

Результаты микробиологической оценки санационного эффекта газообразного озона при лечении экспериментального инфицированного панкреонекроза

© Ю.С. ВИННИК¹, О.В. ТЕПЛЯКОВА¹, О.В. ПЕРЬЯНОВА¹, С.В. ЯКИМОВ^{1,2},
А.Д. ЕРГУЛЕЕВА^{1,2}, Д.Н. ПОНЕДЕЛЬНИК¹

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

²Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск, Красноярск, Российская Федерация

Обоснование. Поиск новых средств и способов санации брюшной полости сохраняет свое значение на фоне растущей антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей хирургической инфекции. Особую актуальность эта проблема приобретает при развитии гнойных осложнений острого панкреатита, в связи со сложностью радикального контроля источника воспаления.

Цель. Оценить результаты микробиологического исследования перитонеального экссудата, биоптатов поджелудочной железы, артериальной крови на фоне местного применения газообразного озона в лечении экспериментального инфицированного панкреонекроза.

Методы. Проспективное экспериментальное исследование выполнено на 43 лабораторных животных - кроликах породы Советская шиншилла. В группе-1 (13 особей), а также группах-2 и 3 (по 12 особей) моделировали инфицированный панкреонекроз с использованием клинического штамма *A. baumannii*. Через 24 и 60 часов под наркозом осуществляли санационные релапаротомии: в группе-1 – с применением 0,9% раствора натрия хлорида, в группе-2 – 0,02% водного раствора хлоргексидина биглюконата, в группе-3 – озono-кислородной газовой смеси. Контрольная группа включала шесть ложнооперированных особей. Животные выведены из эксперимента через 96 часов с забором материалов для микробиологического исследования.

Результаты. У животных группы-1 отмечено увеличение частоты (с 23,1 до 100,0%, $p=0,003$) и степени (с 3,5 (3,0; 4,5) до 7,0 (5,5; 7,5) lg КОЕ/мл, $p<0,001$) бактериальной контаминации перитонеального экссудата в сроки от 24 до 96 часов. Особи группы-2 по большинству показателей значимо не отличались от достигнутых в группе-1. Вместе с тем, бактериальное число *A. baumannii* в перитонеальном экссудате через 60 часов (6,0 (5,7; 6,7) lg КОЕ/мл), а также степень вторичной (энтерогенной) контаминации поджелудочной железы (5,5 (5,0; 6,7) lg КОЕ/г) и перитонеального экссудата через 96 часов (7,7 (7,0; 8,0) lg КОЕ/мл) в группе-2 значимо превышали аналогичные показатели группы-1 ($p\leq 0,010$). Внутривентриальное применение направленного потока газообразного озона через 24 и 60 часов позволило к исходу четвертых суток достичь элиминации *A. baumannii* в 80,0% проб панкреатических биоптатов ($p=0,002$ и $p=0,007$ при сравнении с результатами групп-1 и 2, соответственно), предотвратить его распространение в перитонеальный экссудат и системный кровоток. Обработка газообразным озоном также сопровождалась снижением в анализируемых пробах как бактериального числа *A. baumannii*, так и степени вторичной (энтерогенной) контаминации другими условно-патогенными микроорганизмами.

Заключение. Перспективы трансляции полученных результатов в клиническую практику определяют актуальность продолжения исследования с использованием современных молекулярных методов бактериологического анализа и оценкой безопасности различных режимов направленной обработки тканей и органов брюшной полости озono-кислородной газовой смесью.

Ключевые слова: острый панкреатит; инфицированный панкреонекроз; антисептики; озон; санация

Sanitation Effect of Gaseous Ozone in the Treatment of Experimental Infected Pancreatic Necrosis: Microbiological Evaluation

© YU.S. VINNIK¹, O.V. TEPLYAKOVA¹, O.V. PERYANOVA¹, S.V. YAKIMOV¹, A.D. ERGULEEVA^{1,2},
D.N. PONEDELNIK¹

¹Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

²Clinical hospital "RZD-Medicine", Krasnoyarsk, Russian Federation

Introduction. Search for new means and methods of sanitation of the abdominal cavity remains significant related to growing antibiotic resistance of bacterial pathogens in surgical infection. This challenge is of particular relevance in the development of purulent complications of acute pancreatitis due to the complexity of radical control of the inflammation source.

The aim of the study was to evaluate outcomes of microbiological examination of peritoneal exudate, biopsies of the pancreas, arterial blood in the topical application of gaseous ozone for the treatment of experimental infected pancreatic necrosis.

Methods. This prospective experimental study included 43 laboratory animals - Soviet Chinchilla rabbits. Group 1 consisted of 13 animals, groups 2 and 3 consisted of 12 animals each. All animals were infected with pancreatic necrosis simulated using a clinical strain of *A. baumannii*. Sanitation relaparotomies were performed in 24 hours and 60 hours under anesthesia: with 0.9% sodium chloride solution in animals of group 1, with 0.02% aqueous solution of chlorhexidine bigluconate in animals of group 2, with ozone-oxygen gas mixtures in animals of group 3. The control group included six sham-operated animals. Animals were withdrawn from the

experiment in 96 hours with taking samples for microbiological investigations.

