p2=15,762;0,0001</b> <b><math>\chi^2</math>;p3=36,667;0,0001</b>	0 баллов – 9 1 балл – 11 2 балла – 0 3 балла – 0 <b><math>\chi^2</math>;p1=5,049;0,008</b> <b><math>\chi^2</math>;p4=26,25;0,0001</b>	0 баллов – 0 1 балл – 0 2 балла – 5 3 балла – 15 <b><math>\chi^2</math>;p1=27,361;0,0001</b>
11 день	0 баллов – 3 1 балл – 10 2 балла – 7 3 балла – 0	0 баллов – 8 1 балл – 11 2 балла – 1 3 балла – 0 <b><math>\chi^2</math>;p1=6,82;0,033</b> <b><math>\chi^2</math>;p2=19,175;0,0001</b> <b><math>\chi^2</math>;p3=36,667;0,0001</b>	0 баллов – 0 1 балл – 6 2 балла – 14 3 балла – 0 $\chi^2$ ;p1=5,778;0,056 <b><math>\chi^2</math>;p4=25,556;0,0001</b>	0 баллов – 0 1 балл – 0 2 балла – 5 3 балла – 15 <b><math>\chi^2</math>;p1=28,333;0,0001</b>

Продолжение Таблицы 3

14 день	0 баллов	0 баллов – 8	0 баллов – 0	0 баллов – 0
	– 6	1 балл – 12	1 балл – 6	1 балл – 0
	1 балл	2 балла – 0	2 балла – 14	2 балла – 0
	– 12	3 балла – 0	3 балла – 0	3 балла – 20
	2 балла	$\chi^2; p1=2,286; 0,319$	$\chi^2; p1=16,052; 0,0001$	$\chi^2; p1=40; 0,000001$
– 2	$\chi^2; p2=24; 0,0001$	$\chi^2; p4=40; 0,00001$		
3 балла	$\chi^2; p3=40; 0,00001$			
– 0				

Во второй группе у 16 животных (80%) зафиксировано угнетение двигательной активности (1 балл), что свидетельствовало о тяжелой декомпенсации в ответ на формирование АБП и гибели 4 крыс в течение первых суток. Достоверность подтверждена значениями критерия ( $\chi^2=9,455$ ;  $p=0,024$ ). Повышенная активность наблюдалась в третьей группе животных: у 85% животных ( $n=17$ ), что соответствовал 2 баллам. Наибольший изучаемый показатель двигательной активности регистрировалась у 8-и животных четвертой группы (40%). К 7 дню наблюдения в контрольной группе произошло перераспределение в сторону снижения активности: 75% животных ( $n=15$ ) переместились в категорию с 1 баллом.

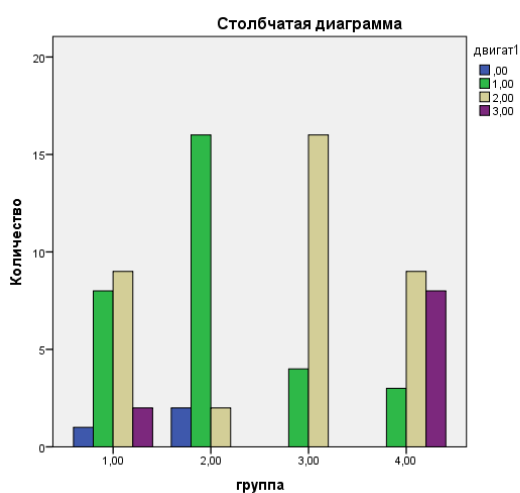
Во второй группе негативная тенденция сохранилась, усугубившись появлением 35% особей ( $n=7$ ) с полным отсутствием движений (0 баллов). Такие клинические признаки нарастали к концу 7-х суток у трех крыс привели к летальному исходу. В третьей группе зафиксирована также негативная динамика: 45% животных ( $n=9$ ) перешли в состояние клинической субкомпенсации, которое было связано с признаками диффузного перитонита у одного из животных, приведшее к летальному исходу на 6-е сутки лечения. Оставшиеся 55% ( $n=11$ ) животных также проявляли низкую активность. Резко контрастирует на этом фоне состояние четвертой группы, где 75% крыс ( $n=15$ ) были активны (3 балла), а остальные 25% ( $n=5$ ) — близки к этому показателю (2 балла). При сопоставлении с контролем выявлена крайне высокая степень значимости ( $\chi^2=27,361$ ;  $p=0,0001$ ),

что позволяет характеризовать состояние животных четвертой группы как стабильно высокое, соответствующее показателям физиологической нормы.

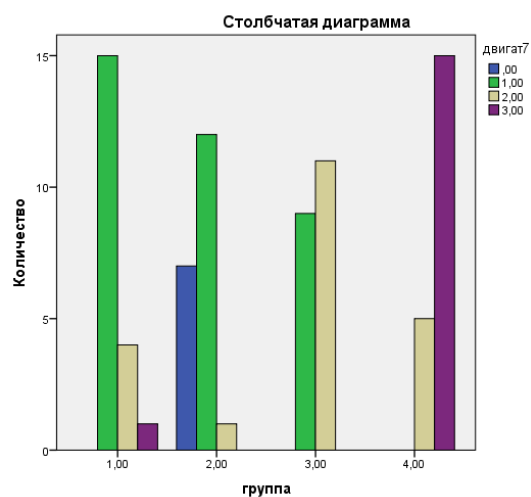
К 11 суткам в контрольной группе количество животных со сниженной активностью (0–1 балл) составила 65%, а во второй группе по-прежнему доминировали животные с низкой активностью (55% с 1 баллом), при этом 40% (n=8) находились в состоянии полной клинической неустойчивости. В третьей группе 70% животных (n=14) наблюдали клиническую субреактивность, оцениваемую в 2 балла. В четвертой группе показатели демонстрировали достаточно высокие показатели двигательной активности - 7-му дню (25% с 2 баллами и 75% с 3 баллами).

К завершению эксперимента (14 день) в первой группе произошло снижение моторной активности (60% особей (n=12) переместились в категорию 1 балла, а 30% в категорию 0 баллов.). Во второй группе патологическая картина сохранилась: 60% животных (n=12) с низкой активностью и 40% (n=8) с полным ее отсутствием, В третьей группе зафиксирован статистически значимый подъем активности относительно контроля: 70% (n=14) достигли уровня в 2 балла ( $\chi^2=16,052$ ;  $p=0,0001$ ). В четвертой же группе зарегистрирован уникальный для всего исследования результат: 100% особей (n=20) достигли максимальной двигательной активности, оцениваемой в 3 балла.

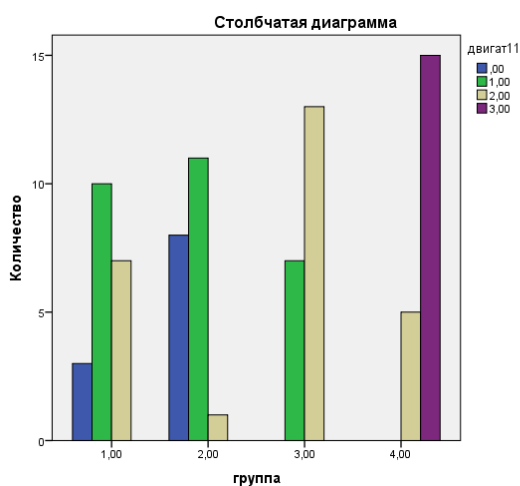
Таким образом, проведенный сравнительный анализ выявил четкую дифференциацию влияния условий эксперимента на моторную активность лабораторных животных. Так, наихудшие результаты лечения были во второй и первой группах – погибли 7 крыс. Четвертая группа явилась группой с наиболее выраженным и стабильным позитивным эффектом. Начиная с 7-го дня и до окончания эксперимента, в данной группе регистрировался максимальный уровень двигательной активности (3 балла), что свидетельствует (Рисунок 13) об эффективности лечения животных данной группы.



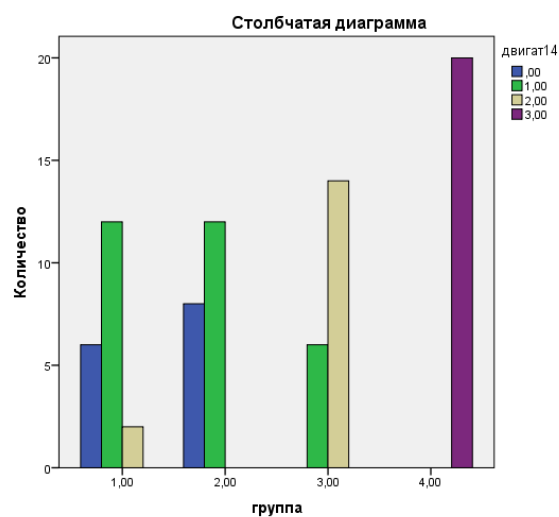
Группа 1



Группа 2



Группа 3



Группа 4

Рисунок 13 – Интегральные показатели двигательной активности в группах ЖИВОТНЫХ

#### 4.1.2 Анализ динамики показателей ответа на болевой раздражитель в экспериментальных группах

Оценка интенсивности реакции на болевой раздражитель проводилась на 1, 7, 11 и 14-й дни эксперимента (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение показателей реакции на болевой раздражитель в исследуемых группах

Группа	I группа Кол-во баллов – кол-во случаев	II группа Кол-во баллов – кол-во случаев $\chi^2$ р	III группа Кол-во баллов – кол-во случаев $\chi^2$ р	IV группа Кол-во баллов – кол-во случаев $\chi^2$ р
1 день	0 баллов – 0 1 балл – 1 2 балла – 12 3 балла – 7	0 баллов – 6 1 балл – 14 2 балла – 0 3 балла – 0 $\chi^2$ ; <b>p1=36,267;0,0001</b> $\chi^2$ ; <b>p2=21,333;0,0001</b> $\chi^2$ ; <b>p3=36,267;0,0001</b>	0 баллов – 0 1 балл – 7 2 балла – 13 3 балла – 0 $\chi^2$ ; <b>p1=11,482;0,003</b> $\chi^2$ <b>2; p4=24,265;0,0001</b>	0 баллов – 0 1 балл – 1 2 балла – 4 3 балла – 15 $\chi^2$ ; <b>p1=6,909;0,032</b>
7 день	0 баллов – 0 1 балл – 8 2 балла – 9 3 балла – 3	0 баллов – 8 1 балл – 10 2 балла – 2 3 балла – 0 $\chi^2$ ; <b>p1=15,677;0,001</b> $\chi^2$ ; <b>p2=15,365;0,001</b> $\chi^2$ ; <b>p3=33,067;0,0001</b>	0 баллов – 0 1 балл – 7 2 балла – 13 3 балла – 0 $\chi^2$ ; <b>p1=3,472;0,176</b> $\chi^2$ ; <b>p4=15,04;0,001</b>	0 баллов – 0 1 балл – 0 2 балла – 13 3 балла – 7 $\chi^2$ ; <b>p1=10,327;0,006</b>
11 день	0 баллов – 3 1 балл – 13 2 балла – 4 3 балла – 0	0 баллов – 7 1 балл – 12 2 балла – 1 3 балла – 0 $\chi^2$ ; <b>p1=3,44;0,179</b> $\chi^2$ ; <b>p2=18,602;0,0001</b> $\chi^2$ ; <b>p3=36,571;0,0001</b>	0 баллов – 0 1 балл – 7 2 балла – 13 3 балла – 0 $\chi^2$ ; <b>p1=8,78;0,012</b> $\chi^2$ <b>2; p4=23,579;0,0001</b>	0 баллов – 0 1 балл – 0 2 балла – 6 3 балла – 14 $\chi^2$ ; <b>p1=30,4;0,00001</b>
14 день	0 баллов – 9 1 балл – 8 2 балла – 3 3 балла – 0	0 баллов – 9 1 балл – 18 2 балла – 3 3 балла – 0 $\chi^2$ ; <b>p1=3,474;0,176</b> $\chi^2$ ; <b>p2=246471;0,0001</b> $\chi^2$ ; <b>p3=40;0,00001</b>	0 баллов – 0 1 балл – 5 2 балла – 15 3 балла – 0 $\chi^2$ ; <b>p1=26,684;0,0001</b> $\chi^2$ <b>2; p4=27,557;0,0001</b>	0 баллов – 0 1 балл – 0 2 балла – 4 3 балла – 16 $\chi^2$ ; <b>p1=29,895;0,0001</b>

Регистрация показателей осуществлялась по шкале С. Б. Фадеева (от 0 до 3 баллов), где более высокий балл соответствовал большей сохранности двигательного паттерна в ответ на раздражитель. Статистическая значимость различий определялась с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой на уровень значимости  $p < 0,05$ . Анализ включал сравнение каждой из опытных групп (II, III, IV) с группой контроля, а также межгрупповое сопоставление ( $p_2$ ,  $p_3$ ,  $p_4$ ) для оценки специфики воздействия (Рисунок 14).

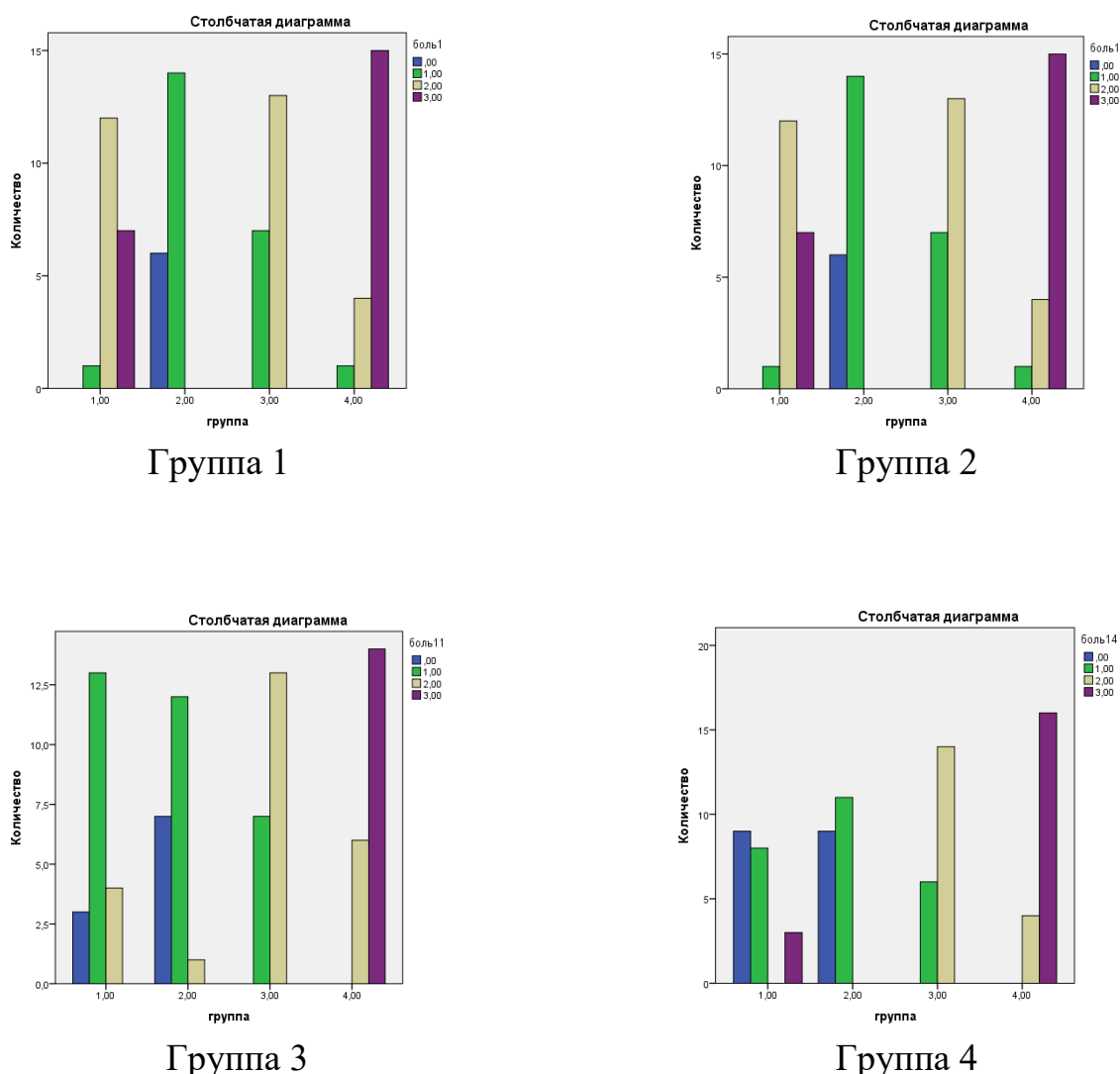


Рисунок 14 – Интегральные показатели болевой чувствительности в группах ЖИВОТНЫХ

К седьмым, одиннадцатым и четырнадцатым суткам эксперимента в контрольной группе регистрировались следующие показатели: 0 баллов у 9 животных и у 8-и животных 1 балл. Во II группе распределения значений (9–18–3)

статистически не отличалась от группы контроля ( $p=0,176$ ). В III группе на 14-й день выявлен статистически значимые изменения болевой чувствительности в сторону увеличения болевых реакций ( $p=0,0001$ ) В IV группе у 16 животных показатели достигли высшего порога болевой чувствительности, что составила 3 балла.

Таким образом, проведенный анализ позволил выявить разнонаправленную динамику в экспериментальных группах. Так, II группа животных характеризовалась исходным угнетением реакции с последующей нормализацией к 14-м суткам. III группа демонстрировала волнообразную динамику выздоровления, а IV группа с первых суток и до конца эксперимента демонстрировала стабильную картину выздоровления, что подтверждается наивысшими значениями  $\chi^2$  при сравнении с контролем ( $\chi^2=29,895$ ;  $p=0,0001$ ) и другими группами.

#### 4.1.3 Анализ динамики показателей ответа на звуковой раздражитель в экспериментальных группах

В рамках изучения влияния патологического процесса на функциональное состояние центральной нервной системы была проведена оценка выраженности реакции на звуковой сигнал. Динамика наблюдений фиксировалась на 1, 7, 11 и 14 сутки эксперимента (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение показателей реакции на звуковой раздражитель в исследуемых группах

Группа	I группа	II группа	III группа	IV группа
День исследования	Кол-во баллов – кол-во случаев	Кол-во баллов – кол-во случаев	Кол-во баллов – кол-во случаев	Кол-во баллов – кол-во случаев
	$\chi^2$	$\chi^2$	$\chi^2$	$\chi^2$
	p	p	p	p

Продолжение Таблицы 5

1 день	0 баллов – 0 1 балл – 5 2 балла – 12 3 балла – 3	0 баллов – 9 1 балл – 11 2 балла – 0 3 балла – 0 $\chi^2; p1=26,25; 0,0001$ $\chi^2; p2=16,167; 0,0001$ $\chi^2; p3=28,267; 0,0001$	0 баллов – 0 1 балл – 13 2 балла – 7 3 балла – 0 $\chi^2; p1=7,177; 0,028$ $\chi^2; p4=13,765; 0,001$	0 баллов – 0 1 балл – 4 2 балла – 7 3 балла – 9 $\chi^2; p1=4,427; 0,109$
7 день	0 баллов – 0 1 балл – 14 2 балла – 6 3 балла – 0	0 баллов – 4 1 балл – 16 2 балла – 0 3 балла – 0 $\chi^2; p1=10,133; 0,006$ $\chi^2; p2=12,571; 0,002$ $\chi^2; p3=40; 0,00001$	0 баллов – 0 1 балл – 13 2 балла – 7 3 балла – 0 $\chi^2; p1=0,205; 0,651$ $\chi^2; p4=21,474; 0,0001$	0 баллов – 0 1 балл – 0 2 балла – 11 3 балла – 9 $\chi^2; p1=24,471; 0,0001$
11 день	0 баллов – 5 1 балл – 13 2 балла – 2 3 балла – 0	0 баллов – 10 1 балл – 10 2 балла – 0 3 балла – 0 $\chi^2; p1=4,058; 0,131$ $\chi^2; p2=18,182; 0,0001$ $\chi^2; p3=36,364; 0,0001$	0 баллов – 0 1 балл – 12 2 балла – 8 3 балла – 0 $\chi^2; p1=8,747; 0,013$ $\chi^2; p4=18,53; 0,0001$	0 баллов – 0 1 балл – 1 2 балла – 10 3 балла – 9 $\chi^2; p1=29,619; 0,0001$
14 день	0 баллов – 7 1 балл – 13 2 балла – 0 3 балла – 0	0 баллов – 5 1 балл – 15 2 балла – 0 3 балла – 0 $\chi^2; p1=0,476; 0,490$ $\chi^2; p2=11,034; 0,004$ $\chi^2; p3=40; 0,00001$	0 баллов – 0 1 балл – 15 2 балла – 5 3 балла – 0 $\chi^2; p1=12,019; 0,002$ $\chi^2; p4=30,4; 0,0001$	0 баллов – 0 1 балл – 0 2 балла – 4 3 балла – 16 $\chi^2; p1=40; 0,00001$

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат), что обусловлено характером распределения данных. Достоверными считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ . Межгрупповой анализ проводился по отношению к

контрольной группе (I группа), а также в парах II–III, II–IV и III–IV для выявления специфики воздействия в каждом временном срезе (Рисунок 15).

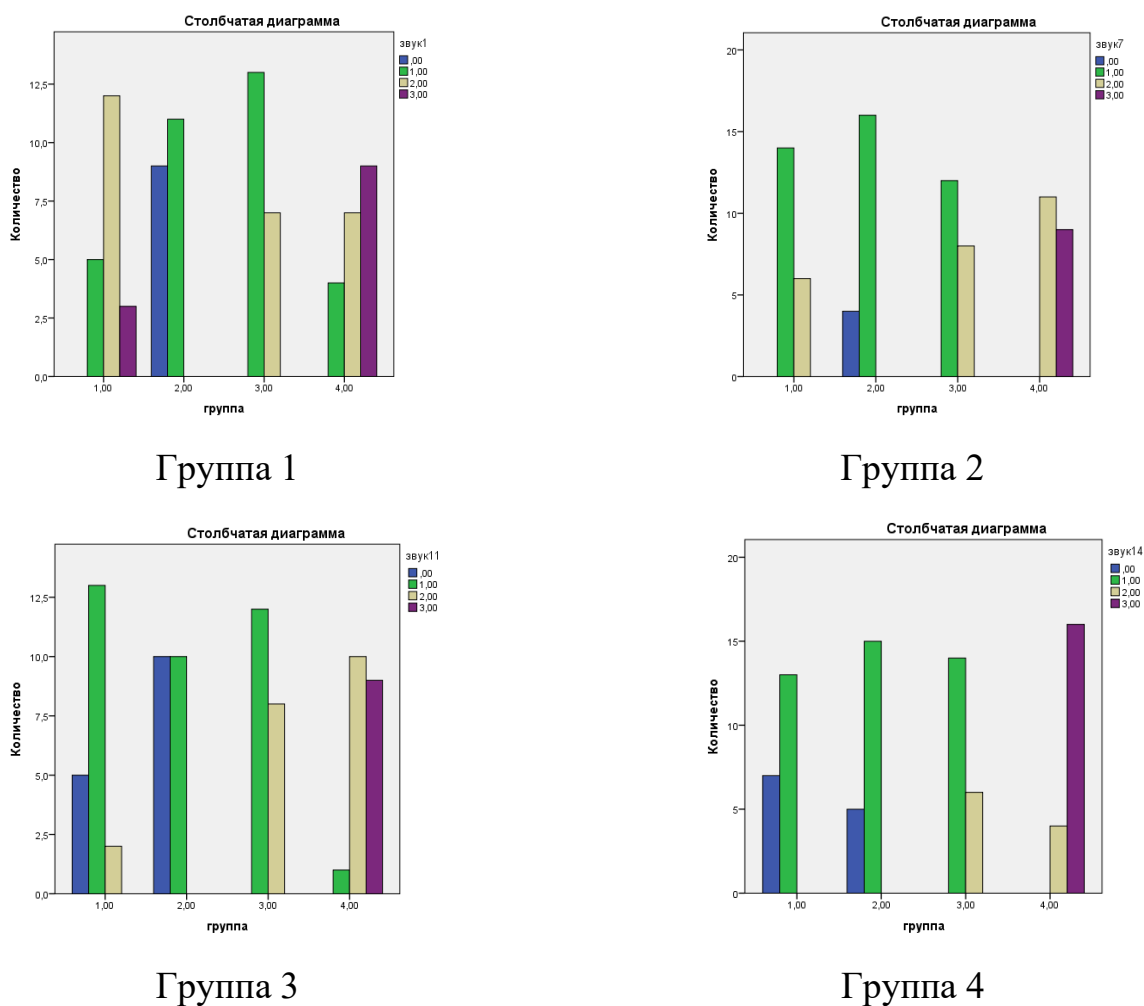


Рисунок 15 – Интегральные показатели звуковой чувствительности в группах ЖИВОТНЫХ

На заключительном этапе эксперимента в I группе сохраняется тенденция к снижению чувствительности на звуковой сигнал (7 случаев с 0 баллов, 13 с 1баллом). Во II группе показатели статистически неотличимы от группы контроля ( $p=0,490$ а в III группе вновь отмечено достоверное повышение чувствительности с преобладанием ответов в 1 и 2 балла. В IV группе у 16 животных зафиксирована максимальная оценка ответа на звуковой сигнал в 3 балла.

Таким образом, на заключительном 7-дневном этапе эксперимента отмечено четкое разделение групп по типу ответа. Показатели животные первой и второй

групп так и достигли физиологической нормы, животные III группы достигли умеренной адаптации, а IV группа крыс демонстрировала показывает полное восстановление всех изучаемых показателей. Наибольшие значения критерия ( $\chi^2$  до 40;  $p < 0,00001$ ) были зафиксированы при сравнении IV группы с животными группы контроля, что подчеркивает эффективность применения комбинированного лечения с применением фотодинамической терапии.

#### 4.1.4 Анализ питьевого и пищевого режимов в группах животных

В результате анализа пищевого и питьевого поведения лабораторных животных установлены статистически значимые межгрупповые различия, характеризующие динамику послеоперационного этапа лечения (Таблица 6).

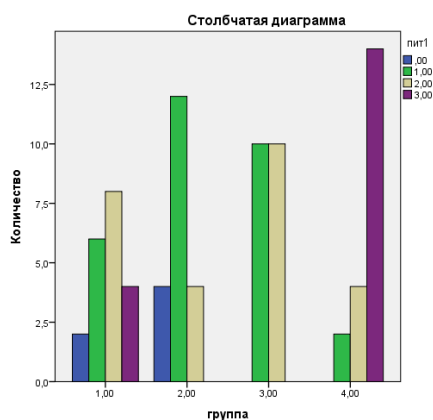
Таблица 6 – Сравнение показателей питьевого и пищевого режима в исследуемых группах

Группа День исследования	I группа Кол-во баллов – кол-во случаев	II группа Кол-во баллов – кол- во случаев $\chi^2$ p	III группа Кол-во баллов – кол-во случаев $\chi^2$ p	IV группа Кол-во баллов – кол- во случаев $\chi^2$ p
1 день	0 баллов – 2 1 балл – 6 2 балла – 8 3 балла – 4	0 баллов – 4 1 балл – 12 2 балла – 4 3 балла – 0 $\chi^2; p1=8;0,046$ $\chi^2; p2=6,753;0,034$ $\chi^2; p3=25,143;0,0001$	0 баллов – 0 1 балл – 10 2 балла – 10 3 балла – 0 $\chi^2; p1=6,801;0,079$ $\chi^2; p4=21,905;0,0001$	0 баллов – 0 1 балл – 2 2 балла – 4 3 балла – 14 $\chi^2; p1=10,889;0,012$

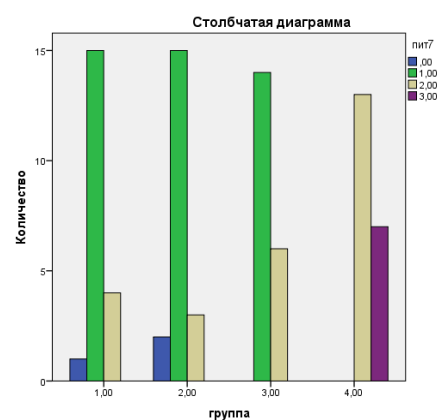
Продолжение Таблицы 6

7 день	0 баллов – 1 1 балл – 15 2 балла – 4 3 балла – 0	0 баллов – 2 1 балл – 15 2 балла – 3 3 балла – 0 $\chi^2; p1=0,476; 0,788$ $\chi^2; p2=3,034; 0,219$ <b><math>\chi^2; p3=30,25; 0,0001</math></b>	0 баллов – 0 1 балл – 14 2 балла – 6 3 балла – 0 $\chi^2; p1=1,518; 0,468$ $\chi^2; p4=23,579; 0,0001$	0 баллов – 0 1 балл – 0 2 балла – 13 3 балла – 7 <b><math>\chi^2; p1=27,765; 0,0001</math></b>
11 день	0 баллов – 5 1 балл – 13 2 балла – 2 3 балла – 0	0 баллов – 6 1 балл – 12 2 балла – 2 3 балла – 0 $\chi^2; p1=0,131; 0,937$ <b><math>\chi^2; p2=8,818; 0,012</math></b> <b><math>\chi^2; p3=34; 0,0001</math></b>	0 баллов – 0 1 балл – 13 2 балла – 7 3 балла – 0 <b><math>\chi^2; p1=7,797; 0,02</math></b> $\chi^2; p4=27,077; 0,0001$	0 баллов – 0 1 балл – 0 2 балла – 6 3 балла – 14 <b><math>\chi^2; p1=34; 0,00001</math></b>
14 день	0 баллов – 6 1 балл – 9 2 балла – 4 3 балла – 1	0 баллов – 6 1 балл – 14 2 балла – 0 3 балла – 0 $\chi^2; p1=6,087; 0,107$ <b><math>\chi^2; p2=9,29; 0,01</math></b> <b><math>\chi^2; p3=40; 0,00001</math></b>	0 баллов – 0 1 балл – 17 2 балла – 3 3 балла – 0 <b><math>\chi^2; p1=9,083; 0,028</math></b> <b><math>\chi^2; p4=32,5; 0,0001</math></b>	0 баллов – 0 1 балл – 0 2 балла – 5 3 балла – 15 <b><math>\chi^2; p1=27,361; 0,0001</math></b>

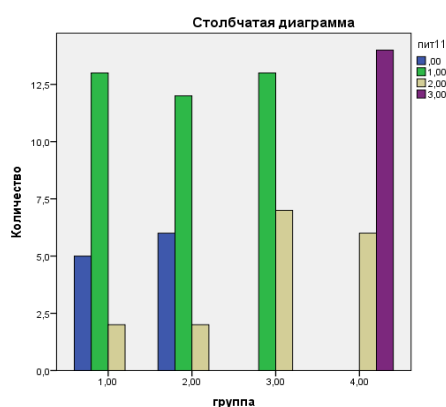
Установлено, у животных II и III групп, возникают преимущественно обратимые сдвиги поведенческих реакций. Начальные изменения, выражающиеся в достоверном снижении активности в первой (погибли 3 крысы) и во II группе ( $p1=0,046$ ) с 4 летальными исходами на 1-е сутки, полностью компенсируются к 7-му дню эксперимента, что подтверждается отсутствием значимых различий с контрольной группой ( $p1>0,05$ ) на последующих этапах (Рисунок 16).



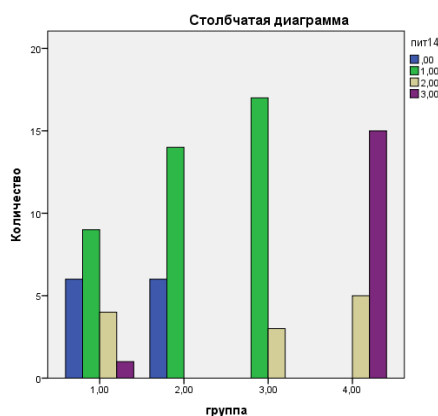
Группа 1



Группа 2



Группа 3



Группа 4

Рисунок 16 – Интегральные показатели питьевого и поведения в группах ЖИВОТНЫХ

Принципиально иная картина выявлена в III и IV группах. Лечение способствовала стойкому повышению уровня питьевого режима и аппетита статистически значимое превышение показателей над контролем, регистрируемое уже на 1-е сутки ( $p1=0,012$ ), не только сохранялось, но и прогрессировало, достигая максимальной степени достоверности к 14 дню наблюдения ( $p1=0,0001$ ).

Таким образом, данные свидетельствуют о высокой чувствительности используемой методики балльной оценки пищевого и питьевого поведения при оценке эффективности проводимой терапии. Проведенная комплексная оценка динамики функционального состояния лабораторных животных в зависимости от характера воздействия, включавший оценку двигательной активности, болевой чувствительности, реакции на акустический раздражитель, а также пищевого и питьевого поведения, позволил выявить статистически

значимые и хронологически обусловленные различия в характере реагирования исследуемых групп на примененные воздействия. Так, у животных второй и первой групп отмечена низкая динамика послеоперационной адаптации, что послужило причиной летального исхода (7 животных). Выявленная направленность эффектов подчеркивает статистическую достоверность проведенной послеоперационной терапии, четко акцентируя высокую результативность полученных клинических показателей у животных третьей и четвертой групп.

## **4.2 Анализ планиметрических показателей абсцесса брюшной полости**

### **4.2.1 Анализ применения ультразвукового метода исследования в экспериментальных группах**

Для оценки эффективности различных методов лечения внутрибрюшных абсцессов был проведен сравнительный анализ динамики планиметрических показателей. Так, данные определения объема полости АБП, полученные при его определении с помощью шприца объемом 3,0 см<sup>3</sup> полностью соответствовали данным ультразвукового мониторинга. Ключевыми критериями УЗ-исследования выступали: диаметр полости (в дальнейшем отражающий скорость купирования гнойно-деструктивного процесса и облитерации остаточной полости) и толщина стенки абсцесса (характеризующая степень воспалительной инфильтрации и организации пиогенной капсулы) и диаметр полости (отражающий скорость купирования гнойно-деструктивного процесса и облитерации остаточной полости). Исследование проводилось в четырех группах: контрольная (I) и три опытные группы (II, III, IV), различавшиеся методом лечения. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде медианы (Me) и межгруппового размаха (Q1-Q3).

#### 4.2.2 Оценка динамики толщины стенки абсцесса

Толщина стенки абсцесса является интегральным показателем, отражающим выраженность перифокального воспаления и репаративных процессов в фиброзной капсуле (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение показателей ультразвукового исследования толщины стенки в исследуемых группах

Группа День исследования	I группа Median (Q1-Q3) [min-max]	II группа Median (Q1-Q3) [min-max]	III группа Median (Q1-Q3) [min-max]	IV группа Median (Q1-Q3) [min-max]
Толщина стенки 1 день	1,16 (1,13-1,21) [1,12-1,32]	1,315 (1,3175-1,4275) [1,21-1,59] <b>p1=0,0001</b> <b>p2=0,048</b> <b>p3=0,001</b>	1,24 (1,17-1,32) [1,11-1,55] <b>p1=0,034</b> p4=0,072	1,155 (1,175-1,2425) [1,02-1,36] p1=0,892
Толщина стенки 7 день	1,21 (1,19-1,2725) [1,15-1,38]	1,16 (1,13-1,21) [1,12-1,32] <b>p1=0,0001</b> <b>p2=0,0001</b> <b>p3=0,0001</b>	2,295 (2,1875-2,655) [1,88-2,89] <b>p1=0,0001</b> <b>p4=0,0001</b>	2,785 (2,6425-2,875) [2,23-2,97] <b>p1=0,0001</b>
Толщина стенки 11 день	1,275 (1,245-1,33) [1,19-1,45]	1,44 (1,36-1,4825) [1,32-1,69] <b>p1=0,0001</b> <b>p2=0,0001</b> <b>p3=0,0001</b>	3,08 (2,94-3,3325) [2,23-3,77] <b>p1=0,0001</b> <b>p4=0,0001</b>	3,84 (3,7125-3,91) [3,41-3,99] <b>p1=0,0001</b>
Толщина стенки 14 день	1,325 (1,29-1,36) [1,23-1,48]	1,525 (1,45-1,61) [1,39-1,76] <b>p1=0,0001</b> <b>p2=0,0001</b> <b>p3=0,0001</b>	3,615 (3,45-3,8825) [2,66-4,12] <b>p1=0,0001</b> <b>p4=0,0001</b>	5,05 (5,0175-5,0825) [4,56-5,15] <b>p1=0,0001</b>
Диаметр полости 1 день	33 (31,75-35) [29-38]	35 (33-36) [31-41] p1=0,088 <b>p2=0,0306</b> <b>p3=0,0001</b>	34 (32-35,25) [29-40] p1=0,513 <b>p4=0,013</b>	32 (30,5-33,25) [30-35] p1=0,065

Продолжение Таблицы 7

Диаметр полости 7 день	31 (30-33) [27-36]	33 (31-34) [30-36] $p1=0,096$ $p2=0,0001$ $p3=0,0001$	22,5 (21-24,25) [17-31] $p1=0,0001$ $p4=0,0001$	18 (16,75-19) [13-21] $p1=0,0001$
Диаметр полости 11 день	30 (29-30,25) [27-35]	30,5 (29-31) [27-34] $p1=0,306$ $p2=0,0001$ $p3=0,0001$	13 (12-14) [10-19] $p1=0,0001$ $p4=0,0001$	0,7 (0,6-,8) [0,4-11] $p1=0,0001$
Диаметр полости 14 день	28,5 (27-29,25) [25-33]	28 (27-30) 2[6-32] $p1=1$ $p2=0,0001$ $p3=0,0001$	7 (6-8) [4-11] $p1=0,0001$ $p4=0,0001$	0 (0-0) [0-0] $p1=0,0001$

На первые сутки наблюдения исходные показатели толщины стенки варьировали в зависимости от группы. Наиболее выраженное утолщение стенки относительно контроля (I группа:  $Me=1,16$  мм) зафиксировано во II группе ( $Me=1,315$  мм), где различия достигли высокого уровня статистической значимости ( $p1=0,0001$ ), что свидетельствует о более интенсивной начальной воспалительной реакции. В III группе также отмечалось достоверное увеличение показателя ( $Me=1,24$  мм;  $p1=0,034$ ), тогда как в IV группе исходная толщина стенки ( $Me=1,155$  мм) практически не отличалась от контрольных значений ( $p1=0,892$ ).

К 7-м во II группе зафиксировано статистически значимое уменьшение толщины стенки до 1,16 мм, что ниже не только показателей контроля ( $p1=0,0001$ ), но и значений III и IV групп ( $p2=0,0001$ ,  $p3=0,0001$ ). Это может указывать на купирование острого воспаления, однако, вероятно, без формирования полноценной барьерной капсулы. В противоположность этому, в III и IV группах наблюдалось прогрессивное и достоверное увеличение толщины стенки более чем в 2 раза по сравнению с контролем ( $p1=0,0001$ ). При этом в IV группе показатель ( $Me=2,785$  мм) был значимо выше, чем в III группе ( $Me=2,295$  мм) ( $p4=0,0001$ ), что демонстрирует эффект применяемого лечения, ведущий к

формированию мощной грануляционной капсулы. Динамика на 11-е и 14-е сутки. В IV группе толщина стенки достигла максимальных значений: к 14 дню  $Me=5,05$  мм, что более чем в 3,5 раза превышает контроль ( $Me=1,325$  мм) и значимо выше, чем в III группе ( $Me=3,615$  мм) ( $p=0,0001$ ). Такое утолщение стенки при одновременном быстром сокращении полости можно объяснить активной пролиферативной фазой воспаления с формированием зрелой грануляционной ткани, способствующей отграничению очага и его последующей облитерации. Во II группе, напротив, стенка оставалась относительно тонкой ( $Me=1,525$  мм на 14 день), лишь незначительно превышая контроль, что может быть связано с отсутствием репаративных процессов на уровне капсулы абсцесса (Рисунок 17).

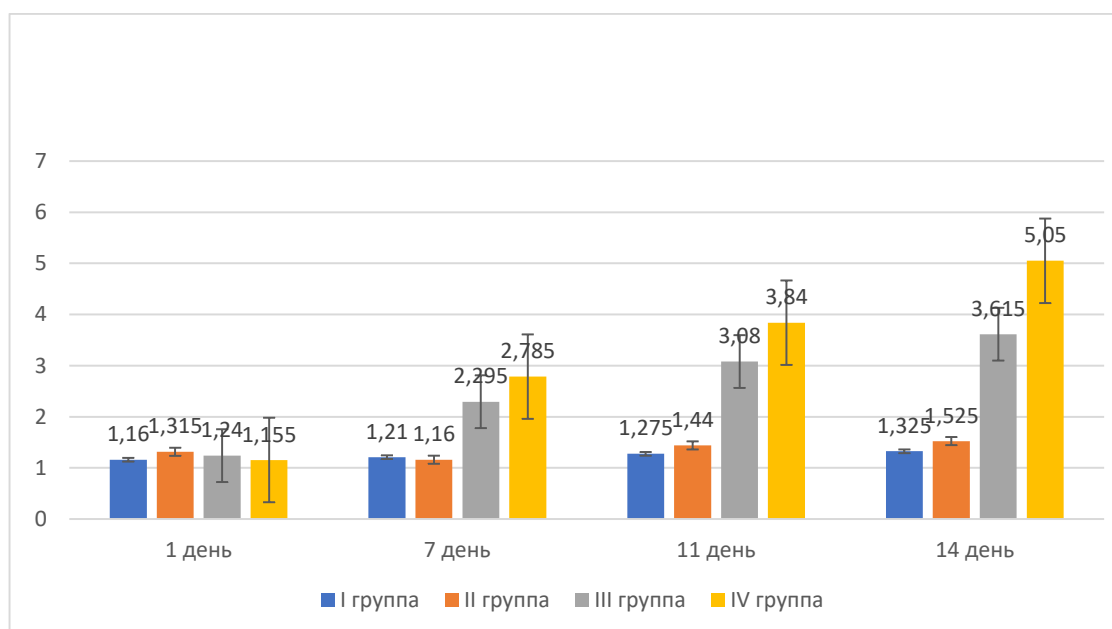


Рисунок 17 – Сравнение показателей толщины стенки в исследуемых группах

#### 4.2.3 Анализ динамики облитерации полости абсцесса

Данный показатель является прямым признаком эффективности санации гнойного очага и облитерации остаточной полости (Таблица 7). На первые сутки исходный диаметр полости был сопоставим во всех группах ( $Me$  от 32 до 35 мм), однако в IV группе отмечалась тенденция к меньшим значениям ( $Me=32$  мм), а во II – к большим ( $Me=35$  мм). Начиная с 7-х суток зафиксированы существенные межгрупповые различия. В I и II группах диаметр полости

сокращался крайне медленно: к 14 дню в контроле  $Me=28,5$  мм, во II группе  $Me=28$  мм ( $p=1,0$ ), что указывает на низкую динамику изучаемого показателя (Рисунок 18).



Группа 1



Группа 2



Группа 3



Группа 4

Рисунок 18 – Динамика облитерации полости абсцесса к 14-м суткам лечения в группах животных

Принципиально иная динамика наблюдалась в III и IV группах. Уже к 7-му дню в III группе диаметр уменьшился до  $Me=22,5$  мм, а в IV группе – до  $Me=18$  мм, что достоверно ниже контроля ( $p=0,0001$ ). К 11-м суткам в IV группе животных диаметр полости сократился до  $Me=0,7$  мм, тогда как в III группе он составил  $Me=13$  мм ( $p=0,0001$ ). Полная облитерация полости (диаметр = 0 мм) во всех наблюдениях IV группы зафиксирована уже к 14-м суткам лечения (Рисунок 19). В III группе животных сохранялась остаточная полость малого диаметра ( $Me=7$  мм). Применение метода лечения, использованного в IV группе, приводит

к ускорению облитерации полости АБП при этом отмечено интенсивное уменьшение диаметра полости за счет утолщения стенки абсцесса (максимальные значения к 14 дню – 5,05 мм) с полной облитерацией полости к 14 дню лечения за счет надежного отграничения очага и его быстрого замещения его грануляционной тканью. Отсутствие остаточной полости является критерием выздоровления. Таким образом, интегральная оценка параметров «толщина стенки» и «диаметр полости» демонстрирует, что только в IV группе достигается полученный лечебный эффект: снижение количества гнойного содержимого, что связано с уменьшением диаметра полости за счет формирования зрелой грануляционной ткани (утолщение стенки), что завершается полной облитерацией абсцесса в кратчайшие сроки.