Results. Animals of group 1 showed an increased frequency (from 23.1 to 100.0%, $p=0.003$) and degree (from 3.5 (3.0; 4.5) to 7.0 (5.5; 7.5) lg COE/ml, $p<0.001$) of bacterial contamination of peritoneal exudate within 24 to 96 hours. Most parameters in animals of group 2 were not significantly different from those achieved in animals of group 1. Notably, the bacterial count of *A. baumannii* in the peritoneal exudate in 60 hours (6.0 (5.7; 6.7) lg COE/ml), and the degree of secondary (enterogenic) contamination of the pancreas (5.5 (5.0; 6.7) lg CFU/g) and peritoneal exudate in 96 hours (7.7 (7.0; 8.0) lg CFU/ml) in animals of group 2 significantly exceeded those in animals of group 1 ($p\leq 0.010$). Intraperitoneal application of a directed flow of gaseous ozone in 24 and 60 hours allowed achieving elimination of *A. baumannii* in 80.0% of pancreatic biopsy samples by the end of the fourth day ($p=0.002$ and $p=0.007$ when compared with results of groups 1 and 2, respectively), prevent its spread into the peritoneal exudate and systemic circulation. The treatment with gaseous ozone was also accompanied by the decreased bacterial count of *A. baumannii* and the degree of secondary (enterogenic) contamination by other opportunistic microorganisms in the analyzed samples.

Conclusion. Perspectives for translating the results obtained into clinical practice determine the relevance of studying modern molecular methods of bacteriological analysis. This should be combined with an adequate assessment of the safety of various targeted treatment options of the abdominal tissues and organs with an ozone-oxygen gas mixture.

Keywords: acute pancreatitis; infected pancreatic necrosis; antiseptics; ozone; sanitation

Прогрессирующий рост резистентности бактериальных возбудителей интраабдоминальной хирургической инфекции к средствам системного антимикробного воздействия потенциально повышает значение местной санации брюшной полости, хотя на практике ее целесообразность многие десятилетия остается дискуссионной [1-3]. В современной литературе обсуждается не только состав saniрующих растворов, их эффективное и безопасное количество, но и сама принципиальная необходимость промывания брюшной полости [4-6]. В клинических условиях для повышения эффективности местного интраоперационного воздействия широко используются большие объемы изотонического раствора натрия хлорида, антисептические растворы, факторы физического воздействия [7,8]; экспериментально тестируются бактериофаги и иммобилизованные формы антисептиков [9,10], а также растворы натрия хлорида, обогащенные водородом, метаном или модифицированные плазмой [5,6,11].

Особую актуальность проблема местного санационного воздействия приобретает при развитии гнойных осложнений острого панкреатита в связи со сложностью радикального контроля источника системного воспаления [12, 13]. Действующие клинические рекомендации регламентируют показания, оптимальные сроки и технику выполнения оперативных вмешательств по поводу инфицированного панкреонекроза, но не содержат информации по обоснованному выбору местных антисептиков для интра- и/или послеоперационного применения [14,15]. В национальных клинических рекомендациях по лечению перитонита документирована исключительная важность этапа интраоперационной санации брюшной полости для последующей динамики патологического процесса, при этом отмечено отсутствие целесообразности применения антисептических растворов, в связи с их низкой эффективностью, малой экспозицией и возможной системной токсичностью [16].

В зарубежной литературе последних лет присутствуют обнадеживающие сведения об эффективности применения антисептических растворов при выпол-

нении малоинвазивных санационно-дренирующих вмешательств у пациентов с гнойными осложнениями острого панкреатита [17]. Вместе с тем, существенным фактором, препятствующим реализации как системного антибактериального, так и локального антисептического эффекта, является высокая способность ассоциантов инфицированного панкреонекроза к формированию бактериальных сообществ – биопленок [18]. В составе последних микроорганизмы не только механически защищены от внешних воздействий биополимерным матриксом, но и способны изменять уровень метаболической и пролиферативной активности, мутировать, экспрессировать гены лекарственной устойчивости, т. е. эффективно противостоять как факторам иммунной защиты макроорганизма, так и действию антимикробных средств [20].

Бактерицидный эффект медицинского озона широко применяется в комплексном лечении разных форм хирургических инфекций [1,20,21]. В последнее десятилетие интерес к его использованию возрос, в связи с разработкой оборудования, позволяющего использовать локально направленный поток озонкислородной газовой смеси (ОКГС) без опасности превышения предельно-допустимых концентраций действующего вещества во внешней среде [22]. При этом принципиальными преимуществами использования ОКГС, по сравнению с раствором, является отсутствие создаваемого поверхностного натяжения на полимерном матриксе микробных биопленок, большая проникающая способность вещества в газовой фазе, а также возможность использования высоких концентраций, не ограниченных пределом растворимости и скоростью распада в растворе [23,24].

Цель

Оценить качественные и количественные изменения бактериальной контаминации поджелудочной железы, перитонеального экссудата, крови лабораторных животных на фоне местного применения направленного потока газообразного озона в лечении экспериментального инфицированного панкреонекроза (ЭИП).

Материалы и методы

Перспективное экспериментальное исследование выполнено на 43 лабораторных животных - кроликах породы Советская шиншилла в условиях вивария ФГБОУ ВО КрасГМУ имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России с соблюдением Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии № 81 от 03.11.2016 г. План эксперимента одобрен биоэтической комиссией при локальном этическом комитете ФГБОУ ВО КрасГМУ имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 26-19 от 23.04.2019 г.).