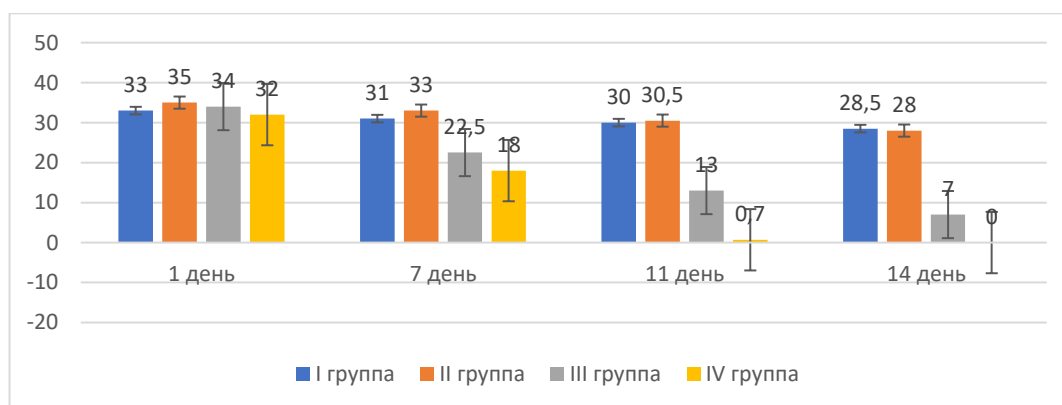


Рисунок 19 – Сравнение показателей диаметра полости в исследуемых группах

#### 4.2.4 Анализ динамики планиметрических параметров абсцессов брюшной полости в экспериментальных группах (рентгеноконтрастное исследование)

С целью оценки регрессии гнойной полости проводился динамический рентгеноконтрастный контроль, позволяющий объективно судить об изменении объема остаточной полости и сроках её полной облитерации. На первые сутки послеоперационной терапии объем полостей сформированных абсцессов во всех группах был сопоставим, что подтверждает корректность моделирования патологии и рандомизации животных (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение показателей рентгенконтрастного метода исследования в группах животных

Группа День исследования	I группа Median (Q1-Q3) [min-max]	II группа Median (Q1-Q3) [min-max]	III группа Median (Q1-Q3) [min-max]	IV группа Median (Q1-Q3) [min-max]
1 день	3,3 (3,2-3,425) [3,1-3,7]	3,3 (3,1-3,5) [2,9-3,9] p1=0,485 p2=0,191 <b>p3=0,001</b>	3,2 (2,975-3,325) [2,6-3,8] <b>p1=0,035</b> p4=0,052	3,05 (2,9-3,125) [2,6-3,4] <b>p1=0,0001</b>
7 день	3 (2,875-3,1) [2-3,4]	3,1 (2,9-3,225) [2,5-3,5] p1=0,147 <b>p2=0,0001</b> <b>p3=0,0001</b>	2,1 (1,9-2,2) [1,5-2,9] <b>p1=0,0001</b> <b>p4=0,0001</b>	1,6 (1,5-1,7) [1,2-2] <b>p1=0,0001</b>
11 день	2,8 (2,6-2,925) [1,8-3,3]	2,9 (2,8-3) [2,6-3,9] p1=0,097 <b>p2=0,0001</b> <b>p3=0,0001</b>	1,1 (1,1-1,2) [0,9-1,7] <b>p1=0,0001</b> <b>p4=0,0001</b>	0,5 (0,4-0,6) [0,3-1,1] <b>p1=0,0001</b>
14 день	2,55 (2,475-2,7) [1,9-3]	2,7 (2,675-2,8) [2,5-3,1] p1=0,003 <b>p2=0,0001</b> <b>p3=0,0001</b>	0,6 (0,5-0,7) [0,4-0,9] <b>p1=0,0001</b> <b>p4=0,0001</b>	0 (0-0) [0-0] <b>p1=0,0001</b>

К седьмым суткам наблюдения в контрольной группе (I группа животных) объем полости сократился до 3,0 см<sup>3</sup> (2,875–3,1), что является допустимым значением для классического традиционного лечения АБП. Группа II: показатель объема снизился незначительно (Me=3,1 см<sup>3</sup>) и даже несколько превышал контрольный уровень, оставаясь статистически неотличимым от него (p1=0,147). Это свидетельствует о низкой эффективности применения НИЛИ. В группе III зафиксировано резкое (более чем на 34% от исходного) сокращение объема до 2,1 см<sup>3</sup> (1,9–2,2). Различия с контролем (p1=0,0001), а также со II группой (p2=0,0001) достигли максимального уровня значимости. Наилучшие результаты лечения получены в IV группе животных, где диаметр полости гнойника уменьшился до 1,6 см<sup>3</sup> (1,5–1,7), что более чем в два раза меньше контрольных значений. Данные результаты свидетельствуют о максимальной скорости облитерации полости,

обусловленной эффективным сочетанным действием компонентов двухнедельного лечения (Рисунок 20).

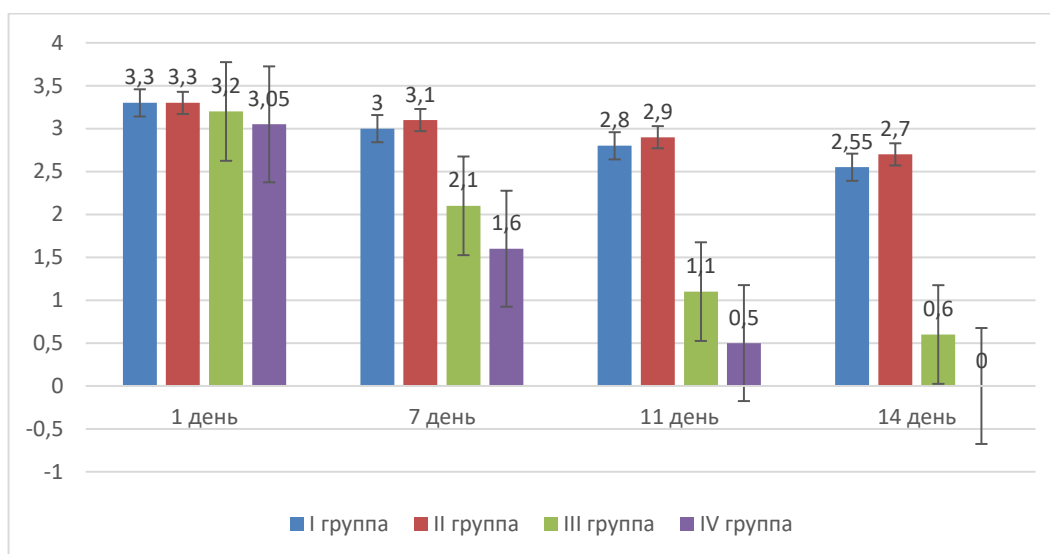


Рисунок 20 – Сравнение показателей рентгеноконтрастного метода в исследуемых группах

В I группе животных сохранялась остаточная полость объемом 2,55 см<sup>3</sup> (2,475–2,7), что подтверждает незавершенность процессов облитерации в данные сроки. Во II группе объем составил 2,7 см<sup>3</sup> (2,675–2,8), причем различия с I группой стали статистически значимыми ( $p=0,003$ ), что указывает на недостаточную эффективность антимикробного действия НИЛИ, меньшую, чем проведение стандартной терапии. В III группе зафиксирована почти полная облитерация: медиана объема снизилась до 0,6 см<sup>3</sup> (0,5–0,7). Данный результат достоверно превосходил показатели групп сравнения ( $p < 0,0001$ ), однако полного закрытия полости к 14 дню достигнуто не было. В IV группе на 14-е сутки лечения зафиксирована облитерация полостей абсцессов у всех животных.

Таким образом, проведенный анализ планиметрических параметров (исходный объем, динамика сокращения, сроки облитерации) позволил распределить исследуемые методы по эффективности. Применение методов в III группе обеспечило достоверное ускорение регрессии абсцессов, однако полное закрытие полостей к исходу второй недели наблюдалось лишь при лечении животных IV группы. Это позволяет рассматривать данный способ применения

ЛФПТ как оптимальный вариант, способствующий активной регенерации и ускорению редукции АБП.

### 4.3 Оценка лабораторных показателей периферической крови у экспериментальных животных

Для оценки системной воспалительной реакции организма и эффективности различных схем терапевтического воздействия был проведён анализ количества форменных элементов в периферической крови. В ходе работы проводилось межгрупповое сопоставление полученных данных с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Оценка значимости различий фиксировалась при достижении порогового значения  $p < 0,05$

#### 4.3.1 Анализ динамики лейкоцитарного показателя периферической крови у лабораторных животных

На первые сутки после формирования абсцесса брюшной полости зафиксирована характерная реакция на воспаление, выражавшаяся в увеличении абсолютного числа лейкоцитов (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение показателей лейкоцитов в исследуемых группах

Группа День исследования	I группа Median (Q1-Q3) [min-max]	II группа Median (Q1-Q3) [min-max]	III группа Median (Q1-Q3) [min-max]	IV группа Median (Q1-Q3) [min-max]
I день начала эксперимента	9,3 (8,9-9,6) [8,2-10,2]	10,45 (9,6-11,425) [7,5-13,2] <b>p1=0,002</b> p2=0,081 p3=0,285	11,75 (10,125-12,475) [8,8-13,2] <b>p1=0,0001</b> p4=0,223	11,15 (10,1-11,65) [7,5-12,7] <b>p1=0,0001</b>

Продолжение Таблицы 9

1 день начала лечения	18 (17-18) [16-19]	18 (17,675-18,425) [16,6-19,5] p1=0,05 <b>p2=0,0001</b> <b>p3=0,0001</b>	19,8 (19,1-20,225) [18,7-21,6] <b>p1=0,0001</b> <b>p4=0,041</b>	20,4 (19,775-21,3) [18,8-22,8] <b>p1=0,0001</b>
7 день	17,65 (16,45-17,475) [15,3-18,3]	<b>17,45</b> <b>(17,2-17,875)</b> <b>[16,1-18,9]</b> p1=0,053 <b>p2=0,006</b> <b>p3=0,001</b>	<b>18,1</b> <b>(17,875-18,7)</b> <b>[16,9-19,3]</b> <b>p1=0,0001</b> <b>p4=0,0001</b>	16,4 (15,75-17,2) [14,2-18,1] p1=0,071
11 день	16,6 (15,875-16,825) [14,9-17,7]	16,85 (16,7-17,275) [12,2-18,3] p1=0,118 p2=0,146 <b>p3=0,0001</b>	16,7 (16,2-16,95) [15,6-17,6] p1=0,625 <b>p4=0,0001</b>	<b>12,85</b> <b>(11,8-13,4)</b> <b>[10,5-15,3]</b> <b>p1=0,0001</b>
14 день	16,1 (15,45-16,525) [14,7-17,2]	16,3 (15,975-16,825) [15,1-17,6] p1=0,083 <b>p2=0,0001</b> <b>p3=0,0001</b>	15,1 (14,1-15,3) [13,4-15,6] <b>p1=0,0001</b> <b>p4=0,0001</b>	8,75 (7,975-9,325) [6,4-11,6] <b>p1=0,0001</b>

На момент начала лечения (1-й день) у животных III и IV групп медианные значения показателей лейкоцитов составляли  $11,75 \times 10^9/\text{л}$  и  $11,15 \times 10^9/\text{л}$  соответственно, что статистически значимо превышало значения группы контроля ( $9,3 \times 10^9/\text{л}$ ) при  $p < 0,001$ . Во II группе данный показатель также имел тенденцию к повышению ( $10,45 \times 10^9/\text{л}$ ), однако его значение было достоверно ниже, чем в группах более позднего лечения ( $p_2=0,081$  и  $p_3=0,285$ ). Максимальная концентрация лейкоцитов была зафиксирована в IV группе –  $20,4 \times 10^9/\text{л}$ . К седьмым суткам эксперимента в III группе медиана показателя оставалась на наиболее высоком уровне среди всех исследуемых групп –  $18,1 \times 10^9/\text{л}$ , что достоверно превышало показатели как контрольной группы ( $p < 0,001$ ), так и II группы ( $p=0,006$ ). Уровень значимости различий между III и IV группами на данном этапе достиг максимальных значений ( $p_4 < 0,001$ ), в зависимости от схемы лечения. В III группе сохранялся воспалительный процесс в то время, как в IV группе уже наблюдался терапевтический эффект. На 11-й день зафиксирована нормализации лейкоцитарного индекса в общем анализе у животных IV группы,

где количество лейкоцитов снизилось до  $12,85 \times 10^9/\text{л}$ , что статистически значимо отличалось от всех остальных групп ( $p < 0,001$  по отношению к контролю, II и III группам). К 14-му дню лечения, лишь в IV группе животных зафиксировано резкое падение уровня лейкоцитов до минимальных значений ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о четкой зависимости динамики лейкоцитарной реакции от сроков и, вероятно, характера лечения (Рисунок 21). Наибольшая эффективность купирования системного воспалительного ответа, выражавшаяся в быстром снижении лейкоцитоза в IV группе.

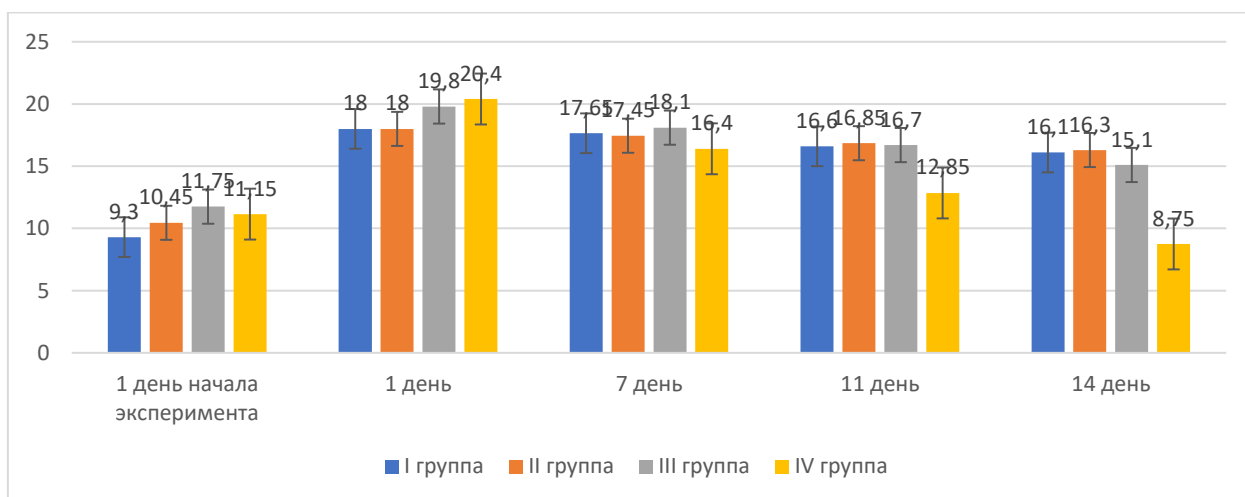


Рисунок 21 – Сравнение показателей количества лейкоцитов в периферической крови в исследуемых группах экспериментальных животных

#### 4.3.2 Анализ динамики скорости оседания эритроцитов в периферической крови лабораторных животных

Одним из ключевых критериев оценки активности воспалительного процесса в биологических жидкостях является скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Исходный уровень СОЭ в контрольной группе (I) составил 11 (10–12) мм/ч. Во II группе зафиксировано статистически значимое снижение показателя относительно контроля — 9 (8,75-11,25) мм/ч ( $p=0,038$ ), в группах III и IV медиана СОЭ составила 12 (11-13) мм/ч и 12,5 (11-13) мм/ч соответственно. К

седьмому дню эксперимента в контрольной группе наблюдалось незначительное снижение СОЭ до 9,5 (9–11) мм/ч (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение показателей эритроцитов в исследуемых группах

Группа День исследования	I группа Median (Q1-Q3) [min-max]	II группа Median (Q1-Q3) [min-max]	III группа Median (Q1-Q3) [min-max]	IV группа Median (Q1-Q3) [min-max]
1 день	7,85 (7,575-8,6) [7,2-9,2]	8,15 (7,675-8,8) [7,1-9,3] p1=0,49 p2=0,498 p3=0,714	8,4 (7,7-8,9) [7,3-9,3] p1=0,104 p4=0,714	8,25 (7,8-8,65) [7,4-9,3] p1=0,213
7 день	7,6 (7,4-8,325) [7-9,1]	7,9 (7,6-8,65) [7,4-9,3] p1=0,071 p2=0,104 p3=0,385	8,5 (8,05-8,875) [7,4-9,5] <b>p1=0,002</b> p4=0,289	8,3 (7,9-8,625) [7,6-8,9] p1=0,008
11 день	7,6 (7,4-8,3) [7,2-8,9]	8,3 (7,6-8,8) [7,3-9,2] p1=0,056 p2=0,155 p3=0,978	8,55 (8,275-9,025) [7,5-9,4] <b>p1=0,001</b> p4=0,063	8,25 (8,1-8,525) [7,5-9] <b>p1=0,015</b>
14 день	7,8 (7,475-8,3) [5,5-8,7]	8,15 (7,8-8,7) [7-9,1] <b>p1=0,023</b> p2=0,370 p3=0,849	8,5 (8-8,825) [7,7-9,3] <b>p1=0,002</b> p4=0,283	8,4 (8,1-8,5) [7,7-9,1] <b>p1=0,01</b>

Во II группе показатель сохранялся на уровне, близком к предыдущему значению – 9 (7–10,25) мм/ч. Наиболее выраженное снижение СОЭ зафиксировано в группах III и IV. В IV группе зафиксировано самое интенсивное снижение СОЭ – до 7,5 (6,75–8) мм/ч (p1=0,0001). Межгрупповое сравнение подтвердило эффективность применяемых схем: различия между III и IV группами также оказались статистически значимыми (p4=0,012). На одиннадцатые сутки, в III и IV группах наблюдалось дальнейшее снижение СОЭ, причем в IV группе произошло наиболее резкое падение до 3 (2-4) мм/ч. Различия с контрольной группой и между группами сравнения (p4=0,0001) являются

высоко достоверными ( $p < 0,0001$  для обеих групп). На четырнадцатые сутки в I (контрольной) группе показатель снизился до 7 (6–9) мм/ч. Во II группе СОЭ оставалась на уровне 6 (4,75–8) мм/ч, в III группе зафиксировано снижение медианы до 2 (1-3) мм/ч, а в IV группе – полное восстановление показателя до физиологической нормы (0 (0-1) мм/ч). Различия между III и IV группами, а также между ними и контролем, сохраняли высокий уровень значимости ( $p_1 = 0,0001$ ;  $p_4 = 0,0001$ ).

Таким образом (Рисунок 22), максимальная скорость нормализации СОЭ зафиксирована в IV группе, где показатель достиг нормальных значений уже к 14 суткам. В группе III также наблюдалась устойчивая положительная динамика, однако темпы снижения СОЭ были менее интенсивными по сравнению с группой IV ( $p_4 < 0,05$  на всех сроках, начиная с 7 дня).

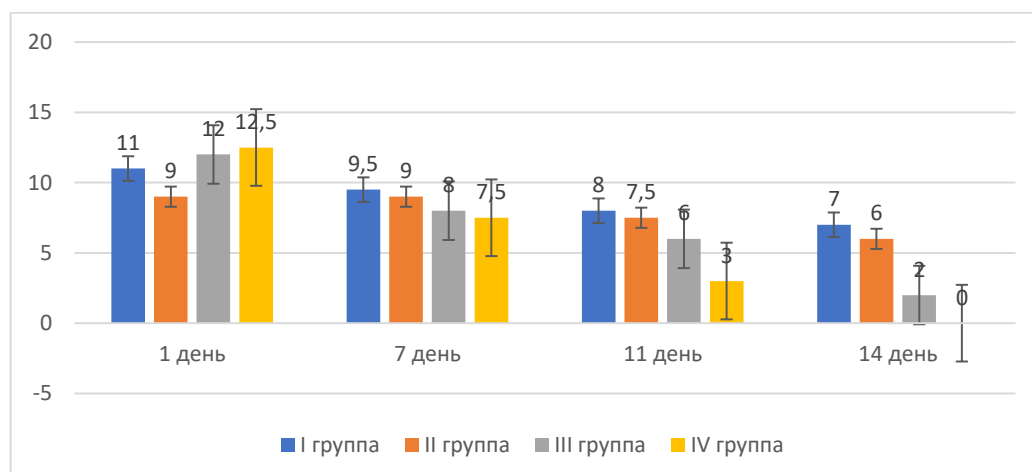


Рисунок 22 – Сравнение показателей СОЭ в исследуемых группах

#### 4.3.3 Анализ показателя гематокрита в периферической крови лабораторных животных

Изучение реологических свойств крови и степени её разведения, косвенным маркёром которых выступает показатель гематокрита (Ht), занимает важное место в оценке гомеостаза лабораторных животных при моделировании критических состояний (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнение показателей гематокрита в исследуемых группах

Группа День исследования	I группа Median (Q1-Q3) [min-max]	II группа Median (Q1-Q3) [min-max]	III группа Median (Q1-Q3) [min-max]	IV группа Median (Q1-Q3) [min-max]
1 день	35,5 (33,75-36,25) [30-39]	35 (32,5-37) [30-40] p1=0,643 p2=0,157 p3=0,125	33 (30-35,25) [27-38] p1=0,066 <b>p4=0,015</b>	37 (32,75-40,25) [29-44] p1=0,202
7 день	34 (32,75-35) [30-38]	38 (35-40,25) [32-42] <b>p1=0,00001</b> <b>p2=0,003</b> p3=0,4	35 (32,75-36) [28-39] p1=0,367 p4=0,06	36 (34-39,5) [27-46] <b>p1=0,021</b>
11 день	35 (32,75-36) [30-40]	36,5 (33,75-39) [30-42] p1=0,125 p2=0,069 p3=0,849	35 (31,75-36) [30-38] p1=0,641 p4=0,055	36,5 (33,75-39,5) [30-46] p1=0,146
14 день	35 (33-36) [30-39]	37 (35-39) [30-43] <b>p1=0,012</b> <b>p2=0,001</b> p3=0,693	34 (30,75-34,25) [30-38] p1=0,122 <b>p4=0,002</b>	36 (34,75-38) [31-46] <b>p1=0,028</b>

В контексте данного исследования анализ гематокрита проводился с целью выявления признаков гемодилуции или гемоконцентрации, гемодилуции или гемоконцентрации, сопутствующих развитию абсцесса брюшной полости, а также оценки эффективности различных схем терапевтического воздействия в динамике патологического процесса. К 1-м суткам после начала лечения абсцесса анализ показателей гематокрита выявил отсутствие статистически значимых отклонений от значений контроля (I группа) во всех экспериментальных группах ( $p1 > 0,05$ ). Значения медианы во II группе составили 35% [Q1-Q3: 32,5–37%], в III группе – 33% [30-35,25%], в IV группе – 37% [32,75-40,25%] при контрольном уровне 35,5% [33,75-36,25%]. К 7-м суткам эксперимента, характеризующимся, предположительно, максимальной выраженностью гнойно-воспалительного процесса и началом активной фазы терапии, зафиксирована существенная

перестройка показателей гемостаза. Выявлено достоверное повышение уровня гематокрита во II группе ( $p_1=0,00001$ ) и IV группе ( $p_1=0,021$ ) относительно контрольных значений. Медиана во II группе достигла 38% [35-40,25%], в IV группе – 36% [34-39,5%], тогда как в контроле показатель оставался на уровне 34% [32,75-35%]. К 11-м суткам показатели гематокрита во всех экспериментальных группах (II, III, IV) не имели статистически значимых отличий от контрольной группы ( $p_1>0,05$ ). К 14-м показатель в III группе (Me=34% [30,75-34,25%]) оставался на уровне контроля и был достоверно ниже, чем в IV группе ( $p_4=0,002$ ). Различия между II и III группами также сохраняли высокую степень значимости ( $p_2=0,001$ ). Данная динамика может указывать на остаточные явления гемоконцентрации или стимуляцию эритропоэза (Рисунок 23).