В исследование включались самцы в возрасте от четырех до шести месяцев с массой тела от 2800 до 4000 г после периодов карантина и адаптации. Животные содержались в отдельных клетках при постоянной температуре внешней среды 20-22°C, влажности 60-70% с естественным циклом освещения, получали стандартный корм и воду *ad libitum*, в соответствии с требованиями ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». За 12 часов до операции доступ к пище исключали.

За 30 минут до введения в наркоз всем особям вводили подкожно раствор атропина сульфата (0,1 мг/кг), внутримышечно - раствор ксилазина (4 мг/кг). Для общей анестезии использовали раствор натрия тиопентала (20 мг/кг, внутривенно) и ксилазина (10 мг/кг, внутримышечно). Все животные были распределены в четыре группы с разным объемом вмешательств.

В группе-1 (13 особей), а также группах-2 и 3 (по 12 особей) моделировали ЭИП. Для этого, после срединной лапаротомии, осуществляли пункцию желчного пузыря с забором пузырной желчи и последующим ушиванием пункционного отверстия. Создавали гипертензию в панкреатическом протоке путем его прошивания и перевязки в брыжейке у места впадения в двенадцатиперстную кишку, после чего пункционно ретроградно интрадуктально вводили 1 мл пузырной желчи и 1 мл микробной взвеси, содержащей 10^8 колониеобразующих единиц панрезистентного клинического штамма *A. baumannii*. Операцию завершали непрерывным ушиванием брюшной стенки без оставления дренажей.

Спустя 24 часа после моделирования ЭИП всем животным под наркозом осуществляли первую санационную релапаротомию, во время которой до выполнения санационных мероприятий асептически эвакуировали перитонеальный экссудат, после чего брюшную полость на три минуты заполняли 0,9% раствором натрия хлорида в объеме 400 мл, затем раствор аспирировали. В группе-1 такую санационную процедуру осуществляли дважды, после чего брюшную стенку ушивали непрерывным швом. У особей

группы-2 после однократной санации физиологическим раствором брюшную полость еще на три минуты заполняли 0,02% водным раствором хлоргексидина биглюконата в количестве 400 мл. У животных группы-3 в интервале между двумя промываниями брюшной полости физиологическим раствором выполняли локальную обработку макроскопически измененных участков поджелудочной железы ОКГС с концентрацией озона 40 мг/л, скоростью направленного потока 2 л/мин, временем воздействия 30 сек./8 см поверхности с помощью оригинального устройства [22].

Антибактериальной терапии животные не получали. С целью регидратации в межоперационном периоде всем особям вводили физиологический раствор натрия хлорида подкожно в количестве 30 мл/кг в сутки. Спустя 36 часов после первой релапаротомии (60 часов с момента моделирования ЭИП) выжившим животным выполняли вторую санационную операцию с аналогичным объемом мероприятий.

Контрольная группа включала шесть ложнооперированных особей, перенесших только лапаротомию, ревизию органов и непрерывное ушивание брюшной стенки без моделирования ЭИП. Через 24 и 60 часов после лапаротомии в этой группе осуществляли повторные вмешательства, во время каждого из которых брюшную полость двукратно заполняли физиологическим раствором, в объеме и с кратностью, аналогично использовавшимся в группе-1.

Наблюдение за всеми животными продолжали в течение четырех суток с момента выполнения первой операции. По истечении этого периода под наркозом выполняли третью релапаротомию, забор перитонеального экссудата и биоптатов поджелудочной железы, трансдиафрагмальный доступ в левую плевральную полость с забором артериальной крови из полости левого желудочка и последующим выведением животных из эксперимента путем внутрисердечной передозировки натрия тиопентала.

Объектами микробиологического исследования служили биоптаты поджелудочной железы, перитонеальный экссудат, артериальная кровь. Для количественного определения степени контаминации жидкие материалы, а также биоптаты поджелудочной железы после асептического взвешивания и растирания со стерильным кварцевым песком засеивали по Gould на элективные среды. Через сутки количественно учитывали степень обсемененности материалов, оценивали особенности роста, морфологические и тинкториальные свойства микроорганизмов, производили отсеивание колоний на накопительные и дифференциальные среды. При определении биохимических свойств изолятов использовали идентификационные тесты-стрипы API 20E, API 20Strep, API Staph производства «bioMérieux» (Франция).

Для статистической обработки результатов исследования использовали программу SPSS-22.0 (IBM, США). Для оценки значимости различий частоты

встречаемости качественных признаков, выраженной в долях процентов, использовали непараметрический критерий Пирсона χ^2 с поправкой на непрерывность, при наличии хотя бы одного ожидаемого значения менее 5 - двусторонний точный критерий Фишера. Абсолютные величины представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (P25; P75). После проведения множественного сравнения с использованием непараметрического критерия Крускала-Уоллиса данные независимых групп подвергали парному сравнению по критерию Манна-Уитни, данные связанных групп оценивали с помощью рангового критерия Уилкоксона. Различия принимали статистически значимыми при $p < 0,05$. При множественном сравнении с учетом поправки Бонферрони для трех групп критический уровень значимости принимали равным 0,017.

Результаты

Во время первой релапаротомии в брюшной полости всех животных с моделью ЭИП определялся серозно-геморрагический экссудат, множественные очаги стеатонекрозов, геморрагии на париетальной и висцеральной брюшине. Поджелудочная железа слабо дифференцировалась на фоне брыжейки двенадцатиперстной кишки, представляя собой протяженные сливающиеся участки некрозов серого или белесоватого цвета (рис. 1).