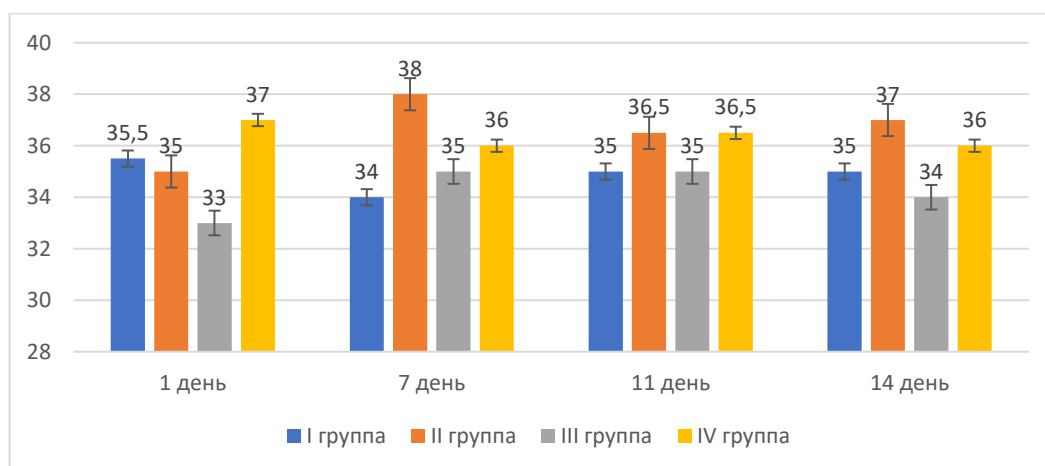


Рисунок 23 – Сравнение показателей гематокрита в исследуемых группах

#### 4.3.4 Анализ показателя количества эритроцитов в периферической крови лабораторных животных

Оценка состояния красного ростка кроветворения являлась неотъемлемой частью мониторинга гомеостаза лабораторных животных на фоне смоделированного АБП (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение показателей эритроцитов в исследуемых группах

Группа	I группа Median (Q1-Q3) [min-max]	II группа Median (Q1-Q3) [min-max]	III группа Median (Q1-Q3) [min-max]	IV группа Median (Q1-Q3) [min-max]
1 день	7,85 (7,575-8,6) [7,2-9,2]	8,15 (7,675-8,8) [7,1-9,3] p1=0,49 p2=0,498 p3=0,714	8,4 (7,7-8,9) [7,3-9,3] p1=0,104 p4=0,714	8,25 (7,8-8,65) [7,4-9,3] p1=0,213
7 день	7,6 (7,4-8,325) [7-9,1]	7,9 (7,6-8,65) [7,4-9,3] p1=0,071 p2=0,104 p3=0,385	8,5 (8,05-8,875) [7,4-9,5] <b>p1=0,002</b> p4=0,289	8,3 (7,9-8,625) [7,6-8,9] p1=0,008
11 день	7,6 (7,4-8,3) [7,2-8,9]	8,3 (7,6-8,8) [7,3-9,2] p1=0,056 p2=0,155 p3=0,978	8,55 (8,275-9,025) [7,5-9,4] <b>p1=0,001</b> p4=0,063	8,25 (8,1-8,525) [7,5-9] <b>p1=0,015</b>
14 день	7,8 (7,475-8,3) [5,5-8,7]	8,15 (7,8-8,7) [7-9,1] <b>p1=0,023</b> p2=0,370 p3=0,849	8,5 (8-8,825) [7,7-9,3] <b>p1=0,002</b> p4=0,283	8,4 (8,1-8,5) [7,7-9,1] <b>p1=0,01</b>

На первые значения медиан во II ( $8,15 \times 10^{12}/л$ ), III ( $8,4 \times 10^{12}/л$ ) и IV ( $8,25 \times 10^{12}/л$ ) группах находились в сопоставимых пределах относительно контроля ( $7,85 \times 10^{12}/л$ ), что подтверждается высокими значениями  $p_1$  ( $p > 0,05$ ). К седьмым суткам отмечено наиболее выраженное увеличение концентрации эритроцитов в III группе – до  $8,5 \times 10^{12}/л$  ( $p_1 = 0,002$ ), и в IV группе – до  $8,3 \times 10^{12}/л$  ( $p_1 = 0,008$ ). На 11-е и 14-е сутки во всех экспериментальных группах (II, III и IV) было зафиксировано статистически достоверное превышение уровня эритроцитов над показателями интактного контроля (I группа). К 14-м суткам наблюдали нормализацию показателей во всех группах, включая контрольную патологии, что указывает на восстановление гомеостаза (Рисунок 24).

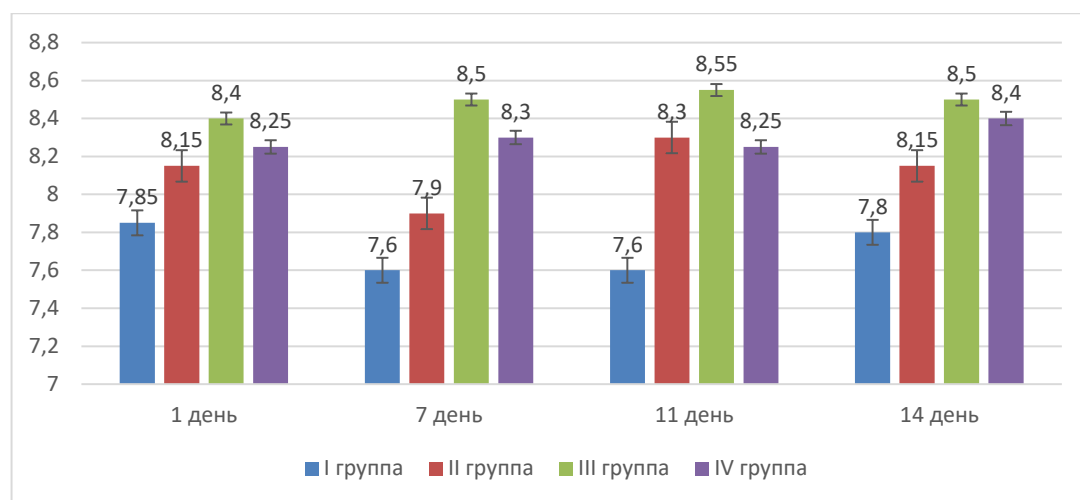


Рисунок 24 – Сравнение показателей эритроцитов в исследуемых группах

#### 4.3.5 Анализ показателя количества тромбоцитов в периферической крови лабораторных животных

На всем протяжении лечения прослеживалась тенденция к снижению уровня тромбоцитов во всех группах животных (II, III, IV) относительно группы контроля (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение показателей тромбоцитов в исследуемых группах

Группа	I группа Median (Q1-Q3) [min-max]	II группа Median (Q1-Q3) [min-max]	III группа Median (Q1-Q3) [min-max]	IV группа Median (Q1-Q3) [min-max]
День исследования				
1 день	705,5 (648-773,5) [421-915]	531 (455-589,25) [358-641] <b>p1=0,0001</b> <b>p2=0,001</b> <b>p3=0,0001</b>	415,5 (367,25-463) [350-562] <b>p1=0,0001</b> p4=0,542	414,5 (376,5-447,5) [267-524] <b>p1=0,0001</b>
7 день	735,5 (685,75-794,5) [460-930]	535,5 (456,5-581,75) [363-653] <b>p1=0,0001</b> <b>p2=0,0001</b> <b>p3=0,0001</b>	422 (374,25-452,5) [348-554] <b>p1=0,0001</b> p4=0,745	423 (368,5-454,25) [275-532] <b>p1=0,0001</b>
11 день	718,5 (682,25-769,25) [452-896]	520,5 (448,75-571,5) [328-650] <b>p1=0,0001</b> <b>p2=0,005</b> <b>p3=0,001</b>	428 (369,75-457,5) [358-559] <b>p1=0,0001</b> p4=0,552	424 (374,25-451) [271-525] <b>p1=0,0001</b>

## Продолжение Таблицы 13

14 день	736,5 (698,75-781,5) [458-863]	538,5 (452,5-580) [362-648] <b>p1=0,0001</b> <b>p2=0,001</b> <b>p3=0,0001</b>	424 (367,25-461,75) [353-603] <b>p1=0,0001</b> p4=0,715	425 (377,5-450,25) [269-522] <b>p1=0,0001</b>
---------	--------------------------------------	--	---	--

Сравнительный анализ эффективности двух исследуемых методов лечения показал отсутствие статистически значимых различий между III и IV группами на всем протяжении эксперимента ( $p_4 > 0,05$ ), что позволяет констатировать равноценное влияние применяемых схем лечения на тромбоцитарное звено гемостаза (Рисунок 25).

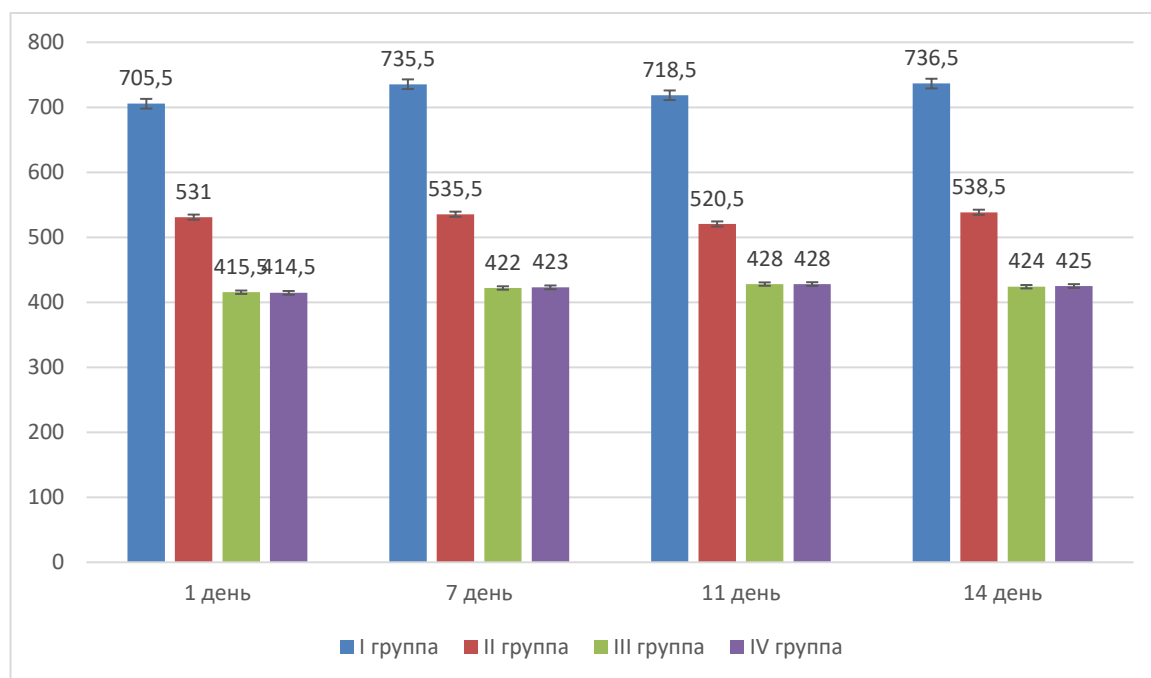


Рисунок 25 – Сравнение показателей тромбоцитов в исследуемых группах

Подводя итог, выявлена четкая зависимость динамики лейкоцитарной реакции от сроков и характера лечения. Наибольшая эффективность применения ЛФПТ способствовала быстрому снижению лейкоцитоза до нормальных значений в IV группе животных.

Анализ СОЭ подтвердил противовоспалительную эффективность всех исследуемых подходов. Максимальная скорость нормализации СОЭ зафиксирована в IV группе, где показатель достиг референсных значений к 14-м суткам. В III группе наблюдалась устойчивая, но менее интенсивная положительная динамика, тогда как во II группе (без активной терапии) сохранялось вялотекущее воспаление. Наиболее сбалансированная коррекция нарушений гомеостаза, характеризующаяся стабильностью эритроцитарных показателей, сопоставимым с контролем уровнем тромбоцитов и выраженным снижением активности воспалительного процесса (по данным лейкоцитоза и СОЭ), была достигнута в IV группе, несмотря на исходно более высокий уровень лейкоцитоза в ранние сроки.

Установлено, что моделирование абдоминальной патологии сопровождается преходящей гемоконцентрацией на 7-е сутки, наиболее выраженной во II и IV группах. Применение терапевтических схем (особенно в III группе) способствовало достоверному увеличению количества эритроцитов относительно контроля к 14-м суткам, что отражает купирование интоксикации и активацию репаративных процессов в костном мозге. Во всех экспериментальных группах на протяжении всего наблюдения регистрировалась достоверная тромбоцитопения относительно группы контроля, что характерно для синдрома системной воспалительной реакции. На начальных этапах терапии в III и IV группах отмечено более низкое содержание тромбоцитов, чем в группе контроля, что, вероятно, связано с активацией и потреблением клеток на фоне активной санации АБП.

#### **4.4 Микробиологическая оценка динамики обсемененности абсцесса брюшной полости в группах экспериментальных животных**

Одним из ключевых критериев эффективности разработанных схем лечения являлась динамика снижения микробной обсемененности в очаге воспаления. В ходе исследования проводился количественный анализ микробиологических

показателей гнойного экссудата у всех групп животных на 1-е, 7-е, 11-е и 14-е сутки после моделирования АБП (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение показателей микробиологического метода в исследуемых группах

Группа	I группа Median (Q1-Q3) [min-max]	II группа Median (Q1-Q3) [min-max]	III группа Median (Q1-Q3) [min-max]	IV группа Median (Q1-Q3) [min-max]
День исследования				
1 день	9 (7,9,25) [7-11]	11 (9,75-12,25) [7-13] <b>p1=0,0001</b> p2=0,3 p3=0,246	12 (10-12,25) [10-13] <b>p1=0,0001</b> p4=0,845	12 (10,75-13) [9-13] <b>p1=0,0001</b>
7 день	8,55 (6,775-8,875) [6,6-10,8]	9,2 (8,025-10,1) [6-10,5] p1=0,133 p2=0,212 <b>p3=0,0001</b>	8,4 (7,625-9,125) [7,1-10,2] p1=0,393 <b>p4=0,0001</b>	7 (6-8) [9-13] <b>p1=0,008</b>
11 день	8,1 (6,3-8,525) [6,1-10,2]	7,25 (6,175-8,3) [4,2-8,8] p1=0,151 <b>p2=0,001</b> <b>p3=0,0001</b>	5,3 (5,05-6,05) [4,3-7,3] <b>p1=0,0001</b> <b>p4=0,0001</b>	3 (2-4) [0-5] <b>p1=0,0001</b>
14 день	7,55 (5,9-8,075) [5-9,6]	5,2 (4,2-6,25) [3,2-7,1] <b>p1=0,0001</b> <b>p2=0,0001</b> <b>p3=0,0001</b>	2,7 (2,275-3,2) [2-3,9] <b>p1=0,0001</b> <b>p4=0,0001</b>	0 (0-0) [0-0] <b>p1=0,0001</b>

Статистическая обработка полученных данных выполнена с применением непараметрического критерия Манна–Уитни, что обусловлено распределением признаков, отличным от нормального. На начальном этапе лечения, через 24 часа после моделированного АБП во всех экспериментальных группах (II, III, IV) регистрировалось статистически значимое ( $p1 < 0,05$ ) повышение уровня микробной обсемененности относительно группы контроля (I группа). Средняя концентрация микроорганизмов штамма *Staphylococcus aureus* FDA 209p  $\log_{10}$

КОЕ/мл в группах II, III и IV составили 11, 12 и 12  $\log_{10}$  КОЕ/мл. соответственно, что достоверно превышало показатель контрольной группы (9 КОЕ/мл). На данном этапе не выявлено статистически значимых различий между группами, получавшими лечение ( $p_2=0,3$ ;  $p_3=0,246$ ;  $p_4=0,845$ ). К седьмым суткам эксперимента лишь в IV группе животных наблюдалось выраженное снижение микробной нагрузки до 7 КОЕ/мл, что оказалось достоверно ниже ( $p_1=0,008$ ) уровня контрольной группы (8,55 КОЕ/мл.). Во II группе животных этот показатель оставалась на уровне 9,2 КОЕ/мл., не имея достоверных отличий от контроля ( $p_1=0,133$ ). В III группе он снизился до 8,4 КОЕ/мл, также находясь в пределах статистической погрешности относительно контроля ( $p_1=0,393$ ). На 11-й день лечения в IV группе животных уровень микробной обсемененности снизилась до 3 КОЕ/мл., что носило достоверный характер относительно контроля ( $p_1=0,0001$ ), а в ряде наблюдений до полного прекращения роста микрофлоры.

Таким образом, наилучший лечебный эффект, выражающийся в максимальном подавлении роста микробной флоры, достигался именно в IV группе, где начиная с 12-х суток лечения в IV группе была достигнута полная стерильность патологического очага, что является абсолютным критерием выздоровления. При сопоставлении с группой контроля (7,55 КОЕ/ед.) установлено, что во всех опытных группах показатели были достоверно ниже ( $p_1=0,0001$ ), что подтверждает факт купирования инфекционного процесса. Однако анализ межгрупповых различий ( $p_2, p_3, p_4 = 0,0001$ ) показал, что степень санации в группах III и IV существенно превосходит таковую во II группе, при этом комплексная терапия (IV) демонстрирует 100% эффективность в сравнении с III группой животных.

Таким образом (Рисунок 26), анализ микробиологических показателей в динамике позволил установить, что все исследуемые схемы лечения способствуют регрессии инфекционного процесса к 14-м суткам. Однако наиболее быстрые темпы элиминации патогенной микрофлоры, с выходом на

полную стерильность полости гнойника к исходу эксперимента, зафиксированы в IV группе, где применялся разработанный нами способ ФДТ.

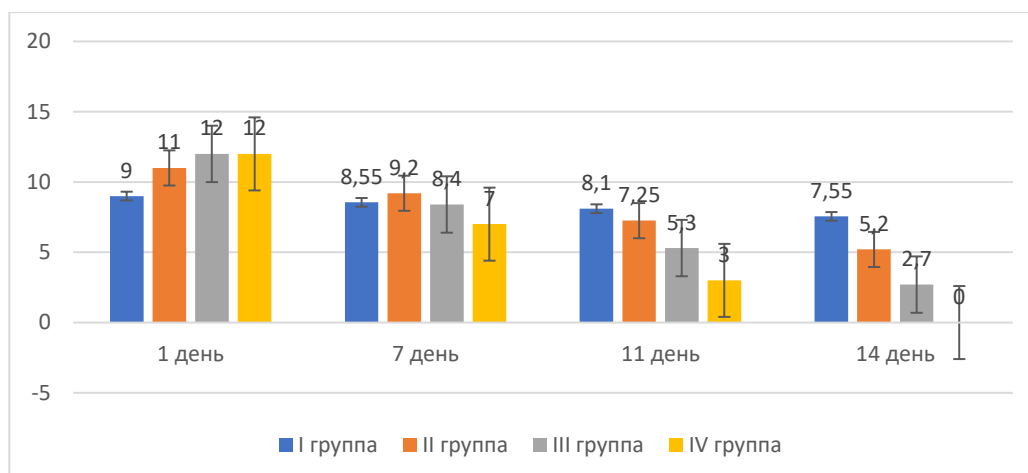


Рисунок 26 – Сравнение показателей микробиологической обсемененности ( $\log_{10}$  КОЕ/мл) в исследуемых группах животных в зависимости от варианта и сроков лечения

#### 4.5 Морфологическая характеристика динамики лечения абсцесса брюшной полости у экспериментальных животных

Морфологическая оценка лечения животных исследуемых групп безусловно является главной в определении результатов лечения. Объективной характеристикой завершенности лечения являются результаты гистологической верификации, полученные при исследовании АБП после выведения животных из эксперимента. Свидетельством завершенности облитерации полости абсцесса являлись клинические признаки завершенности процессов регенерации: при попытке введения через шприц в полость абсцесса фурацилина заполнения полости не отмечено (в связи с её отсутствием). Другим свидетельством облитерации полости была гранулирующая заживающая вторичным натяжением рана без отделяемого.

Проведенный комплексный морфологический анализ зоны гнойного воспаления у экспериментальных животных позволил выявить существенные различия в характере и скорости репаративных процессов, обусловленные применением различных лечебных подходов. У животных группы контроля

зарегистрировано классическое течение гнойно-некротического процесса суток операции и проведенного двухнедельного лечения.

Гистологическая картина характеризовалась наличием сформированной абсцидирующей полости, (Рисунок 27) заполненной детритом, фибрином и скоплениями нейтрофильных лейкоцитов. Отмечалось формирование плотной пиогенной капсулы. Следует отметить, что данные признаки законченной облитерации полости у животных первой группы появились лишь к 30-м суткам лечения.

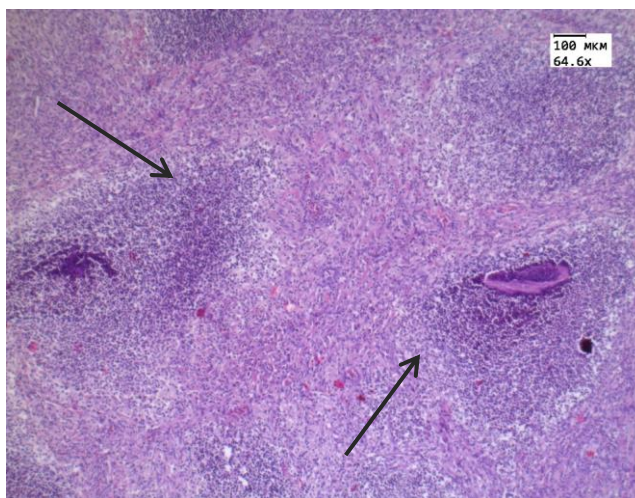


Рисунок 27 – Колонии микроорганизмов с гнойным расплавлением ткани и формированием абсцесса у крыс 1-й группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 64,6

Во второй группе животных морфологическая картина законченной облитерации полости также зафиксирована так же, как и в первой группе, лишь к 30-м суткам лечения. Отмечено значительное утолщение фиброзной капсулы, ограничивающей очаг воспаления. Зона альтерации носила менее распространенный характер по сравнению с контролем. Уменьшение диффузной лейкоцитарной инфильтрации и появление очагов скопления макрофагов и фибробластов указывает на переход воспалительной реакции в продуктивную стадию и начало организации патологического очага. Картина гистологического исследования области АБП после выведения животных из эксперимента представлена на рисунке (Рисунок 28).