В интервале времени между двумя программными операциями (в сроки от 24 до 60 часов) погибли три особи группы-1 (23,1%) и две – группы-2 (16,7%, $p=1,000$). Вторая санация выполнена 20 выжившим животным групп-1 и 2, а также всем животным групп-3 и контрольной. До окончания запланированного периода наблюдения погибли еще три кролика группы-1 (23,1%), четыре – группы-2 (33,3%) и два – группы-3 (16,7%, $p > 0,05$). Суммарная летальность за весь 96-часовой период составила в исследуемых

группах, в среднем, 37,8%, в том числе 46,2% (шесть особей) в группе-1, 50,0% (шесть особей) – в группе-2 и 16,7% (две особи) – в группе-3 ($p > 0,05$). Все животные контрольной группы выведены из эксперимента в запланированные сроки - по истечении четырех суток с момента выполнения первой лапаротомии.

Макроскопически во время завершающей релапаротомии у пяти (71,4%) и четырех особей (66,7%) групп-1 и 2, соответственно, выявлен гнойный перитонеальный экссудат, у всех животных (100,0%) наблюдались явления динамической кишечной непроходимости. У большинства особей определялись межкишечные инфильтраты (57,1% и 100,0% в группе-1 и 2, соответственно, $p=0,192$) и абсцессы (28,6% и 83,3%, в группе-1 и 2, соответственно, $p=0,103$).

В группе-3 гнойный экссудат брюшной полости макроскопически выявлен лишь у одной особи (10,0%, $p=0,035$ и $p=0,036$ при сравнении с результатами в группах 1 и 2, соответственно). У 90% животных группы-3 экссудат брюшной полости характеризовался прозрачностью и окраской от бесцветной до темно-желтой. Париетальная и висцеральная брюшина сохраняла бледно-розовую окраску и блеск. Дилатация желудка и тонкой кишки в группе-3 наблюдалась у трех особей ($p=0,010$ и $p=0,011$ по сравнению с частотой в группах-1 и 2, соответственно). При этом рыхлые межкишечные инфильтраты без абсцедирования обнаружены у двух особей группы-3 (20,0%, $p=0,007$ при сравнении с частотой аналогичных изменений в группе-2 (100%). Таким образом, макроскопически через 96 часов после индукции ЭИП в группе-3 отмечена значимо меньшая по сравнению с группами-1 и 2 частота выявления признаков энтеральной недостаточности, а также значимо меньшая по сравнению с группой-2 частота формирования внутрибрюшинных инфильтратов и абсцессов.



Рис. 1 А. Макроскопическая картина панкреонекроза через 24 часа после моделирования.
Fig. 1 A. Macroscopic view of pancreatic necrosis 24 hours after induction.



Рис. 1 Б. Интраоперационная локальная обработка участков панкреонекроза направленным потоком газообразного озона.
Fig. 1 B. Intraoperative topical pancreatic necrosis cleaning with the directed gaseous ozone flow.

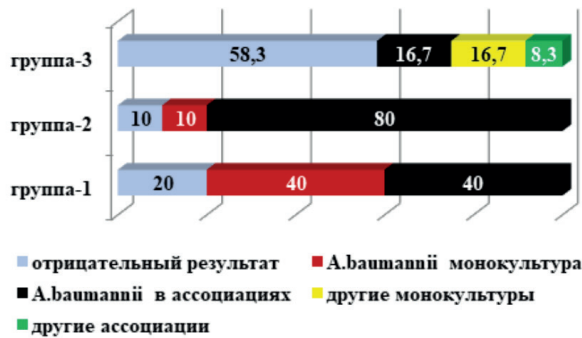


Рис. 2. Результаты микробиологического анализа экссудата брюшной полости через 60 часов после индукции экспериментального инфицированного панкреонекроза (% от количества особей, перенесших вторую релапаротомию).

Согласно результатам микробиологического исследования, частота бактериальной контаминации перитонеального экссудата через сутки после моделирования ЭИП составила, в среднем, 18,9%. При этом у четырех животных исходный возбудитель *A. baumannii* выделен в монокультуре в количестве 3,5 (3,0; 4,5) lg КОЕ/мл, у трех – в составе микробных ассоциаций с энтерококками и энтеробактериями (*E. coli*, *P. mirabilis*), количество которых не превышало 3,0 lg КОЕ/мл. Значимых межгрупповых различий в результатах бактериологического исследования в эти сроки не выявлено: бактериальный характер перитонита был верифицирован у трех особей группы-1 (23,1%), двух особей – группы-2 (16,7%) и двух – группы-3 (16,7%, $p > 0,05$).