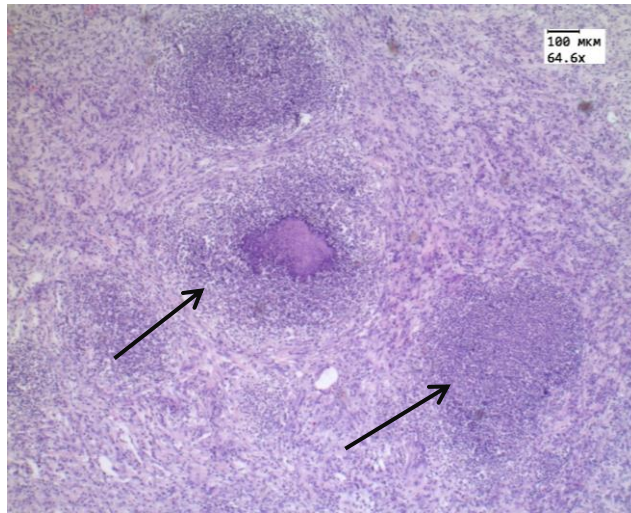


Рисунок 28 – Колонии микроорганизмов с гнойным расплавлением ткани и формированием абсцесса у крыс 2-й группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 64,6

В третьей группе животных наблюдалась отчетливая положительная динамика репаративных процессов с облитерацией полости абсцесса лишь к 21-м суткам, после двухнедельного применения НИЛИ и наночастиц металлов. Гистологическое исследование зоны АБП к этому времени после выведения животных из эксперимента выявило снижение объемов некротического содержимого и фибрина в полости деструкции.

Вокруг сформированной капсулы, несмотря на наличие зоны соединительной ткани, отмечалось структурирование регенерата. Четко визуализировалась зреющая грануляционная ткань с переходом в рыхлую, а затем и в плотную соединительную ткань, что свидетельствует о замещении дефекта с выраженной краевой эпителизацией и фиброплазией (Рисунок 29).

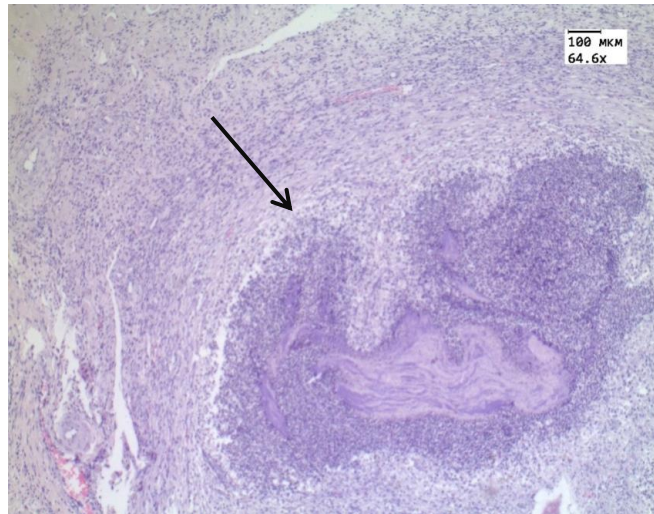


Рисунок 29 – Формирование вокруг абсцесса волокон соединительной ткани в 3-й группе животных. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 64,6

У животных четвертой группы зарегистрированы наиболее выраженные морфологические изменения, свидетельствующие о полном завершении репарации уже к 14-м суткам применения ЛФПТ. После выведения животных из эксперимента на 15-е сутки лечения гистологическое заключение было следующим: во всех исследованиях имеется отсутствие визуализируемой полости гнойника: дефект был полностью обтурирован и замещен новообразованной соединительной тканью. В прилежащих тканях отмечалась обширная пролиферация клеточных элементов, при этом инфильтративные проявления (комплексы лейкоцитов, зоны некроза) практически отсутствовали. Наличие единичных коллагеновых волокон в окружении фибробластов и тучных клеток указывает на финальные этапы формирования рубца и высокую биологическую активность стромальных элементов (Рисунок 30).

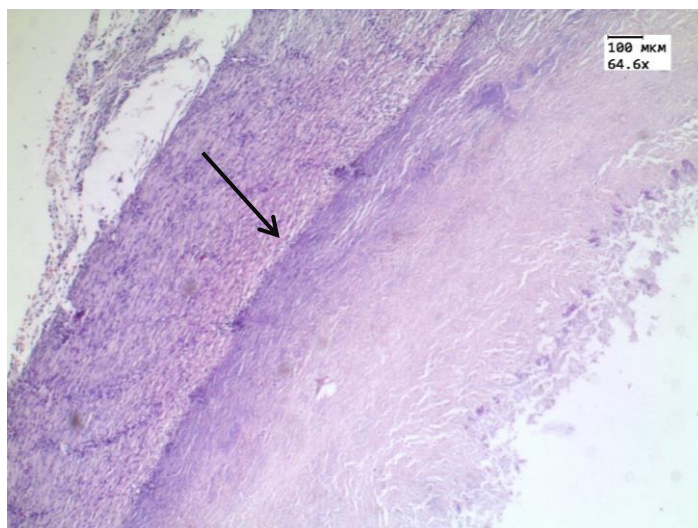


Рисунок 30 – Формирование вокруг абсцесса волокон соединительной ткани в 4-й группе животных. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 64,6

Таким образом, морфологический анализ результатов лечения доказал, что использование сочетанной методики, включающей местное применение фотосенсибилизирующей композиции (0,24% интралипид с наноконплексом Cu+Fe+Zn и 0,0001% метиленового синего) в комбинации с предварительным нанесением оптического просветляющего агента и последующим воздействием лазерного излучения (808 нм), обеспечивает наиболее эффективную санацию гнойного очага. Данный подход способствует не только купированию острого воспаления и ограничению зоны деструкции, но и запуску сбалансированных механизмов фиброгенеза, что приводит к полной облитерации полости абсцесса и замещению её зрелой соединительной тканью в более ранние сроки по сравнению с другими группами.

**Резюме.** Подводя итог лечению АБП можно сделать следующее заключение. Комплексный анализ динамики клинического статуса всех групп животных в совокупности с данными микробиологического мониторинга и морфологической верификации подтвердил эффективность предлагаемых методов лечения и позволил дать интегральную оценку течению раневого процесса.

Зафиксирована положительная динамика интегрального показателя у животных третьей и четвертой групп, что коррелирует с более благоприятным клиническим течением патологического процесса. У животных данных групп

отмечалось более быстрое купирование симптомов системной воспалительной реакции, нормализация поведенческих реакций и раннее восстановление физиологической активности, что свидетельствует о снижении эндогенной интоксикации на фоне проводимой терапии. Таким образом, изолированное применение НИЛИ является недостаточно эффективным способом, сопоставимым с классическими методиками стандартной терапии. Применение НИЛИ в сочетании с наночастицами металлов имеет существенное преимущество при назначении его на послеоперационном этапе лечения АБП. Безусловным преимуществом в лечении животных был признан способ применения фототерапии (0,24% интралипид с наноконплексом Cu+Fe+Zn и 0,0001% метиленового синего) в комбинации с предварительным нанесением оптического просветляющего агента и последующим воздействием лазерного излучения (808 нм). Применение этого способа позволило уже к 14-м суткам лечения добиться полной облитерации полости и эпителизации раны, что на две недели опережает сроки лечения животных первой и второй групп.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное исследование проведено нами на базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского и основано на анализе 480 экспериментов, которые одобрены этическим комитетом СГМУ и выполнены на 80 белых крысах-самцах линии Wistar в строгом соответствии с принципами гуманности. Несмотря на наличие традиционных подходов, включающих хирургическую санацию и антибактериальную терапию, проблема резистентности микрофлоры и стимуляции регенераторных процессов при лечении АБП остается не решенной, что диктует необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных методов воздействия.

Нами разработанная оригинальная методика моделирования АБП, которая включала два этапа. На первом этапе под ультразвуковым контролем через мини-разрез передней брюшной стенки в правую подвздошную область вводили модифицированный катетер Фолея с последующим раздуванием баллона объемом 3,0 мл и формированием в последующем кистоподобной полости на пятые сутки эксперимента. На втором этапе эксперимента на пятые сутки через сформированный свищевой канал в полость гнойника инфицировали и к 10-м суткам эксперимента констатировали формирование классического АБП.

Комбинированное хирургическое лечение АБП предусматривало два этапа: хирургический и послеоперационный. После формирования АБП всем 80 животным выполнено идентичное хирургическое вмешательство: эвакуация гнойного содержимого, санация полости и установка резинового дренажа. В соответствии с характером двухнедельного послеоперационного лечения животные распределены на 4 группы (n=20): I группа (контрольная) – которым выполнена стандартная санация АБП и системная антибактериальная терапия. Животным второй группы – местное орошение 0,24% раствором интралипида с последующим воздействием НИЛИ; III группа — комбинированное лечение 0,24% раствором интралипида с наноконкомплексом Cu+Fe+Zn и последующим

воздействием НИЛИ; IV группа – животным проведена лазерная фотопросветляющая терапия (ЛФПТ): инфракрасное излучение светодиодный аппаратом «АФС» с длиной волны 808 нм и мощностью 100 мВт, а в качестве фотосенсибилизатора использовали 0,0001% раствор метиленового синего в 0,24% эмульсии интралипида.

Для увеличения глубины проникновения излучения применяли оптический просветляющий агент (ОПА) – смесь глицерина, ДМСО и воды. Ежедневная санация полости по указанным протоколам проводилась в течение 14 суток до полной облитерации. Клиническую оценку общего состояния животных на 1, 7, 11 и 14 сутки эксперимента изучали с использованием шкалы С. Б. Фадеева. Проводили: планиметрические исследования объема остаточной полости и инструментальную диагностику (УЗИ рентгеноконтрастное исследование) с оценкой диаметра полости и толщины стенки; Лабораторную диагностику с определением общих показателей крови (лейкоциты, СОЭ, гематокрит, эритроциты, тромбоциты); микробиологический анализ с количественным учетом колониеобразующих единиц ( $\log_{10}$  КОЕ/мл); гистологическое исследование биоптатов с окраской гематоксилином и эозином, и световой микроскопией. Таким образом, формирование фиброзной кисты с последующим её инфицированием, позволил в сжатые сроки (к 10-м суткам эксперимента) моделировать АБП, причем с низкой травматичностью, возможностью прецизионного контроля объема полости и динамического мониторинга ее параметров.

Комплексная клиническая оценка состояния животных на 10-е сутки эксперимента выявила у половины животных угнетение двигательной активности, снижение реакций на внешние раздражители и нарушение пищевого поведения, что подтверждает адекватную реакцию системного ответа организма на АБП. Данные инструментальных методов исследования (планиметрия, УЗИ и рентгеноконтрастное исследование) продемонстрировали сопоставимые результаты, объективно характеризующие параметры сформированного АБП :33,00 мм (медиана), и толщину стенки –  $1,23 \pm 0,11$  мм. Результаты лабораторных

и микробиологических исследований выявили достоверный лейкоцитоз ( $10,57 \pm 0,18 \times 10^3/\text{мкл}$ ;  $p < 0,001$  по сравнению с контролем), что является реакцией на формирование АБП.

Микробиологическое исследование содержимого абсцессов выявило высокий уровень бактериальной обсемененности (среднее значение  $10,56 \pm 1,70 \log_{10}$  КОЕ/мл), что обосновывает необходимость хирургического вскрытия гнойника и проведения эффективной специальной антибактериальной послеоперационной терапии. В ходе выполнения экспериментального исследования была проведена комплексная оценка эффективности различных схем комбинированного послеоперационного лечения моделированного АБП во всех группах животных.

Анализ клинических, инструментальных, лабораторных, микробиологических и морфологических данных позволил выявить существенные различия в динамике репаративных процессов и определить наиболее эффективные методики послеоперационного лечения. Применение интегральной балльной системы оценки функционального состояния животных показало, что в контрольной группе (I) и группе II (местное применение интралипида с НИЛИ) восстановление физиологических показателей происходило медленно, с сохранением признаков угнетения ЦНС и сниженной активности на протяжении всего периода наблюдения. В группе III отмечалось повышение реактивности животных лишь к 14-м суткам.

Наиболее выраженный и стабильный позитивный эффект зафиксирован в группе IV с применением ЛФПК : к 7-м суткам 75% животных достигли максимальной двигательной активности (3 балла), а к 14-м суткам 100% особей демонстрировали физиологическую норму по всем оцениваемым параметрам, что подтверждено высоким уровнем статистической значимости ( $p < 0,0001$  при сравнении с контролем).

По данным планиметрического и УЗ-исследований, динамика изменений толщины стенки абсцесса и диаметра полости объективно отражала скорость регенерации и процессов репарации. Так, в группе IV зарегистрировано

максимальное утолщение стенки (медиана 5,05 мм к 14-м суткам) что мы связываем со стимуляцией регенераторного ангиогенеза, обеспечивающего надежное отграничение очага и его быстрое замещение грануляционной тканью. В группе III также наблюдалась ускоренная регенерация по сравнению с контролем, однако полная облитерация не достигалась (остаточная полость 7 мм). В группах I и II динамика была минимальной, с сохранением полостей значительного объема к исходу эксперимента.

Результаты рентгеноконтрастного метода подтвердили данные УЗИ: в IV группе объем полости снизился с исходных 3,2 см<sup>3</sup> до полной облитерации к 14-м суткам, тогда как в контрольной группе сохранялся остаточный объем 2,55 см<sup>3</sup>.

Анализ динамики лейкоцитов, СОЭ, гематокрита, эритроцитов и тромбоцитов позволил оценить выраженность системного воспалительного ответа и эффективность его коррекции. Так, в группе IV зафиксировано наиболее быстрое купирование лейкоцитоза: медиана снизилась с  $20,4 \times 10^9/\text{л}$  на 1-е сутки до  $8,75 \times 10^9/\text{л}$  к 14-м суткам, что ниже показателей интактного контроля ( $p < 0,001$ ). Аналогичная тенденция отмечена для СОЭ: в IV группе показатель достиг физиологической нормы (0–1 мм/ч) к 14-м суткам, тогда как в контрольной группе сохранялся на уровне 7 мм/ч. Во всех группах регистрировалась тромбоцитопения, характерная для синдрома системной воспалительной реакции, при этом статистически значимых различий между III и IV группами по данному показателю не выявлено ( $p_4 > 0,05$ ).

Количественный анализ микробной обсемененности ( $\log_{10}$  КОЕ/мл) продемонстрировал, что все исследуемые схемы лечения способствуют регрессии инфекционного процесса, однако темпы элиминации возбудителя существенно различались. В группе IV к 11-м суткам медиана снизилась до 3 КОЕ/мл ( $p_1 = 0,0001$ ), а начиная с 12-х суток была достигнута полная стерильность патологического очага у всех животных. В группе III к 14-м суткам показатели также были достоверно ниже контроля, однако полной стерильности не наблюдалось. Во II группе микробная нагрузка к 14-м суткам не имела статистически значимых отличий от контроля ( $p_1 = 0,151$ ), что указывает на

достоверную эффективность применяемого метода. Проведенное в группах животных ультразвуковое и гистологическое исследование препаратов из зоны абсцесса на 15-е, 21-е и 30-е сутки лечения подтвердило полученные клинико-лабораторные данные. В контрольной группе сохранялась сформированная абсцедирующая полость с признаками вялотекущей регенерации. Во II группе отмечено утолщение фиброзной капсулы с переходом воспаления в продуктивную стадию. В III группе к 21-м суткам наблюдалось структурирование регенерата с формированием зреющей грануляционной ткани. В IV группе уже к 15-м суткам лечения зарегистрировано полное отсутствие визуализируемой полости гнойника, замещение дефекта новообразованной соединительной тканью, отсутствие перифокальных инфильтративных изменений, что свидетельствует о завершении облитерации полости в ранние сроки.

Проведенный комплексный анализ позволяет разделить исследуемые методы лечения по степени эффективности. Наименее результативным оказалось стандартное лечение (I группа) и местное применение НИЛИ (II группа), при которых к 14-м суткам сохранялись остаточная полость, умеренная микробная обсемененность и признаки системного воспаления. Комбинированное лечение с применением наночастиц, фотосенсибилизирующего состава и НИЛИ (III группа) обеспечило достоверное ускорение репаративных процессов, однако полного выздоровления к исходу эксперимента достигнуто не было. Наиболее эффективным признан метод, примененный в IV группе, включающий местное применение фотосенсибилизирующего состава (0,24% интралипид и сверхнизких доз 0,0001% метиленового синего) в комбинации с предварительным нанесением оптического просветляющего агента и последующим воздействием лазерного излучения (808 нм). Данный подход обеспечил наиболее быстрое купирование системного воспалительного ответа, полную санацию гнойного очага (стерильность к 12-м суткам), максимальную скорость облитерации полости (к 14-м суткам) и завершение репаративных процессов с формированием зрелой соединительной ткани, что подтверждено совокупностью клинических, лабораторных, микробиологических и морфологических данных.

Таким образом, в результате проведенного исследования, нами разработан рациональный алгоритм хирургической тактики и послеоперационной терапии при лечении абсцессов.

Нам представляется, что рациональным в контексте проведенного исследования было применение понятия «лазерная фотопросветляющая терапия» и аббревиатуры «ЛФПТ», так как эти понятия наиболее полно отражают три этапа послеоперационной лазерной фототерапии с применением фотопросветляющего агента. Патогенетическое обоснование эффективности применения ЛФПТ обусловлено рациональным сочетанием трех основополагающих составных частей терапии:

1) Применение оптического просветляющего агента направлено на снижение оптического рассеяния кожи и подлежащих тканей, увеличение глубины проникновения лазерного излучения к стенкам абсцесса, улучшение доступа света к фотосенсибилизатору (метиленовому синему), что повышает эффективность фотодинамической терапии.

2) Местное применение фотосенсибилизирующего состава (0,24% интралипида в сочетании с ультранизкими дозами (0,0001%) метиленового синего.

3) Воздействие инфракрасного лазерного излучения с длиной волны 808 нм., как основной этап лазерной фотопросветляющей терапии.

Применение данного алгоритма комбинированного хирургического лечения у животных IV группы позволило ускорить достижение стерильности полости и в сравнении с группой контроля и вдвое сократить сроки облитерации АБП. Полученные результаты позволяют рассматривать данный метод послеоперационного лечения АБП, как перспективное направление для дальнейшего изучения и возможного внедрения в клиническую практику лечения ограниченных форм абдоминальной хирургической инфекции.

## ВЫВОДЫ

1. В эксперименте на лабораторных животных при использовании катетера с баллоном и последующим инфицированием созданной кистоподобной полости чистой культурой клинического штамма *Staphylococcus aureus*, создана модель классического абсцесса брюшной полости (АБП).

2. Проанализированы и определены клинические, ультразвуковые, рентгенологические, микробиологические и лабораторные параметры сформированного абсцесса брюшной полости, оценивающие динамику изменений объема полости, толщину стенки и степень микробиологической обсемененности гнойника в зависимости от характера двухнедельного послеоперационного лечения во всех группах животных.

3. При оценке эффективности применения НИЛИ у животных второй группы установлено, что изолированное облучение малоэффективно, а облитерация полости абсцесса достигнута лишь к 30-м суткам эксперимента, что сопоставимо с классической терапией животных группы контроля.

4. Применение при лечении животных третьей группы НИЛИ в сочетании с наночастицами меди, железа и цинка в 0,24%-ом растворе интралипида позволило за счет бактерицидного эффекта терапии достигнуть облитерации полости абсцесса к 21-м суткам эксперимента.

5. Лучшие результаты получены при хирургическом лечении животных четвертой группы, где проведение лазерной фотопросветляющей терапии привело к obturации полости абсцесса и заживлению раны вторичным натяжением уже к 14-м суткам послеоперационного лечения, что в два раза сократило сроки лечения АБП.

6. На основании предложенной нами тактики лечения животных четвертой группы разработан рациональный алгоритм применения лазерной фотопросветляющей терапии, основанный на синергизме действия лазерного инфракрасного воздействия, новых фотосенсибилизаторов и оптического просветляющего агента.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная и апробированная в эксперименте модель абсцесса брюшной полости пригодна для проведения научных исследований, направленных на дальнейшие поиски эффективных методов лечения хирургической инфекции.

2. Комбинированное хирургическое лечение абсцесса брюшной полости с проведением в послеоперационном периоде местного низкоинтенсивного облучения наночастиц металлов обладает эффективным антимикробным и регенеративным эффектом, превышающим результаты стандартной антибактериальной терапии.

3. Разработанный в эксперименте алгоритм лазерной фотопросветляющей терапии, показав высокую эффективность в лечении гнойников живота, может быть рекомендован для апробирования в клинической практике при лечении абсцессов брюшной полости

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**АБП** – абсцесс брюшной полости

**АФС** – аппарат фототерапевтический светодиодный

**АХИ** – абдоминальная хирургическая инфекция

**ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения

**ДМСО** – диметилсульфоксид

**ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт

**ИБП** – интегральный балльный показатель (общего состояния)

**ИК** – инфракрасный (диапазон)

**КОЕ** – колониеобразующая единица

**КТ** – компьютерная томография

**ЛФПТ** – **лазерная фотопросветляющая терапия (оригинальный метод автора)**

**МОП** – местный отграниченный перитонит

**МС** – метиленовый синий

**НГХ** – натрия гипохлорит

**НИЛИ** – низкоинтенсивное лазерное излучение

**ОПА** – оптический просветляющий агент

**ППМ** – плотность потока мощности

**ПЭГ** – полиэтиленгликоль

**СОЭ** – скорость оседания эритроцитов

**УЗИ** – ультразвуковое исследование

**ФДТ** – фотодинамическая терапия

**СТ-РД** – компьютерная томография с чрескожным дренированием (от англ. Computed Tomography-guided Percutaneous Drainage)

**Ig** – иммуноглобулин

**IL** – интерлейкин (например, IL-6, IL-1 $\beta$ )

**LED** – светоизлучающий диод (от англ. Light-Emitting Diode)

**MRSA** – метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (от англ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

**log<sub>10</sub> КОЕ/мл** – десятичный логарифм числа колониобразующих единиц в 1 миллилитре

**Me** – медиана

**Q1–Q3** – межквартильный интервал (от 1-го до 3-го квартиля)

**p** – уровень статистической значимости

**χ<sup>2</sup>** – критерий хи-квадрат

**<0,001** – менее 0,001 (высокая степень статистической значимости)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев, А.К. Эффективность антисептиков и значение микрофлоры в процессе раневого заживления / А. К. Абаев, Н.Р. Прокопчук, А. А. Адарченко // Детская хирургия. – 2008. – № 1. – С. 25–29.
2. Азнабаева, Л.М. Модификация антибиотикорезистентности в условиях микробного симбиоза / Л. М. Азнабаева, Б.Я. Усвяцов, О. В. Бухарин // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т. 55, № 5–6. – С. 14–17.
3. Актуальные проблемы перитонита в современных условиях / С. Н. Стяжкина, А. А. Акимов, Е. С. Овчинникова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 99. – DOI: 10.17513/spno.27918.
4. Алексеева, Н. Т. Аналитическая морфология репаративной регенерации в коже под действием различных региональных факторов / Н. Т. Алексеева, Д. Б. Никитюк, С. В. Клочкова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 26–37.
5. Алипов, В. В. Экспериментальное обоснование комбинированного лечения моделированного абсцесса брюшной полости / В. В. Алипов, А. Г. Мусаелян, А. И. Алипов. — Текст: непосредственный // Материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 80-летию со дня рождения профессора А. К. Косоурова: сборник научных трудов. – Воронеж, 2021. – С. 28–30.
6. Антибактериальная активность наночастиц меди, железа, цинка и низкоинтенсивного лазерного излучения при отдельном и совместном применении / В. В. Алипов, О. Г. Шаповал, А. Г. Мусаелян [и др.] // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю. А. Овчинникова. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 58–64.
7. Антибактериальное действие наночастиц железа и меди на клинические штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Mycobacterium tuberculosis* / И. В. Бабушкина, Ю. С. Дудакова, В. Б. Бородулин, Н. Е. Казимирова, Н. А. Иванова // Нанотехника. – 2009. – № 3 (19). – С. 69–71.