Через 60 часов после индукции ЭИП частота положительных результатов посевов перитонеального экссудата в группах-1 и 2 увеличилась до 80,0% и 90,0% ($p = 0,012$ и $p = 0,002$ по сравнению с исходным значением), соответственно (рис. 2). Перитонеальный экссудат большинства животных группы-3 (58,3%) оставался асептическим, однако межгрупповые различия по этому показателю не обладали необходимым уровнем статистической значимости ($p > 0,017$). Этиологическая структура вторичного бактериального перитонита у 40,0% животных группы-1 и 80,0% - группы-2 была представлена ассоциациями исходного возбудителя и других неферментирующих грамотрицательных бак-

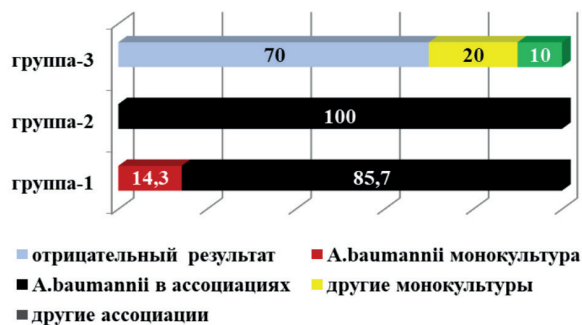


Рис. 3. Результаты микробиологического анализа экссудата брюшной полости через 96 часов после индукции ЭИП (% от количества особей, подвергнутых третьей релапаротомии).

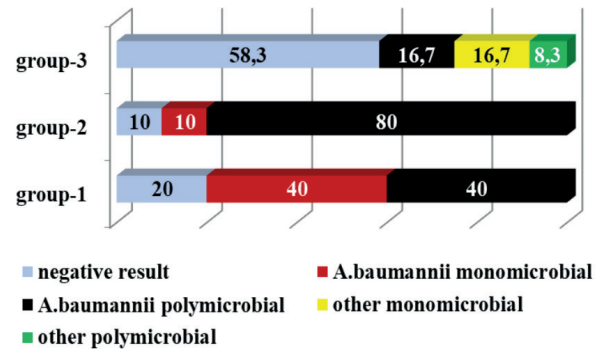


Fig. 2. The results of microbiological analysis of peritoneal fluid 60 hours after induction of experimental infected pancreatic necrosis (% of the number of animals undergoing a second relaparotomy).

терий, энтеробактерий, энтерококков (рис. 2). Степень обсемененности перитонеального экссудата исходным возбудителем (*A. baumannii*) у особей группы-2 (6,0 (5,7; 6,7) lg КОЕ/мл) значительно превышала аналогичный показатель группы-1 (5,0 (4,0; 5,5) lg КОЕ/мл, $p = 0,005$).

В группе-3 через 60 часов после начала эксперимента *A. baumannii* в составе ассоциаций идентифицирован в посевах перитонеального экссудата у двух лабораторных животных (16,7%), что значительно ниже аналогичного показателя группы-1 (80,0%, $p = 0,008$) и группы-2 (90,0%, $p = 0,002$, рис. 2). Возбудителями бактериального перитонита еще у трех особей группы-3 явились монокультуры *Enterococcus* spp. и *P. vulgaris*, а также ассоциация *E. coli* и *P. aeruginosa* (рис. 2), что подтверждает патогенетическое значение бактериальной энтерогенной транслокации во вторичном инфицировании при панкреонекрозе.

К окончанию четвертых суток после моделирования ЭИП у всех животных групп-1 и 2 верифицирован бактериальный перитонит, этиологию которого определяла микст-флора, включавшая *A. baumannii* (рис. 3). Степень контаминации перитонеального экссудата *A. baumannii* составила 7,0 (5,5; 7,5) lg КОЕ/мл в группе-1 и 6,5 (5,7; 7,0) – в группе-2 ($p > 0,05$). Максимальное количество содержания условно-патогенной кишечной микрофлоры (энтеробактерий, энтерококков), а также неферментирующих грамотрицательных бактерий отмечено при исследовании экссудата брюшной

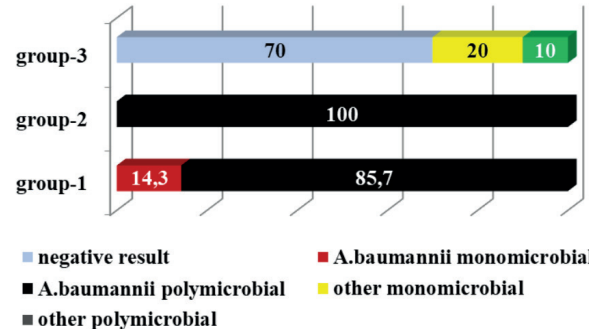


Fig. 3. The results of microbiological analysis of peritoneal fluid 96 hours after induction of experimental infected pancreatic necrosis (% of the number of animals undergoing a third relaparotomy).

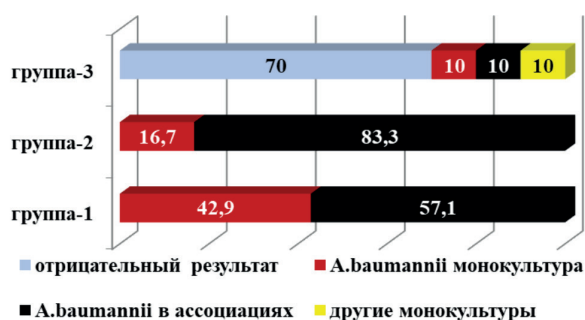


Рис. 4. Результаты микробиологического анализа некротических тканей поджелудочной железы через 96 часов после индукции ЭИП (% от количества особей, подвергнутых третьей релапаротомии).