8. Антибактериальная фотодинамическая терапия гнойных ран мягких тканей / А. А. Раджабов, В. А. Дербенев, Г. И. Исмаилов, А. Л. Спокойный // Лазерная медицина. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 46–49.
9. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий / И. В. Чеботарь, А. Н. Маянский, Е. Д. Кончакова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 51–58.
10. Аршанский, М. В. Фотолазерная терапия – как средство повышения работоспособности в условиях кислородного голодания / М. В. Аршанский, А. Р. Евстигнеев, Т. М. Брук. — Текст: непосредственный // Материалы сорок седьмых научных чтений памяти К. Э. Циолковского. — Калуга, 2012. — С. 206–207.
11. Бабушкина, И. В. Влияние наночастиц металлов на регенерацию экспериментальных ран / И. В. Бабушкина // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 217–221.
12. Бабушкина, И. В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран / И. В. Бабушкина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 530–533.
13. Барсуков, К. Н. Абсцессы брюшной полости как причина послеоперационного перитонита / К. Н. Барсуков, Г. П. Рычагов // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 4. – С. 71–76.
14. Белобородов, В. Б. Современные принципы применения левофлоксацина в лечении инфекций кожи и мягких тканей / В. Б. Белобородов // Хирургия. Consilium medicum. – 2009. – № 1. – С. 38–42.
15. Бесчастнов, В. В. Антиоксидантная активность пиримидиновых производных при местном лечении гнойных ран мягких тканей (в эксперименте) / В. В. Бесчастнов // Биомедицинские исследования. – 2011. – № 3. – С. 21–26.
16. Блатун, Л. А. Местная антибактериальная терапия хирургических инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях: слагаемые успеха / Л. А. Блатун // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. – 2014. – Т. 1, № 4. – С. 39–40.

17. Бриль, Г. Е. Перспективы клинико-экспериментальных исследований биоэффектов низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) / Г. Е. Бриль // Лазерная медицина. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 63.
18. Васильева, А. А. Ультразвуковая диагностика абсцессов печени и подпеченочного пространства / А. А. Васильева, Н. Б. Емельянова, И. В. Хайдукова // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2017. – № 37. – С. 18–21.
19. Васильева, М. А. Возможности УЗИ и КТ в диагностике отграниченного перитонита при перфорации мочеточника / М. А. Васильева, Е. А. Егорова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2011. – № 2. – С. 55–58.
20. Васильева, М. А. Клинико-лучевая диагностика изменений при псевдовоспалительных формах рака толстой кишки, осложненных микроперфорацией / М. А. Васильева, Е. А. Егорова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – Т. 6, № 120. – С. 33–37.
21. Васильева, М. А. Клинико-лучевая диагностика отграниченного перитонита, осложнившего перфорацию двенадцатиперстной кишки / М. А. Васильева, Е. А. Егорова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2011. – № 3. – С. 41–44.
22. Васильева, М. А. Роль ультразвукового метода исследования в диагностике отграниченного послеоперационного перитонита у пациентов с патологией толстой кишки / М. А. Васильева, А. О. Пензина // Медицинский альманах. – 2013. – Т. 5, № 28. – С. 120–122.
23. Влияние водорастворимых полимеров на активность фотодитазина при фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей в эксперименте / А. Б. Соловьева, А. Л. Спокойный, Т. Г. Руденко [и др.] // Клиническая практика. – 2016. – № 2 (26). – С. 45–49.
24. Влияние наночастиц цинка на бактериальные клетки / И. В. Бабушкина, Е. Г. Чеботарева, М. Эльбубу [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – № 3. – С. 54–59.
25. Влияние наночастиц меди – компонентов твердых частиц дымовых уносов тепловых электростанций на бактериальные клетки / О. А. Богословская, Л. А.

- Володина, И. О. Лейпунский [и др.] // Известия АН. Энергетика. – 2010. – № 2. – С. 105–112.
26. Влияние фотодинамической терапии на динамику раневого процесса у пациентов с гнойными заболеваниями пальцев и кисти / Ю. Л. Чепурная, Г. Г. Мелконян, Н. Т. Гульмурадова, А. А. Сорокин // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 4–17. – DOI: 10.24931/2413–9432-2021-10-2-4-17.
27. Влияние штаммовых различий на устойчивость *Staphylococcus aureus* к фотодинамическому воздействию с использованием мезо-замещенных катионных порфиринов / Е. С. Тучина, М. В. Корченова, А. А. Закоян, В. В. Тучин // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. – 2024. – Т. 24, вып. 3. – С. 216–227.
28. Володина, Л. А. К механизму токсического действия наночастиц меди на бактерии *Escherichia coli* / Л. А. Володина, И. П. Ольховская // Биофизика. – 2009. – № 6. – С. 1060–1065.
29. Воздушно-плазменные потоки в режиме коагуляции, NO-терапии в комплексном лечении длительно незаживающих и хронических ран (язв) нижних конечностей / О. Э. Луцевич, О. Б. Тамразова, И. Ю. Кулешов [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2011. – № 2 (18). – С. 9–13.
30. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в обосновании выбора хирургической тактики лечения перитонита у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции / А. А. Гаус, Н. В. Климова, В. В. Дарвин, О. А. Зинченко // Вестник СурГУ. Медицина. – 2016. – Т. 4, № 30. – С. 17–22.
31. Вопросы диагностики и лечебной тактики при гнойно-септических осложнениях ВИЧ-инфекции / В. М. Тимербулатов, Ш. В. Тимербулатов, В. М. Сибаев, М. В. Тимербулатов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 5 (71). – С. 131–138.
32. Гладкова, Е. В. Возможности использования хитозана и наночастиц металлов в регенерации экспериментальной раны / Е. В. Гладкова, И. В. Бабушкина, С. В. Белова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7. – С. 47–49.

33. Глухов, А. А. Клинико-морфологическое обоснование применения гидропрессивной санации и поляризованного облучения при лечении ран мягких тканей в эксперименте / А. А. Глухов, Н. Т. Алексеева, А. В. Лобцов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 133–145.
34. Глухов, А. А. Опыт применения программного дренирования у больных с флегмонами и абсцессами мягких тканей / А. А. Глухов, В. А. Сергеев, В. М. Иванов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 11–15.
35. Глухов, А. А. Применение малоинвазивной эндоскопической санации в комплексном лечении больных с абсцессами и флегмонами мягких тканей / А. А. Глухов, В. В. Новомлинский, В. М. Иванов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 136–143.
36. Глущенко, Н. Н. Токсичность наночастиц цинка и его биологические свойства / Н. Н. Глущенко, А. В. Скальный // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2010. – № 3 (21). – С. 118–121.
37. Гнойно-септические осложнения в хирургии / С. Н. Стяжкина, А. А. Башкиров, А. Г. Гимранова, Р. Х. Мустафина // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – Т. 10, № 5. – С. 82–86.
38. Гостищев, В. К. Клиническая оперативная гнойная хирургия: руководство для врачей / В. К. Гостищев. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 123 с. — Текст: непосредственный.
39. Гостищев, В. К. Стрептококковая инфекция в хирургии / В. К. Гостищев, К. В. Липатов, Е. А. Комарова // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2015. – № 12. – С. 14–17.
40. Губанова, А. А. Лечение послеоперационных поддиафрагмальных абсцессов / А. А. Губанова. — Текст: непосредственный // Бюллетень медицинских интернет-конференций: материалы конференции. — 2015. — Т. 5, № 5. — С. 850.
41. Гульмурадова, Н. Т. Применение лазерных технологий в лечении острого деструктивного панкреатита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17 / Гульмурадова Наргис Ташпулатовна. — Москва, 2011. — 24 с.

42. Джураев, М. Ф. Прогнозирование и улучшение результатов лечения послеоперационных абсцессов брюшной полости (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Джураев Муродали Файзалиевич. — Душанбе, 2024. — 180 с.
43. Дифференцированный подход к лечению аппендикулярного перитонита у детей / О. В. Карасева, А. В. Брянцева, О. Д. Граников [и др.] // Медицинский алфавит. — 2014. — Т. 1, № 5. — С. 51–55.
44. Добрейкин, Е. А. Экспериментальное обоснование сочетанного применения наночастиц меди и низкоинтенсивного лазерного излучения при хирургическом лечении инфицированных ожоговых ран кожи: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Добрейкин Евгений Алексеевич. — Воронеж, 2015. — 120 с.
45. Дудакова, Ю. С. Изменение биохимических показателей сыворотки крови у лабораторных животных при введении наночастиц металлов per os: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Дудакова Юлия Сергеевна. — Ростов-на-Дону, 2012. — 24 с.
46. Егорова, Е. А. Магнитно-резонансная диагностика отграниченного перитонита гепатопанкреатодуоденальной области / Е. А. Егорова, М. А. Васильева, Д. С. Калимуллина // Медицинская визуализация. — 2013. — № 1. — С. 130–132.
47. Елисеенко, В. И. Морфологическая оценка фотодинамической терапии гнойных ран с фотосенсибилизатором комплексированным с амфифильными полимерами / В. И. Елисеенко, Е. Ф. Шин, А. А. Сорокатый // Госпитальная медицина: наука и практика. — 2019. — Т. 1, № 1. — С. 49–52.
48. Затолокин, В. Д. Влияние водных дисперсных оксидных наноструктур металлов на лечение гнойных ран / В. Д. Затолокин, А. С. Мошкин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2010. — Т. 3, № 1. — С. 44–52.
49. Значение грамположительных микроорганизмов в развитии хирургических инфекций кожи и мягких тканей / А. О. Жуков, А. Б. Земляной, Л. А. Блатун [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2009. — Т. 7, прил. 1. — С. 11–14.

50. Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение / П. М. Бычковский, А. А. Кладиев, С. О. Соломевич, С. Ю. Щеголев // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 37–46.
51. Иванков, М. П. Применение раневых покрытий с наноструктурным серебром в комплексном лечении гнойных ран: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.17 / Иванков Михаил Петрович. — Москва, 2014. — 120 с.
52. Изучение антибактериального действия наночастиц меди и железа на клинические штаммы *Staphylococcus aureus* / И. В. Бабушкина, В. Б. Бородулин, Г. В. Коршунов, Д. М. Пучиньян // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 11–14.
53. Изучение биологической активности некоторых комплексных соединений металлов / О. С. Лосицкая, С. В. Костров, Л. П. Лазурина [и др.] // Врач-аспирант. – 2010. – Вып. 3.1 (40). – С. 129–137.
54. Илларионов, В. Е. Теория и практика лазерной терапии: учебное руководство / В. Е. Илларионов. — Москва: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2010. — 149 с. — ISBN 978-5-397-00240-0. — Текст: непосредственный.
55. Инновационный подход к лечению гнойных абсцессов: антимикробная фотодинамическая терапия с использованием красного и инфракрасного излучения и оптического просветления биотканей / А. Г. Мусаелян, У. О. Грицай, А. М. Напшева [и др.]. — Текст: непосредственный // Невская фотоника-2025: сборник научных трудов Всероссийской научной конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2025. – С. 62.
56. Исследование мутагенного действия золотых наночастиц в микроядерном тесте / Д. С. Джумагазиева, Г. Н. Маслякова, Л. В. Сулейманова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 6. – С. 677–680.
57. Использование мелкодисперсных железосодержащих композитов в лечении и диагностике: достижения и проблемы / О. Г. Черкасова, Е. Ю. Шабалкина, Ю. А. Харитонов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 3. – С. 113–120.

58. Калимуллина, Д. С. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии в определении абсцессов околопеченочных пространств / Д. С. Калимуллина, Е. А. Егорова, М. А. Васильева // Медицинский альманах. – 2013. – Т. 5, № 28. – С. 102–105.
59. Калистратова, В. С. Экспериментальное исследование биокинетики наночастиц оксида цинка у крыс после однократного перорального введения с использованием технологии меченых атомов / В. С. Калистратова, П. Г. Нисимов, В. Ю. Соловьев // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2011. – № 2. – С. 5–10.
60. Кенжаев, А. М. Диагностика и лечение аппендикулярного инфильтрата и периаппендикулярного абсцесса / А. М. Кенжаев // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2013. – Т. 13, № 11. – С. 85–88.
61. Климушкин, А. В. Экспериментально-морфологическое обоснование применения деминерализованной костной губки для ликвидации остаточных полостей печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.25, 14.00.27 / Климушкин Алексей Викторович. — Оренбург, 2003. — 22 с.
62. Клинико-лабораторное изучение разных лекарственных форм баноцина при лечении раневой инфекции / Л. А. Блатун, А. О. Жуков, Ю. А. Амирасланов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2009. – № 9. – С. 59–65.
63. Козлов, В. И. Механизмы лазерной фотобиостимуляции / В. И. Козлов // Морфологические ведомости. – 2010. – № 4. – С. 7–14.
64. Кулешов, И. Ю. Лазерная фотохимическая терапия ран мягких тканей (гнойных, термических и огнестрельных): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.17 / Кулешов Игорь Юрьевич. — Москва, 2014. — 328 с.
65. Ларин, С. Л. Сравнительное изучение воздействия некоторых соединений цинка на активность культуры *Sacharomyces Cerevisiae* / С. Л. Ларин, Е. В. Будко, А. А. Хабаров // Естественные и математические науки в современном мире. – 2015. – № 11–12 (35). – С. 160–167.

66. Лебедев, М. С. Экспериментальное обоснование малоинвазивного комбинированного хирургического лечения абсцессов печени: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Лебедев Максим Сергеевич. — Саратов, 2015. — 173 с.
67. Лобцов, А. В. Применение поляризованного света и гидропрессивных технологий в комплексе лечения ран мягких тканей (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Лобцов Антон Валериевич. — Воронеж, 2010. — 119 с.
68. Луцевич, О. Э. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О. Э. Луцевич, О. Б. Тамразова, А. Ю. Шикунова // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 5. – С. 72–77.
69. Малков, И. С. Диагностика и лечение послеоперационных интраабдоминальных осложнений / И. С. Малков, А. П. Киршин, Э. К. Салахов // Практическая медицина. – 2010. – Т. 8, № 47. – С. 66–69.
70. Малоинвазивный доступ под ультразвуковой навигацией в хирургическом лечении внутрибрюшных и забрюшинных абсцессов / Ю. Ю. Солодов, М. С. Фуныгин, Н. С. Гусев, Н. С. Неженских // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2014. – № 28. – С. 67–73.
71. Мальцев, П. А. Монооксид азота в лечении абсцессов и флегмон мягких тканей челюстно-лицевой области: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Мальцев Павел Ардалионович. — Москва, 2010. — 17 с.
72. Мамонова, И. А. Действие наночастиц меди на клинические штаммы *Staphylococcus epidermidis* / И. А. Мамонова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 27–28.
73. Мамонова, И. А. Экспериментальное исследование антибактериального действия наночастиц никеля на клинические штаммы *Pseudomonas aeruginosa* / И. А. Мамонова, И. В. Бабушкина // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 174–178.
74. Махмадов, Ф. И. Современные аспекты инструментальной диагностики и лечения аппендикулярного абсцесса / Ф. И. Махмадов, К. М. Курбонов, Ф. Б. Гафуров // Вестник Авиценны. – 2016. – Т. 1, № 66. – С. 96–103.

75. Моделирование местного отграниченного перитонита в экспериментальной хирургии / А. Г. Мусаелян, А. И. Алипов, М. А. Полиданов, А. К. Саргсян. — Текст: непосредственный // Теоретические и практические аспекты современной медицины : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня основания медицинского вуза в Крыму, Симферополь, 15 апреля 2021 г. – Симферополь, 2021. – С. 545–546.
76. Моделирование местного отграниченного перитонита / В. В. Алипов, Г. А. Аванесян, А. Г. Мусаелян [и др.] // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2019. – № 1. – С. 211–212.
77. Моделирование местного отграниченного перитонита / В. В. Алипов, Г. А. Аванесян, А. Г. Мусаелян [и др.] // Морфология. – 2019. – Т. 155, № 2. – С. 15.
78. Морфологическая характеристика абсцесса брюшной полости в эксперименте / В. В. Алипов, А. Г. Мусаелян, А. А. Демицкий [и др.] // Морфология. – 2020. – Т. 157, № 2–3. – С. 15–16.
79. Москвин, С. В. Эффективность лазерной терапии / С. В. Москвин. — Т. 2. — (Серия «Эффективная лазерная терапия»). — Москва; Тверь: Триада, 2014. — 896 с. — ISBN 978-5-94789-636-7. — Текст: непосредственный.
80. Мохова, О. С. Применение аквакомплекса глицеросольвата титана и окситоцина в лечении ран мягких тканей (экспериментальное исследование) : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Мохова Олеся Сергеевна. — Воронеж, 2015. — 138 с.
81. Мохова, О. С. Современные методы лечения гнойных ран / О. С. Мохова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – Т. 2, № 4. – С. 15.
82. Местное медикаментозное лечение ран – новые отечественные технологии / Л. А. Блатун, А. О. Жуков, Р. П. Терехова [и др.] // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 11–14.
83. Миниинвазивные пункционно-дренирующие хирургические вмешательства под ультразвуковым контролем при жидкостных образованиях брюшной полости

- / Г. И. Охрименко, Н. Г. Головки, В. А. Грушка, Е. И. Гайдаржи // Патология. – 2013. – Т. 2, № 28. – С. 8–12.
84. Минилапаротомный доступ под интраоперационной ультразвуковой навигацией. Опыт внедрения и применения / Д. Б. Демин, Ю. Ю. Солодов, А. В. Лайков [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 67–71.
85. Наночастицы и нанотехнологии в медицине сегодня и завтра / Л. Ф. Абаева, В. И. Шумский, Е. Н. Петрицкая [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2010. – № 22. – С. 10–17.
86. Новые возможности лечения длительно незаживающих ран, трофических язв, пролежней, хронических гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей / Л. А. Блатун, А. О. Жуков, Р. П. Терехова [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2010. – Т. 4, № 40. – С. 31–39.
87. Нузов, Б. Г. Оптимизация репаративной регенерации тканей / Б. Г. Нузов, А. А. Стадников, О. Б. Нузова. — Москва: Медицина, 2012. — 199 с. — ISBN 978-5-225-10005-6. — Текст: непосредственный.
88. Омельченко, А. И. Биофункциональные наночастицы в лазерной медицине / А. И. Омельченко // Вестник Югорского государственного университета. – 2011. – Вып. 2 (21). – С. 40–50.
89. Оптимизация диагностики и тактики лечения послеоперационных абсцессов брюшной полости / Ф. Г. Назыров, А. В. Девятов, Д. Ш. Ходжиев [и др.] // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 3. – С. 48–54.
90. Ославский, А. И. Сорбционные средства и методы в комплексном лечении гнойных ран (обзор литературы) / А. И. Ославский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 3, № 55. – С. 30–37.
91. Параметры оценки эффективности антимикробной фотодинамической терапии у лабораторных животных / Е. С. Ефимова, М. А. Полиданов, М. В. Корченова, А. Г. Мусаелян [и др.]. — Текст: непосредственный // Невская фотоника 2023: Всероссийская научная конференция с международным участием. Сборник научных трудов. – Санкт-Петербург, 2023. – С. 272.

92. Патент № RU 215070 U1 Россий Федерация, МПК А61В 17/00 (2006.01). Устройство для мониторинга и лечения осложнений послеоперационного периода: № 2021134443: заявл. 24.11.2021: опубл. 28.11.2022 / Алипов В. В., Капралов С. В., Рыхлов А. С. [и др.] // Patents.Google : официальный сайт. — URL:<https://patents.google.com/patent/RU215070U1/ru>
93. Патент № RU 2714949 C2 Российская Федерация, МПК А61В 17/00 (2006.01). Способ моделирования местного отграниченного перитонита у крыс: № 2018125571: заявл. 11.07.2018: опубл. 21.02.2020 / Алипов В. В., Лойко В. С., Мусаелян А. Г. [и др.] // Patents.Google : официальный сайт. — URL: <https://patents.google.com/patent/RU2714949C2/ru>
94. Патент № RU 2834555 C1 Российская Федерация, МПК А61N 5/06 (2006.01). Способ фотодинамического воздействия при лечении местного отграниченного перитонита в эксперименте: № 2023132949: заявл. 13.09.2023: опубл. 11.02.2025 / Алипов В. В., Мусаелян А. Г., Капралов С. В. [и др.] // Patents.Google : официальный сайт. — URL: <https://patents.google.com/patent/RU2834555C1/ru>
95. Патент № RU 2822708 C1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00 (2006.01). Способ комбинированного лечения местного отграниченного перитонита в эксперименте: № 2023127755: заявл. 27.10.2023: опубл. 11.07.2024 / Алипов В. В., Мусаелян А. Г., Полиданов М. А. [и др.] // Patents.Google: официальный сайт. — URL: <https://patents.google.com/patent/RU2822708C1/ru>
96. Патент № RU 2819366 C1 Российская Федерация, МПК А61N 5/06 (2006.01). Способ оценки эффективности фотодинамической терапии гнойных абсцессов: № 2023115100: заявл. 08.06.2023: опубл. 17.05.2024 / Тучина Е. С., Каневский М. В., Мусаелян А. Г. [и др.] // Patents.Google: официальный сайт. — URL: <https://patents.google.com/patent/RU2819366C1/ru>
97. Патент № RU 2284825 C1 Российская Федерация, МПК А61К 33/00, А61Р 31/00. Способ лечения абсцессов, флегмон мягких тканей: № 2005119710/14: заявл. 23.06.2005: опубл. 10.10.2006, Бюл. № 28 / Петросян Н. Э., Оноприев В. И.,

Беляков Н. А., Неделько Н. А., Петросян Э. А. // Patents.Google: официальный сайт. — URL: <https://patents.google.com/patent/RU2284825C1/ru>

98. Патент № RU 2567602 C1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ моделирования отграниченного перитонита у лабораторных нелинейных мышей: № 2014135314/14: заявл. 27.08.2014: опубл. 10.11.2015, Бюл. № 31 / Акулова А. П. // Patents.Google: официальный сайт. — URL: <https://patents.google.com/patent/RU2567602C1/ru>

99. Патент № RU 2338265 C1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ моделирования острого перитонита: № 2007119763/14: заявл. 28.05.2007: опубл. 10.11.2008, Бюл. № 31 / Блинков Ю. Ю., Липатов В. А., Скориков Д. В. [и др.] // Patents.Google: официальный сайт. — URL: <https://patents.google.com/patent/RU2338265C1/ru>

100. Патент № RU 2151427 C1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28, A61M 25/01. Способ моделирования острого перитонита: № 98102558/14: заявл. 16.02.1998: опубл. 20.06.2000 / Глухов А. А., Банин И. Н. // Patents.Google: официальный сайт. — URL: <https://patents.google.com/patent/RU2151427C1/ru>

101. Первый опыт использования миниинвазивных пункционно-дренирующих хирургических вмешательств по поводу жидкостных образований брюшной полости / Г. И. Охрименко, А. В. Клименко, Е. И. Гайдаржи [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – Т. 4, № 73. – С. 115–118.

102. Петров, С. В. Общая хирургия: учебник / С. В. Петров. — 3-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 768 с. — ISBN 978-5-9704-1572-6. — Текст: непосредственный.

103. Поддиафрагмальные абсцессы: сегодня и завтра / А. Г. Бутырский, С. А. Шерендак, С. С. Хилько [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 371–376.

104. Применение лазерной некрсеквестрэктомии в лечении глубоких форм панариция / Ю. Л. Чепурная, Г. Г. Мелконян, Н. Т. Гульмурадова [и др.] // Московский Хирургический Журнал. – 2019. – № 4. – С. 5–11.

105. Применение фототерапии в комплексном лечении экспериментальных гнойных ран / В. А. Гинюк, Г. П. Рычагов, Т. А. Летковская [и др.] // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 1. – С. 8–15.
106. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени / Ф. Ф. Лосев, Е. К. Кречина, Е. В. Иванова [и др.] // Стоматология. – 2023. – Т. 102, № 2. – С. 111–115.
107. Применение фотодинамической терапии в лечении гнойных ран (обзор литературы) / А. Р. Каярлиев, Р. Д. Кучев, Д. А. Рудаков [и др.] // ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. – 2025. – № 3. – С. 109–116. – DOI: 10.24412/1819–1495-2025-3-109-116.
108. Применение фотодинамической терапии при хирургическом лечении моделированного абсцесса брюшной полости / А. Г. Мусаелян, В. В. Алипов, У. О. Грицай [и др.]. — Текст: непосредственный // Волжские берега: современные технологии в медицине, биологии и ветеринарии: сборник материалов I Международного научно-практического форума. – Саратов, 2024. – С. 61–62.
109. Применение фотодинамического воздействия при гнойных абсцессах в хирургическом эксперименте / В. В. Алипов, Е. С. Тучина, А. Г. Мусаелян [и др.] // Forcipe. – 2023. – Т. 6, № S3. – С. 6–8.
110. Прогнозирование течения хирургических инфекций у больных пожилого и старческого возраста / Б. С. Брискин, Н. Н. Хачатрян, З. И. Савченко, Г. Э. Петере // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2007. – № 6. – С. 40–46.
111. Противоопухолевое действие наночастиц металлов (экспериментальное исследование) / Ю. С. Сидоренко, Е. Ю. Златник, Л. В. Передреева, В. Б. Бородулин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2009. – Т. 11, № 5(2). – С. 482–485.
112. Радилов, А. С. Особенности проявления токсичности наночастиц / А. С. Радилов, С. А. Дулов, А. В. Глушкова // Гигиена и санитария. – 2011. – № 2. – С. 81–86.

113. Ранозаживляющие свойства наночастиц меди в зависимости от их физико-химических характеристик / А. А. Рахметова, Т. П. Алексеева, О. А. Богословская [и др.] // Российские нанотехнологии. – 2010. – Т. 5, № 3–4. – С. 102–107.
114. Рахметова, А. А. Изучение биологической активности наночастиц меди, различающихся по дисперсности и фазовому составу: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.04.02 / Рахметова Алла Александровна. — Москва, 2011. — 24 с.
115. Регенерация кожи: актуальные методы воздействия / Н. Т. Алексеева, С. В. Ключкова, Д. Б. Никитюк, А. А. Глухов. — Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2015. — 300 с. — ISBN 978-5-4446-0717-6. — Текст: непосредственный.
116. Результаты лечения инфекции в области хирургического вмешательства методом фотодинамической терапии / Г. М. Исмаилов, Е. К. Словоходов, В. И. Ярема [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 28–36. – DOI: 10.17116/endoskop201622328-36.
117. Сагдиев, Р. Д. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении гнойных ран / Р. Д. Сагдиев, С. Р. Туйсин // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 7. – С. 102–104.
118. Сизова, Е. А. Минеральный состав и морфофункциональные аспекты реорганизации печени при энтеральном способе введения наночастиц меди типа CU10X / Е. А. Сизова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2010. – № 6 (112). – С. 92–94.
119. Современные проблемы моделирования и лечения абсцессов мягких тканей / В. В. Алипов, Г. А. Аванесян, А. Г. Мусаелян, А. И. Алипов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 5. – С. 81–86.
120. Состояние местного иммунитета при флегмонах челюстно-лицевой области и шеи на фоне локальной фотодинамической терапии / Л. А. Черняк, П. В. Гарелик, М. В. Горецкая, В. М. Шейбак // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 56–64.

121. Спокойный, А. Л. Оптимизация фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Спокойный Александр Леонидович. — Москва, 2017. — 24 с.
122. Сравнительная оценка и клиническая эффективность различных способов санации внутрибрюшных абсцессов / В. Н. Демьянова, И. В. Суздальцев, Ю. Ю. Пыхтин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2016. — Т. 11, № 1. — С. 87–89.
123. Сравнение эффективности светодиодного фиолетового (405 нм) и синего (428 нм) излучения при антимикробном фотодинамическом воздействии *in vivo* / А. А. Аванесян, Т. В. Шарабарина, У. О. Грицай [и др.]. — Текст: непосредственный // Невская фотоника-2025: сборник научных трудов Всероссийской научной конференции с международным участием. — Санкт-Петербург, 2025. — С. 236.
124. Сравнительное исследование действия лазерного и светодиодного излучения на заживление ран и функциональную активность клеток раневого экссудата / Г. И. Клебанов, Н. Ю. Шураева, Т. В. Чичук [и др.] // Биофизика. — 2005. — Т. 50, № 6. — С. 1137–1144.
125. Странадко, Е. Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России / Е. Ф. Странадко // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. — 2015. — Т. 4, № 1. — С. 3–10.
126. Стелланин-ПЭГ мазь 3%: сравнительная антимикробная активность в отношении возбудителей хирургической инфекции / Л. А. Блатун, Р. П. Терехова, Б. В. Страдомский [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2008. — Т. 53, № 11–12. — С. 16–18.
127. Способ гнойного абсцесса брюшной полости в хирургическом эксперименте / А. Г. Мусаелян, А. А. Асташов, А. Тахмезов, А. И. Алипов. — Текст: непосредственный // Санкт-Петербургские научные чтения-2019: тезисы VIII международного молодежного медицинского конгресса. — Санкт-Петербург, 2019. — С. 483.

128. Способ комбинированного хирургического лечения моделированных гнойных абсцессов мягких тканей / В. В. Алипов, Г. А. Аванесян, А. Г. Мусаелян [и др.] // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2019. – № 1. – С. 210–211.
129. Способ фотодинамического воздействия при хирургическом лечении местного отграниченного перитонита в эксперименте / А. Г. Мусаелян, В. В. Алипов, Е. С. Тучина [и др.] // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2025. – Т. 9, № 2–2. – С. 77–86.
130. Способ лечения моделированного абсцесса брюшной полости / А. Г. Мусаелян, В. В. Алипов, Д. И. Акбулатова [и др.]. — Текст: непосредственный // Анатомия в XXI веке – традиция и современность : материалы Всероссийской научной конференции, посвящённой 120-летию профессора М. Г. Привеса и 125-летию кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. – Воронеж, 2024. – С. 165–168.
131. Способ моделирования и лечения абсцесса брюшной полости в хирургическом эксперименте / В. В. Алипов, А. С. Рыхлов, А. Г. Мусаелян [и др.] // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2023. – Т. 7, № 2. – С. 5–12.
132. Технологии оптического биоимиджинга в визуализации гастроинтестинальных неоплазий / В. А. Дуванский, М. В. Князев, В. Л. Осин, Г. П. Краев // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 103–104.
133. Толстых, П. И. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизатором хлоринового ряда / П. И. Толстых, В. А. Дербенев, И. Ю. Кулешов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 12. – С. 17–22.
134. Тучин, В. В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях / В. В. Тучин. — Москва: Физматлит, 2010. — 488 с. — Текст: непосредственный.
135. Устройство для эндоскопического мониторинга и послеоперационного лечения ранних осложнений в абдоминальной хирургии / В. В. Алипов, А. Г. Мусаелян, У. О. Грицай [и др.]. — Текст: непосредственный // Волжские берега:

современные технологии в медицине, биологии и ветеринарии: сборник материалов I Международного научно-практического форума. – Саратов, 2024. – С. 5–6.

136. Фармакокинетика эндолимфатически введенного меронема при экспериментальных гнойниках в брюшной полости / Б. М. Уртаев, В. В. Евдокимов, А. А. Акопян [и др.] // Вестник лимфологии. – 2013. – № 3. – С. 24.

137. Фотодинамическое воздействие светодиодного красного (660 нм) излучения при моделированном гнойном абсцессе у лабораторных животных / Е. С. Ефимова, М. А. Полиданов, В. В. Алипов [и др.]. — Текст: непосредственный // Биология – наука XXI века: сборник тезисов 26-й Пущинской школы-конференции молодых ученых с международным участием. – Пущино, 2023. – С. 218–219.

138. Фотодинамическая инактивация антибиотикорезистентной микрофлоры огнестрельных ран под флуоресцентным контролем / А. А. Ширяев, М. П. Иванков, Н. А. Калягина [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2025. – № 2. – С. 50–59.

139. Фотодинамическая терапия в лечении гнойных заболеваний кисти / Ю. Л. Чепурная, Г. Г. Мелконян, Н. Т. Гульмурадова [и др.] // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 13–19. – DOI: 10.24931/2413–9432-2020-9-1-13–20.

140. Фотодинамическая терапия при хирургическом лечении моделированного местного отграниченного перитонита / А. Г. Мусаелян, В. В. Алипов, Е. С. Тучина [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2025. – Т. 13, № S2 (50). – С. 232.

141. Хлебникова, А. Н. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии / А. Н. Хлебникова, Д. Д. Петрунин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 6. – С. 100–116.

142. Хрянин, А. А. Биоплёнки микроорганизмов: современные представления / А. А. Хрянин // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 5–6. – С. 70–77.

143. Чрескожные пункционные и дренирующие операции у пациентов с ранними послеоперационными абдоминальными осложнениями / А. М. Имамова,

- Д. М. Красильников, М. А. Бородин [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – Т. 6, № 107. – С. 41–45.
144. Шалимов, С. А. Руководство по экспериментальной хирургии / С. А. Шалимов, А. П. Радзиховский, Л. В. Кейсевич. — Москва: Медицина, 1989. — 272 с. — Текст: непосредственный.
145. Шин, Е. Ф. Экспериментальное обоснование лазерной фотодинамической терапии огнестрельных ран мягких тканей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Шин Евгений Федорович. — Москва, 2018. — 22 с.
146. Шин, Е. Ф. Фотодинамическая терапия экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей / Е. Ф. Шин, В. А. Дуванский, В. И. Елисеенко // Лазерная медицина. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 33–38.
147. Шульгина, Т. А. Изучение антимикробных свойств дисперсных систем на основе наночастиц серебра и меди и обоснование перспектив их использования: дис. ... канд. биол. наук: 03.02.03 / Шульгина Татьяна Андреевна. — Саратов, 2015. — 117 с.
148. Экспериментальное обоснование моделирования асептического и гнойного абсцессов брюшной полости / Г. А. Аванесян, Н. А. Магомедов, А. М. Магомедов, А. Г. Мусаелян [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 113–115.
149. Экспериментальное обоснование применения лазерных и нанотехнологий в хирургии и онкологии / В. В. Алипов, Г. Е. Бриль, Е. А. Добрейкин, А. И. Урусова. — Текст: непосредственный // Применение лазеров в медицине и биологии: материалы Международной научно-практической конференции (Ялта, 2013). – Ялта, 2013. – С. 115–116.
150. Экспериментальное обоснование способа моделирования местного отграниченного перитонита / В. В. Алипов, С. В. Капралов, А. Г. Мусаелян [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2023. – № 3. – С. 142–145.

151. Экспериментальное обоснование результатов комбинированного лечения абсцесса мягких тканей / В. В. Алипов, А. Н. Куликова, А. Г. Мусаелян [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 287–290.
152. Эндоскопическая лапаростомия для мониторинга и послеоперационного лечения ранних осложнений в абдоминальной хирургии / В. В. Алипов, У. О. Грицай, А. Г. Мусаелян [и др.]. — Текст: непосредственный // Анатомия в XXI веке – традиция и современность: материалы Всероссийской научной конференции... – Воронеж, 2024. – С. 16–18.
153. Эплан (мазь, раствор) – новый препарат для местного лечения инфекции кожи и мягких тканей в многопрофильном стационаре / Л. А. Блатун, В. А. Митиш, Р. П. Терехова [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костючёнка. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 13–21.
154. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for chronic wound infection in rats with diabetes / N. Guo, J. Chen, F. Kong [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2024. – Vol. 178. – P. 117132. – DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117132.
155. A case of drug-resistant staphylococcal para-aural abscess treated with photodynamic therapy in a West Highland White Terrier presenting with chronic otitis and craniomandibular osteopathy / E.E.A. Guidi, F.A. Brioschi, F. Poletto [et al.] // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2021. – Vol. 35. – P. 102424. – DOI: 10.1016/j.pdpdt.2021.102424.
156. A combination of preoperative or intraoperative MB-PDT and surgery in the treatment of giant cutaneous squamous cell carcinoma with infection / L. Xu, X. Li, C. Zhao [et al.] // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2021. – Vol. 36. – P. 102545. – DOI: 10.1016/j.pdpdt.2021.102545.
157. A polymer multicellular nanoengager for synergistic NIR-II photothermal immunotherapy / C. Xu, Y. Jiang, Y. Han [et al.] // Advanced Materials. – 2021. – Vol. 33, № 12. – P. e2008061. – DOI: 10.1002/adma.202008061.
158. Absorption and fluorescence spectra parameters of cationic porphyrins for photodynamic therapy of tumors / G.V. Gyulkhandanyan, A.A. Sargsyan, M.H. Paronyan [et al.] // Biological Journal of Armenia. – 2020. – Vol. 72, № 3. – P. 72–76.

159. Acidity-responsive polyoxometalate with inflammatory retention for NIR-II photothermal-enhanced chemodynamic antibacterial therapy / Y. Shi, J. Yin, Q. Peng [et al.] // *Biomaterials Science*. – 2020. – Vol. 8, № 21. – P. 6093–6099. – DOI: 10.1039/d0bm01165g.
160. Advances in single-component inorganic nanostructures for photoacoustic imaging guided photothermal therapy / H. Zhu, B. Li, C.Y. Chan [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2023. – Vol. 192, № 1. – P. 114644. – DOI: 10.1016/j.addr.2022.114644.
161. ALA-PDT exerts beneficial effects on chronic venous ulcers by inducing changes in inflammatory microenvironment, especially through increased TGF- $\beta$  release: a pilot clinical and translational study / V. Grandi, S. Bacci, A. Corsi [et al.] // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2018. – Vol. 21. – P. 252–256.
162. Alam, S. Antimicrobial photodynamic therapy (APDT), an approach to fight back against antibiotic resistance: A short review / S. Alam // *Stamford Journal of Microbiology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 30-37. – DOI: 10.3329/sjm.v13i1.70412.
163. An NIR-II-enhanced nanozyme to promote wound healing in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections / M. Du, X. He, D. Wang [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2024. – Vol. 179. – P. 300–312. – DOI: 10.1016/j.actbio.2024.03.014.
164. Antibacterial pathways in transition metal-based nanocomposites: a mechanistic overview / C. Mutalik, I.H. Lin, D.I. Krisnawati [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2022. – Vol. 17. – P. 6821–6842. – DOI: 10.2147/IJN.S392081.
165. Antibacterial photodynamic therapy with 808-nm laser and indocyanine green on abrasion wound models / N. Topaloglu, M. Guney, S. Yuksel [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. – 2015. – Vol. 20, № 2. – P. 028003.
166. Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections / Y. Liu, R. Qin, S.A.J. Zaat [et al.] // *Journal of Clinical and Translational Research*. – 2015. – Vol. 1, № 3. – P. 140–167.
167. Antibiotic-free nanotherapeutics: hypericin nanoparticles thereof for improved in vitro and in vivo antimicrobial photodynamic therapy and wound healing / N. Nafee, A.

- Youssef, H. El-Gowell [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2013. – Vol. 454, № 1. – P. 249–258.
168. Antimicrobial photodynamic therapy in skin wound healing: A systematic review of animal studies / Y. Sun, R. Ogawa, B.H. Xiao [et al.] // *Int. Wound J.* – 2020. – Vol. 17. – P. 285–299. – DOI: 10.1111/iwj.13269.
169. Antimicrobial photodynamic therapy: Modern technology in the treatment of wound infections in patients with burns / H. Mahmoudi, M. Pourhajibagher, N. Chiniforush [et al.] // *Journal of Wound Care*. – 2023. – Vol. 32. – P. 31–38. – DOI: 10.12968/jowc.2023.32.Sup4a.xxxi.
170. Antimicrobial photodynamic therapy—a promising treatment for prosthetic joint infections / T. Briggs, G. Blunn, S. Hislop [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2018. – Vol. 33. – № 3. – P. 523–532. – DOI: 10.1007/s10103-017-2394-4.
171. Antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 kills methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and improves wound healing in a mouse model of infected skin abrasion / D. Vecchio, T. Dai, L. Huang [et al.] // *Journal of Biophotonics*. – 2013. – Vol. 6, № 9. – P. 733–742.
172. Antimicrobial photodynamic therapy combined with antibiotic in the treatment of rats with third-degree burns / Z. Zhao, J. Ma, Y. Wang [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 622410. – DOI: 10.3389/fmicb.2021.622410.
173. Atomically dispersed nanozyme-based synergistic mild photothermal/nanocatalytic therapy for eradicating multidrug-resistant bacteria and accelerating infected wound healing / Y. Qu, L. Zhuang, W. Bao [et al.] // *RSC Advances*. – 2024. – Vol. 14, № 10. – P. 7157–7171. – DOI: 10.1039/d3ra08431k.
174. Bacteria-triggered multifunctional hydrogel for localized chemodynamic and low-temperature photothermal sterilization / X. Lin, Y. Fang, Z. Hao [et al.] // *Small*. – 2021. – Vol. 17, № 51. – P. e2103303. – DOI: 10.1002/smll.202103303.
175. Bactericidal effect of iron oxide nanoparticles on *Staphylococcus aureus* / N. Tran, A. Mir, D. Mallik [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2010. – Vol. 5. – P. 277–283.

176. Baran, T. M. First in human measurements of abscess cavity optical properties and methylene blue uptake prior to photodynamic therapy by in vivo diffuse reflectance spectroscopy / T. M. Baran, A. K. Sharma // *Journal of Biomedical Optics*. – 2024. – Vol. 29. – № 2. – P. 027002. – DOI: 10.1117/1.JBO.29.2.027002.
177. Baran, T. M. Photodynamic therapy of an abdominal abscess at the time of percutaneous drainage / T. M. Baran, A. K. Sharma // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2023. – Vol. 46. – P. 1292-1294. – DOI: 10.1007/s00270-023-03504-z.
178. Characterization and Evaluation of Antibacterial Activities of Chemically Synthesized Iron Oxide Nanoparticles / S. S. Behera, J. Patra, K. Pramanik [et al.] // *World Journal of Nano Science and Engineering*. – 2012. – Vol. 2. – № 4. – P. 196-200.
179. Chan, H. Methylene blue photodynamic therapy of bacterial species found in human abscesses: Planktonic, biofilm, and 3D silicone models / H. Chan, M. S. Pavelka, T. M. Baran // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2023. – Vol. 12358. – P. 1235805-1235825. – DOI: 10.1117/12.2648350.
180. Comparing the Efficacy of Toluidine Blue, Methylene Blue and Curcumin in Photodynamic Therapy Against *Enterococcus faecalis* / M.A. Mozayeni, S.A. Vahdati, M. Golmoradi [et al.] // *Journal of Lasers in Medical Sciences*. – 2020. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. S49–S54. – DOI: 10.34172/jlms.2020.S8.
181. CT-guided percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses: APACHE III score stratification of 1-year results / A. Betsch, J. Wiskirchen, J. Trubenbach [et al.] // *European Radiology*. – 2002. – Vol. 12. – № 12. – P. 2883-2889.
182. Current issues in optical monitoring of drug delivery via hair follicles / Y.I. Svenskaya, R.A. Verkhovskii, S.M. Zaytsev [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2025. – Vol. 217. – P. 115477. – DOI: 10.1016/j.addr.2024.115477.
183. Dabrowski, J.M. Reactive oxygen species in photodynamic therapy: mechanisms of their generation and potentiation / J.M. Dabrowski // *Advances in Inorganic Chemistry*. – 2017. – Vol. 70. – P. 343–394.
184. Degradable pseudo conjugated polymer nanoparticles with NIR-II photothermal effect and cationic quaternary phosphonium structural bacteriostasis for anti-infection

- therapy / H. Zhou, D. Tang, X. Kang [et al.] // *Advanced Science*. – 2022. – Vol. 9, № 22. – P. e2200732. – DOI: 10.1002/advs.202200732.
185. Delivery and kinetics of immersion optical clearing agents in tissues: Optical imaging from ex vivo to in vivo / T. Yu, X. Zhong, D. Li [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2024. – Vol. 215. – P. 115470. – DOI: 10.1016/j.addr.2024.115470.
186. de Oliveira, B. P. Photodynamic Therapy: A Novel Ally for Surgical Endodontic Treatment? Case Report / B. P. de Oliveira, C. M. Aguiar, A. C. Câmara // *Journal of Lasers in Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 9, No. 4. – P. 288–290. – DOI: 10.15171/jlms.2018.51.
187. Dual photothermal nanocomposites for drug-resistant infectious wound management / C. Li, J. Xian, J. Hong [et al.] // *Nanoscale*. – 2022. – Vol. 14, № 31. – P. 11284–11297. – DOI: 10.1039/d2nr01998a.
188. Dual-agent photodynamic therapy with optical clearing eradicates pigmented melanoma in preclinical tumor models / L. Pires, V. Demidov, B.C. Wilson [et al.] // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12, №. 7. – P. 1956. – DOI: 10.3390/cancers12071956.
189. Dual red and near-infrared light-emitting diode irradiation ameliorates LPS-induced otitis media in a rat model / Y.-S. Ko, E.-J. Gi, S. Lee [et al.] // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2023. – Vol. 11. – 1099574. – DOI: 10.3389/fbioe.2023.1099574.
190. Early activation of fibroblasts during PDT treatment in leg ulcers / A. Corsi, P.P. Lecci, S. Bacci [et al.] // *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. – 2016. – Vol. 151, № 3. – P. 223–229.
191. Effective biofilm eradication on orthopedic implants with methylene blue based antimicrobial photodynamic therapy in vitro / J. Prinz, M. Wink, S. Neuhaus [et al.] // *Antibiotics*. – 2023. – Vol. 12, № 1. – P. 118. – DOI: 10.3390/antibiotics12010118.
192. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy with a single treatment of RLP068/Cl in an experimental model of *Staphylococcus aureus* wound infection / O. Simonetti, F. Cirioni, F. Orlando [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2011. – Vol. 164, № 5. – P. 987–995.