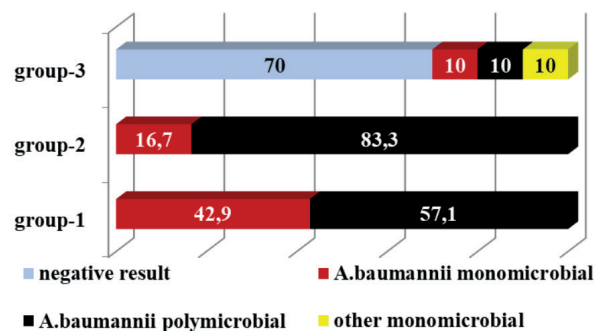


Fig. 4. The results of microbiological analysis of pancreatic necrosis tissues 96 hours after induction (% of the number of animals undergoing a third relaparotomy).



Рис. 5. Результаты микробиологического анализа артериальной крови лабораторных животных через 96 часов после индукции ЭИП (% от количества особей, подвергнутых третьей релапаротомии).

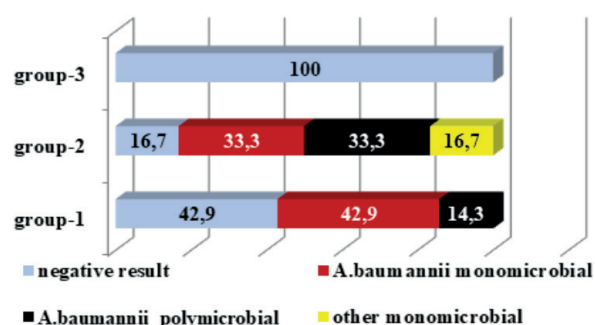


Fig. 5. The results of microbiological analysis of arterial blood 96 hours after induction of experimental infected pancreatic necrosis (% of the number of animals undergoing a third relaparotomy).

полости особей группы-2 (7,7 (7,0; 8,0) lg КОЕ/мл). Этот показатель значимо превышал степень вторичной энтерогенной контаминации в группе-1 (5,0 (3,5; 6,0) lg КОЕ/мл, $p=0,005$) и обозначенное выше количество исходного возбудителя в экссудате брюшной полости животных группы-2 (6,5 (5,7; 7,0), $p=0,010$).

У 70,0% выживших к моменту завершения эксперимента особей группы-3 посев перитонеального экссудата на питательные среды роста не дал ($p=0,010$ и $p=0,011$ в сравнении с результатом группы-1 и 2, соответственно, рис. 3). У одного животного (10,0%) идентифицирована микст-инфекция *Enterococcus* spp. и *K. pneumoniae*, у двух (20,0%) изолированы монокультуры *P. aeruginosa* и *P. vulgaris*. Степень вторичной контаминации экссудата брюшной полости в группе-3 через 96 часов после моделирования ЭИП составила 4,0 (4,0; 5,5) lg КОЕ/мл, что было значимо меньше аналогичного показателя группы-2 (7,7 (7,0; 8,0) lg КОЕ/мл, $p=0,010$). Исходный бактериальный возбудитель ЭИП в посевах перитонеального экссудата брюшной полости животных группы-3 к этому периоду не выявлялся ($p<0,001$ при межгрупповом сравнении, рис. 3).

Положительные результаты бактериологического исследования некротических тканей поджелудочной железы через 96 часов после индукции ЭИП отмечены у 100% особей групп-1 и 2, а также 30% животных группы-3 ($p=0,010$ и $p=0,011$ по сравнению с показателями групп-1 и 2, соответственно, рис. 4). В большин-

стве случаев положительные результаты посевов были представлены ассоциациями возбудителя, использованного при моделировании ЭИП (*A. baumannii*), с представителями семейства *Enterobacteriaceae* и рода *Enterococcus* (рис. 4). Степень первичной контаминации (*A. baumannii*) значимо не отличалась у животных группы-1 (6,0 (5,0; 6,7) lg КОЕ/г) и группы-2 (6,5 (5,5; 7,0) lg КОЕ/г, $p=0,415$). Степень вторичной контаминации ткани органа (энтеробактериями и энтерококками) составила 4,0 (3,0; 4,0) и 5,5 (5,0; 6,7) lg КОЕ/г у особей групп-1 и 2, соответственно ($p=0,010$). При этом значимые различия обнаружены не только при межгрупповом сравнении степени вторичной бактериальной обсемененности поджелудочной железы, но и внутри результатов исследования биоптатов группы-1 при сравнении количества исходного возбудителя и других микроорганизмов ($p=0,005$). У особей группы-2 количество *A. baumannii* и других микроорганизмов в некротических тканях поджелудочной железы значимо не отличалось ($p=0,378$).

Отсутствие исходного возбудителя отмечено при исследовании 80,0% панкреатических биоптатов у животных группы-3 ($p=0,002$ и $p=0,007$ при сравнении с аналогичным результатом (0%) в группе-1 и 2, соответственно, рис. 4). *A. baumannii* в количестве 103 КОЕ/г идентифицирован в посевах некротических тканей поджелудочной железы только двух животных группы-3, в том числе у одного – в ассоциации с *P.*

aeruginosa. Этиология ЭИП еще у одной особи группы-3 определялась монокультурой *P. vulgaris*, при этом степень вторичной контаминации в группе не превышала 5×10^2 КОЕ/г ткани.

Положительные результаты микробиологического анализа артериальной крови лабораторных животных спустя четверо суток с момента индукции ЭИП отмечены с частотой 57,2% и 83,3% в группе-1 и 2, соответственно ($p=0,559$, рис. 5). Монокультура *A. baumannii* выделена в посевах трех особей группы-1 (42,9%) КОЕ/мл и у двух особей группы-2 (33,3%). Ассоциации исходного возбудителя с представителями родов *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter* изолированы у трех животных: одного – в группе-1 (14,3%) и двух – в группе-2 (33,3%, рис. 5). Еще в одном случае в группе-2 из посева крови выделена монокультура энтерококка. Содержание микроорганизмов в артериальной крови не превышало 10^4 КОЕ/мл, значимо не отличаясь как при межгрупповом сравнении, так и внутри групп при сопоставлении бактериального числа *A. baumannii* с энтеробактериями и энтерококками.

У всех выживших особей группы-3 посева артериальной крови на питательные среды сохраняли стерильность ($p=0,015$ и $p=0,001$ при сравнении с результатом группы-1 и 2, соответственно, рис. 5). В группе ложнооперированных животных положительных результатов микробиологического анализа перитонеального экссудата, биоптатов поджелудочной железы, артериальной крови не зарегистрировано.

Обсуждение

Результаты динамического микробиологического исследования проб перитонеального экссудата, артериальной крови, биоптатов поджелудочной железы лабораторных животных с ЭИП, с выделением бактериальных культур разных таксономических групп, включающих не только использованный при моделировании *A. baumannii*, подтверждают значение энтерогенной транслокации в патогенезе гнойных осложнений острого панкреатита [25]. Применение рутинно используемого на практике изотонического раствора натрия хлорида не обладало необходимым санационным эффектом вне назначения системной антибактериальной терапии, о чем свидетельствует увеличение частоты (с 23,1 до 100,0%, $p=0,003$) и степени (с 3,5 (3,0; 4,5) до 7,0 (5,5; 7,5) lg КОЕ/мл, $p<0,001$) бактериальной контаминации перитонеального экссудата в сроки от 24 до 96 часов после индукции ЭИП. Это согласуется с результатами современных исследований, свидетельствующих о сомнительной актуальности базисного принципа метода промывания брюшной полости большими объемами изотонического раствора натрия хлорида («the solution to pollution is dilution» - «проблема загрязнения решается разбавлением») и демонстрирующих отсутствие его влияния на летальность с тенденцией к увеличению частоты развития внутрибрюшинных абсцессов [4].

Результаты использования 0,02% водного раствора хлоргексидина биглюконата для интраоперационной санации брюшной полости при ЭИП по большинству показателей микробиологического исследования значимо не отличались от достигнутых при применении изотонического раствора натрия хлорида. Вместе с тем, бактериальное число исходного возбудителя ЭИП *A. baumannii* в перитонеальном экссудате через 60 часов, а также степень вторичной (энтерогенной) контаминации биоптатов поджелудочной железы и экссудата брюшной полости через 96 часов после индукции ЭИП в группе-2 значимо превышали аналогичные показатели группы-1. Макроскопически при завершающей релапаротомии у особей, перенесших интраперитонеальное воздействие раствора хлоргексидина биглюконата, отмечена максимальная частота формирования межкишечных инфильтратов (100,0%) и абсцессов (83,3%), хотя различия по этим показателям с группой-1 не достигали уровня статистической значимости. По результатам предшествующих исследований *in vitro* водный раствор хлоргексидина не обладал достаточным бактерицидным эффектом в отношении клинических штаммов вирулентных микроорганизмов в составе биопленок [18, 26]. Риски использования малоэффективных антисептических растворов или их субингибирующих концентраций связаны с созданием неблагоприятных, но не лимитирующих условий для микроорганизмов, стимулирующей к продукции факторов вирулентности и персистенции, в том числе пленкообразованию [27], что косвенно подтверждается результатами проведенного количественного микробиологического исследования.

Uysal B. и соавторы (2010) впервые представили возможности и преимущества интраперитонеального применения газообразного озона перед гипербарической оксигенацией в уменьшении тяжести экспериментального острого панкреатита, сокращении летальности и частоты инфекционных осложнений у лабораторных животных [28]. В последующем Oztas Y. и соавторы (2011) подтвердили эффективность внутрибрюшного введения газообразного озона в качестве монотерапии экспериментального асептического панкреонекроза, предупреждающего процессы бактериальной транслокации и уменьшающего степень повреждения железы, в отличие от варианта комбинированного лечения [29].

Нами впервые изучены качественные и количественные изменения бактериальной контаминации поджелудочной железы, перитонеального экссудата, крови лабораторных животных на фоне местного применения ОКГС в лечении ЭИП. Макроскопически особи, перенесшие две санационные релапаротомии с использованием направленного потока газообразного озона, отличались значимо меньшей частотой развития энтеральной недостаточности (по сравнению с животными групп сравнения), формирования внутрибрюшинных инфильтратов и абсцессов (по сравнению

с особями, перенесшими санации раствором хлоргексидина). Согласно результатам микробиологического исследования, внутрибрюшинное применение направленного потока газообразного озона через 24 и 60 часов после индукции ЭИП позволило к исходу четвертых суток достичь элиминации исходного возбудителя (*A. baumannii*) в 80,0% проб панкреатических биоптатов, предотвратить его распространение в перитонеальный экссудат и системный кровоток лабораторных животных, в отличие от использования водных растворов натрия хлорида и хлоргексидина биглюконата. Выполненная обработка ОКГС также сопровождалась значимым снижением в анализируемых пробах как бактериального числа *A. baumannii*, так и степени вторичной (энтерогенной) контаминации другими условно-патогенными микроорганизмами.