193. Effectiveness of prophylactic intranasal photodynamic disinfection therapy and chlorhexidine gluconate body wipes for surgical site infection prophylaxis in adult spine surgery / E. Moskven, D. Banaszek, E.C. Sayre [et al.] // *Canadian Journal of Surgery*. – 2023. – Vol. 66, № 6. – P. E550–E560. – DOI: 10.1503/cjs.000123.
194. Effect of wavelength and beam width on penetration in light-tissue interaction using computational methods / C. Ash, M. Dubec, K. Donne [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2017. – Vol. 32. – № 8. – P. 1909-1918. – DOI: 10.1007/s10103-017-2317-4.
195. Effects of patient-specific treatment planning on eligibility for photodynamic therapy of deep tissue abscess cavities: retrospective Monte Carlo simulation study / Z. Li, L. Nguyen, D.A. Bass [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. – 2022. – Vol. 27, № 8. – P. 083007. – DOI: 10.1117/1.JBO.27.8.083007.
196. Effects of photodynamic therapy with redaporfin on tumor oxygenation and blood flow in a lung cancer mouse model / M. Karwicka, B. Pucelik, M. Gonet [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 12655. – DOI: 10.1038/s41598-019-49064-6.
197. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy administered using methylene blue, toluidine blue and tetra 2-mercaptopyridine substituted zinc phthalocyanine in root canals contaminated with *Enterococcus faecalis* / G. Er Karaoğlu, G. Uslu, Ö. Özdemir [et al.] // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2020. – Vol. 32. – P. 102038. – DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.102038.
198. Emerging trends in nanomaterials for antibacterial applications / S. Yougbaré, C. Mutalik, G. Okoro [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2021. – Vol. 16. – P. 5831–5867. – DOI: 10.2147/IJN.S328767.
199. Enhanced sterilization and healing of cutaneous pseudomonas infection using 5-aminolevulinic acid as a photosensitizer with 410-nm LED light / B. Katayama, T. Ozawa, K. Morimoto [et al.] // *Journal of Dermatological Science*. – 2018. – Vol. 90, № 3. – P. 323–331.
200. Enhancing the drug sensitivity of antibiotics on drug-resistant bacteria via the photothermal effect of FeTG NPs / Y. Zhang, D. Wang, F. Liu [et al.] // *Journal of*

Controlled Release. – 2022. – Vol. 341. – P. 51–59. – DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.11.018.

201. Epithelial-mesenchymal transition, TGF- $\beta$ , and osteopontin in wound healing and tissue remodeling after injury / C.E. Weber, N.Y. Li, P.Y. Wai [et al.] // Journal of Burn Care & Research. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 311–318.

202. EPR spectroscopy investigation of oxygen radical production by methylene blue and indocyanine green in aqueous solutions under laser irradiation in the context of antibacterial photodynamic therapy / M. Tanev, V. Mantareva, I. Angelov [et al.] // Folia Medica. – 2021. – Vol. 63, № 3. – P. 372–376. – DOI: 10.3897/folmed.63.e52102.

203. Evaluation of antimicrobial photodynamic action of a pluronic and pectin-based film loaded with methylene blue against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* / S. Chakraborty, S. Shukla, M. Rastogi [et al.] // Biomedical Materials. – 2024. – Vol. 19. – № 2. – P. 025001. – DOI: 10.1088/1748-605x/ad1bb3.

204. Ex vivo модель использования метода оптического просветления кожи при антимикробном фотодинамическом воздействии / Е. С. Тучина, Ю. И. Сурков, А. Г. Мусаелян [и др.] // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. – 2025. – Т. 25, № 1. – С. 76–88.

205. Gold nanoparticles in diagnostics and therapeutics for human cancer / P. Singh, S. Pandit, V.R.S.S. Mokkapatil [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19, № 7. – P. 1979. – DOI: 10.3390/ijms19071979.

206. Graphitic-N-doped graphene quantum dots for photothermal eradication of multidrug-resistant bacteria in the second near-infrared window / B. Geng, Y. Li, J. Hu [et al.] // Journal of Materials Chemistry B. – 2022. – Vol. 10, № 17. – P. 3357–3365. – DOI: 10.1039/d2tb00192f.

207. In vivo quantification of the effectiveness of topical low-dose photodynamic therapy in wound healing using two-photon microscopy / H. Zuhayri, V.V. Nikolaev, A.I. Knyazkova [et al.] // Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 287. – DOI: 10.3390/pharmaceutics14020287.

208. Inactivation of *Escherichia coli* by nanoparticulate zerovalent iron and ferrous ion / J.Y. Kim, H.J. Park, C. Lee [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2010. – Vol. 76, № 22. – P. 7668–7670.
209. Infection microenvironment-activated nanoparticles for NIR-II photoacoustic imaging-guided photothermal/chemodynamic synergistic anti-infective therapy / N. Yang, H. Guo, C. Cao [et al.] // *Biomaterials*. – 2021. – Vol. 275, № 1. – P. 120918. – DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120918.
210. Investigation of the potential of deep eutectic solvents (DES) as alternative solvents in antimicrobial photodynamic therapy / C. Vieira, M. Bartolomeu, S.N. Pedro [et al.] // *20th Congress of the European Society for Photobiology: abstracts*. – Lyon, 2023. – P. 312.
211. Li, J. Recent progress on semiconducting polymer nanoparticles for molecular imaging and cancer phototherapy / J. Li, J. Rao, K. Pu // *Biomaterials*. – 2018. – Vol. 155, № 1. – P. 217–235. – DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.11.025.
212. Liebert, A. The history of light therapy in hospital physiotherapy and medicine with emphasis on Australia: evolution into novel areas of practice / A. Liebert, H. Kiat // *Physiotherapy Theory and Practice*. – 2021. – Vol. 37, № 3. – P. 389–400. – DOI: 10.1080/09593985.2021.1887060.
213. Lim, D.J. Methylene Blue-Based Nano and Microparticles: Fabrication and Applications in Photodynamic Therapy / D.J. Lim // *Polymers*. – 2021. – Vol. 13, № 22. – P. 3955. – DOI: 10.3390/polym13223955.
214. Method for tissue clearing: Temporal tissue optical clearing / B.K.B. Shariati, S.S. Khatami, M.A. Ansari [et al.] // *Biomedical Optics Express*. – 2022. – Vol. 13, № 8. – P. 4222–4235. – DOI: 10.1364/BOE.461115.
215. Methylene blue photodynamic therapy of deep tissue abscesses: Phase 1 clinical trial and optical spectroscopy results / T.M. Baran, N. Hannan, L. Christensen [et al.] // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2024. – Vol. 46. – 104150. – DOI: 10.1016/j.pdpdt.2024.104150.

216. Microenvironment-based diabetic foot ulcer nanomedicine / F. Huang, X. Lu, Y. Yang [et al.] // *Advanced Science (Weinh.)*. – 2023. – Vol. 10, № 14. – P. e2203308. – DOI: 10.1002/adv.202203308.
217. Multifunctional NIR-II nanoplatforM for disrupting biofilm and promoting infected wound healing / J. Wu, X. Huo, J. Liu [et al.] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2025. – Vol. 245, № 1. – P. 114330. – DOI: 10.1016/j.colsurfb.2024.114330.
218. Nanomaterials in wound healing and infection control / A. Pormohammad, N.K. Monych, S. Ghosh [et al.] // *Antibiotics (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, № 5. – P. 473. – DOI: 10.3390/antibiotics10050473.
219. Nanomaterials for targeted detection and photothermal killing of bacteria / P.C. Ray, S.A. Khan, A.K. Singh [et al.] // *Chemical Society Reviews*. – 2012. – Vol. 41, № 8. – P. 3193–3209. – DOI: 10.1039/C2CS15340H.
220. Nanomaterials-based wound dressing for advanced management of infected wound / Q. Pang, Z. Jiang, K. Wu [et al.] // *Antibiotics (Basel)*. – 2023. – Vol. 12, № 2. – P. 351. – DOI: 10.3390/antibiotics12020351.
221. Near infrared II excitation nanoplatforM for photothermal/chemodynamic/antibiotic synergistic therapy combating bacterial biofilm infections / X. Wang, C. Zhang, L. He [et al.] // *Journal of Nanobiotechnology*. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 446. – DOI: 10.1186/s12951-023-02212-7.
222. Near-infrared light-controllable on-demand antibiotics release using thermo-sensitive hydrogel-based drug reservoir for combating bacterial infection / G. Gao, Y.W. Jiang, H.R. Jia [et al.] // *Biomaterials*. – 2019. – Vol. 188. – P. 83–95. – DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.09.045.
223. Near-Infrared-II (NIR-II) bioimaging via off-peak NIR-I fluorescence emission / S. Zhu, B.C. Yung, S. Chandra [et al.] // *Theranostics*. – 2018. – Vol. 8, № 15. – P. 4141–4151. – DOI: 10.7150/thno.27995.
224. Next-generation engineered nanogold for multimodal cancer therapy and imaging: a clinical perspective / M. Alle, G. Sharma, S.-H. Lee [et al.] // *Journal of*

Nanobiotechnology. – 2022. – Vol. 20. – № 1. – P. 222. – DOI: 10.1186/s12951-022-01402-z.

225. NIR-II responsive inorganic 2D nanomaterials for cancer photothermal therapy: recent advances and future challenges / D. An, J. Fu, B. Zhang [et al.] // *Advanced Functional Materials*. – 2021. – Vol. 31. – № 22. – P. 2101625. – DOI: 10.1002/adfm.202101625.

226. Oliveira, L. The optical clearing method: A new tool for clinical practice and biomedical engineering / L. Oliveira, V.V. Tuchin. – Basel: Springer Nature Switzerland AG, 2019. – 177 p.

227. Optical clearing agent increases effectiveness of photodynamic therapy in a mouse model of cutaneous melanoma: An analysis by Raman microspectroscopy / L.P. Martinelli, I. Iermak, L.T. Moriyama [et al.] // *Biomedical Optics Express*. – 2020. – Vol. 11, № 11. – P. 6516–6527. – DOI: 10.1364/BOE.405039.

228. Optical clearing of tissues: Issues of antimicrobial phototherapy and drug delivery / V.V. Tuchin, E.A. Genina, E.S. Tuchina [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2022. – Vol. 180. – P. 114037. – P. 1–122. – DOI: 10.1016/j.addr.2021.114037.

229. Organic molecule-based photothermal agents: an expanding photothermal therapy universe / H.S. Jung, P. Verwilt, A. Sharma [et al.] // *Chemical Society Reviews*. – 2018. – Vol. 47, № 7. – P. 2280–2297. – DOI: 10.1039/c7cs00522a.

230. Penetration-enhanced optical coherence tomography angiography with optical clearing agent for clinical evaluation of human skin / Y. Liu, D. Zhu, J. Xu [et al.] // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2020. – Vol. 30. – P. 101734. – DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101734.

231. Photoantimicrobials—are we afraid of the light? / M. Wainwright, T. Maisch, S. Nonell [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. e49–e55. – DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30268-7.

232. Photodynamic and antibiotic therapy in combination against bacterial infections: Efficacy, determinants, mechanisms, and future perspectives / Y. Feng, C.C. Tonon, S.

Ashraf [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2021. – Vol. 177. – P. 113941. – DOI: 10.1016/j.addr.2021.113941.

233. Photodynamic antimicrobial chemotherapy for *Staphylococcus aureus* and multidrug-resistant bacterial burn infection in vitro and in vivo / B. Mai, Y. Gao, M. Li [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2017. – Vol. 12. – P. 5915–5931.

234. Photodynamic antimicrobial chemotherapy using zinc phthalocyanine derivatives in treatment of bacterial skin infection / Z. Chen, Y. Zhang, D. Wang [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 018001.

235. Photodynamic therapy for *Acinetobacter baumannii* burn infections in mice / T. Dai, G.P. Tegos, Z. Lu [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 53, № 9. – P. 3929–3934.

236. Photodynamic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a mouse skin abrasion model / T.H. Dai, G.P. Tegos, T. Zhiyentayev [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2010. – Vol. 42, № 1. – P. 38–44.

237. Photodynamic therapy for *Staphylococcus aureus* infected burn wounds in mice / S.A.G. Lambrechts, T.N. Demidova, M.C.G. Aalders [et al.] // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2005. – Vol. 4, № 7. – P. 503–509.

238. Photodynamic therapy under diagnostic control of wounds with antibiotic-resistant microflora / A. Shiryaev, M. Ivankov, A. Voitova [et al.] // *Photonics*. – 2024. – Vol. 11, № 7. – P. 594. – DOI: 10.3390/photonics11070594.

239. Photodynamic therapy using systemic administration of 5-aminolevulinic acid and a 410-nm wavelength light-emitting diode for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected ulcers in mice / K. Morimoto, T. Ozawa, K. Awazu [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e105173.

240. Phototherapy and optical waveguides for the treatment of infection / D. Wang, M.L. Kuzma, X. Tan [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2021. – Vol. 179. – P. 114036. – DOI: 10.1016/j.addr.2021.114036.

241. Photothermal antibacterial materials to promote wound healing / L. He, D. Di, X. Chu [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2023. – Vol. 363, № 1. – P. 180–200. – DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.09.035.

242. Photothermal nano-antibiotic for effective treatment of multidrug-resistant bacterial infection / X. Yang, P. Xia, Y. Zhang [et al.] // *ACS Applied Bio Materials*. – 2020. – Vol. 3, № 8. – P. 5395–5406. – DOI: 10.1021/acsabm.0c00702.
243. Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer / Y. Liu, P. Bhattarai, Z. Dai [et al.] // *Chemical Society Reviews*. – 2019. – Vol. 48, № 7. – P. 2053–2108. – DOI: 10.1039/c8cs00618k.
244. Plasmonic gold nanoparticles: optical manipulation, imaging, drug delivery and therapy / M. Sharifi, F. Attar, A.A. Saboury [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2019. – Vol. 311–312, № 1. – P. 170–189. – DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.08.032.
245. Plasmonic oxygen defects in  $\text{MO}_{3-x}$  ( $M = \text{W}$  or  $\text{Mo}$ ) nanomaterials: synthesis, modifications, and biomedical applications / M. Zhou, Y. Liu, Y. Su [et al.] // *Advanced Healthcare Materials*. – 2021. – Vol. 10, № 21. – P. e2101331. – DOI: 10.1002/adhm.202101331.
246. Recent advances in nanomaterials and their mechanisms for infected wounds management / J. Zhu, F. Xia, S. Wang [et al.] // *Materials Today Bio*. – 2025. – Vol. 31. – P. 101553. – DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101553.
247. Recent advances in NIR-II photothermal and photodynamic therapies for drug-resistant wound infections / X. Chen, Z. Lin, N. Cheng [et al.] // *Materials Today Bio*. – 2025. – Vol. 32. – 101871. – DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101871.
248. Recent advances in photothermal therapy at Near-Infrared-II based on 2D MXenes / N. Li, Y. Wang, Y. Li [et al.] // *Small*. – 2024. – Vol. 20, № 14. – P. 2305645. – DOI: 10.1002/smll.202305645.
249. Recent advancements on photothermal conversion and antibacterial applications over MXenes-based materials / S. Hao, H. Han, Z. Yang [et al.] // *Nano-Micro Letters*. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 178. – DOI: 10.1007/s40820-022-00901-w.
250. Reginato, E. Immune response after photodynamic therapy increases anticancer and antibacterial effects / E. Reginato, P. Wolf, M. R. Hamblin // *World Journal of Immunology*. – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 1–11.
251. Refractive index measurements of tissue and blood components and OCAs in a wide spectral range / E.N. Lazareva, L. Oliveira, I.Yu. Yanina [et al.] // *Handbook of*

- tissue optical clearing / ed. by V. Tuchin, D. Zhu, E.A. Genina. – Boca Raton: CRC Press, 2022. – P. 141–166.
252. Refractive index of biological tissues: Review, measurement techniques, and applications / R. Khan, B. Gul, S. Khan [et al.] // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2021. – Vol. 33. – P. 102192. – DOI: 10.1016/j.pdpdt.2021.102192.
253. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation / S.O. Gollnick, S.S. Evans, H. Baumann [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2003. – Vol. 88, № 11. – P. 1772–1779. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6600864.
254. Rough carbon-iron oxide nanohybrids for Near-Infrared-II light-responsive synergistic antibacterial therapy / Z. Liu, X. Zhao, B. Yu [et al.] // *ACS Nano*. – 2021. – Vol. 15, № 4. – P. 7482–7490. – DOI: 10.1021/acsnano.1c00894.
255. Safety and delivery efficiency of a photodynamic treatment of the lungs using indocyanine green and extracorporeal near infrared illumination / G. Kassab, V. Cheburkanov, J. Willis [et al.] // *J. Biophotonics*. – 2020. – Vol. 13, № 10. – e202000176. – DOI: 10.1002/jbio.202000176.
256. Safety and feasibility of photodynamic therapy for percutaneous image-guided abdominopelvic abscess drainage: Phase 1 trial / T.M. Baran, D.A. Bhadela, L. Chen [et al.] // *Radiology*. – 2024. – Vol. 310. – № 3. – P. e232667. – DOI: 10.1148/radiol.232667.
257. Sahu, K. Modulation of inflammatory response of wounds by antimicrobial photodynamic therapy / K. Sahu, M. Sharma, P. K. Gupta // *Laser Therapy*. – 2015. – Vol. 24, № 3. – P. 201–208.
258. Selifonov, A.A. Tissue optical clearing in the ultraviolet for clinical use in dentistry to optimize the treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis / A.A. Selifonov, V.V. Tuchin // *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. – 2020. – Vol. 6, No. 4. – P. 040301. – DOI: 10.18287/jbpe20.06.040301.
259. Songca, S.P. Applications of antimicrobial photodynamic therapy against bacterial biofilms / S.P. Songca, Y. Adjei // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 6. – P. 3209. – DOI: 10.3390/ijms23063209.

260. Tham, J. C. Diverticulitis, pelvic and other intra-abdominal abscesses / J. C. Tham, S. K. Smolarek, M. G. Coleman // *Surgery*. – 2017. – Vol. 35, № 8. – P. 456–461.
261. Tuchin, V. V. Laser-induced tissue hyperthermia mediated by gold nanoparticles: toward cancer phototherapy / V. V. Tuchin, G. S. Terentyuk, G. N. Maslyakova // *Journal of Biomedical Optics*. – 2009. – Vol. 14, issue 2. – P. 1–9.
262. T-cell mediated antitumor immunity after photodynamic therapy: why does it not always work and how can we improve it? / F. Anzengruber, P. Avci, L.F. de Freitas [et al.] // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2015. – Vol. 14. – № 8. – P. 1492–1509.
263. The molecular mechanism of action of bactericidal gold nanoparticles on *Escherichia coli* / Y. Cui, Y. Zhao, Y. Tian [et al.] // *Biomaterials*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2327–2333.
264. The one-stop integrated nanoagent based on photothermal therapy for deep infection healing and inflammation inhibition / W. Wang, Y. Gao, W. Xu [et al.] // *Advanced Materials*. – 2024. – Vol. 36, № 3. – P. e2307785. – DOI: 10.1002/adma.202307785.
265. The parameters affecting antimicrobial efficiency of antimicrobial blue light therapy: A review and prospect / S. Huang, S. Lin, H. Qin [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1197. – DOI: 10.3390/biomedicines11041197.
266. The recent progress on metal-organic frameworks for phototherapy / Q. Zheng, X. Liu, Y. Zheng [et al.] // *Chemical Society Reviews*. – 2021. – Vol. 50, № 8. – P. 5086–5125. – DOI: 10.1039/d1cs00056j.
267. Topical photodynamic treatment with poly-L-lysine-chlorin p6 conjugate improves wound healing by reducing hyperinflammatory response in *Pseudomonas aeruginosa*-infected wounds of mice / K. Sahu, M. Sharma, H. Bansal [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 465–471.
268. Treatment of acute wound infections by degradable polymer nanoparticle with a synergistic photothermal and chemodynamic strategy / F. Chen, L. Liu, D. Tang [et al.]

// *Advanced Science*. – 2024. – Vol. 11. – № 17. – P. e2309624. – DOI: 10.1002/advs.202309624.

269. Treatment of infected wounds with methylene blue photodynamic therapy: An effective and safe treatment method / X. Shen, L. Dong, X. He [et al.] // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2020. – Vol. 32. – P. 102051. – DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.102051.

270. Xu, C. Second near-infrared photothermal materials for combinational nanotheranostics / C. Xu, K. Pu // *Chemical Society Reviews*. – 2021. – Vol. 50, № 2. – P. 1111–1137. – DOI: 10.1039/d0cs00664e.