Механизмы действия ОКГС на вирулентные микроорганизмы хорошо изучены *in vitro*. Известно, что обработка ОКГС сопровождается эффективной эрадикацией как планктонных, так и защищенных в составе сообществ микроорганизмов [18,23] за счет разрушения трехмерной структуры матрикса и повреждения бактериальных мембран [24]. Непосредственные механизмы бактерицидного действия озона включают окисление сульфгидрильных групп и аминокислот ферментов, пептидов и белков клеточной стенки, а также полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидов цитоплазматической мембраны с последующей деструкцией внутриклеточных компонентов [30].

Проведенное исследование имеет ряд ограничений, прежде всего – экспериментальный характер с моделированием ЭИП у лабораторных животных-кроликов с внутрибрюшинным расположением поджелудочной железы, отсутствие применения системной антибактериальной терапии, продолжительность наблюдения, ограниченная 96 часами. Перспективы трансляции полученных результатов в клиническую практику определяют актуальность дальнейшего продолжения исследования с использованием современных молекулярных методов бактериологического анализа и морфо-функциональной оценкой безопасности

различных режимов направленной обработки тканей и органов брюшной полости, забрюшинного пространства ОКГС.

Заключение

Внутрибрюшинное применение направленного потока газообразного озона через 24 и 60 часов после индукции ЭИП позволило к исходу четвертых суток достичь элиминации исходного возбудителя (*A. baumannii*) в 80,0% проб панкреатических биоптатов, предотвратить его распространение в перитонеальный экссудат и системный кровоток лабораторных животных, в отличие от использования водных растворов натрия хлорида и хлоргексидина биглюконата. Выполненная обработка ОКГС также сопровождалась значимым снижением в анализируемых пробах как бактериального числа *A. baumannii*, так и степени вторичной (энтерогенной) контаминации другими условно-патогенными микроорганизмами. Макроскопически особи, перенесшие две санационные релапаротомии с использованием направленного потока газообразного озона, отличались значимо меньшей частотой развития энтеральной недостаточности (по сравнению с животными групп сравнения), формирования внутрибрюшинных инфильтратов и абсцессов (по сравнению с особями, перенесшими санации раствором хлоргексидина).

Перспективы трансляции полученных результатов в клиническую практику определяют актуальность дальнейшего продолжения исследования с использованием современных молекулярных методов бактериологического анализа и морфо-функциональной оценкой безопасности различных режимов направленной обработки тканей и органов брюшной полости, забрюшинного пространства ОКГС.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

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

Список литературы

1. Винник Ю.С., Перьянова О.В., Якимов С.В., Анишина О.В., Петрушко С.И. Применение озонированного физиологического раствора в комплексном лечении гнойных осложнений острого панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2002; 7: 1: 59-62.
2. Глухов А.А., Суханов В.Г., Остроушко А.П., Новиков И.И. Применение видеолaparоскопической гидропрессивной санации брюшной полости при остром перитоните. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2009; 2: 3: 199-206.
3. Qadan M, Dajani D, Dickinson A, Polk HC Jr. Meta-analysis of the effect of peritoneal lavage on survival in experimental peritonitis. *Br J Surg*. 2010; 97: 2: 151-159. DOI:10.1002/bjs.6906
4. Mashbari H, Hemdi M, Chow KL, Doherty JC, Merlotti GJ, Salzman SL, et al. A Randomized Controlled Trial on Intra-Abdominal Irrigation during Emergency Trauma Laparotomy; Time for Yet Another Paradigm Shift. *Bull Emerg Trauma*. 2018; 6: 2: 100-107. DOI:10.29252/beat-060203
5. Sada H, Egi H, Ide K, Sawada H, Sumi Y, Hattori M, et al. Peritoneal lavage with hydrogen-rich saline can be an effective and practical procedure for acute peritonitis. *Surg Today*. 2021; 51: 11: 1860-1871. DOI:10.1007/s00595-021-02271-z

References

1. Vinnik YuS, Peryanova OV, Yakimov SV, Anishina OV, Petrushko SI. Application of the ozonated sodium solution in complex with antibiotics in management and prophylaxis of the acute pancreatitis septic complications. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2002; 7: 1: 59-62. (in Russ.)
2. Glukhov AA, Sukhanov VG, Ostroushko AP, Novikov II. Application Videolaparoscopic Hydropress Sanations of an Abdominal Cavity at an Acute Peritonitis. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2009; 2: 3: 199-206. (in Russ.)
3. Qadan M, Dajani D, Dickinson A, Polk HC Jr. Meta-analysis of the effect of peritoneal lavage on survival in experimental peritonitis. *Br J Surg*. 2010; 97: 2: 151-159. doi:10.1002/bjs.6906
4. Mashbari H, Hemdi M, Chow KL, Doherty JC, Merlotti GJ, Salzman SL, et al. A Randomized Controlled Trial on Intra-Abdominal Irrigation during Emergency Trauma Laparotomy; Time for Yet Another Paradigm Shift. *Bull Emerg Trauma*. 2018; 6: 2: 100-107. doi:10.29252/beat-060203
5. Sada H, Egi H, Ide K, Sawada H, Sumi Y, Hattori M, et al. Peritoneal lavage with hydrogen-rich saline can be an effective and practical

6. Oztan MO, Ercan UK, Aksoy Gokmen A, Simsek F, Ozdemir GD, Koyluoglu G. Irrigation of peritoneal cavity with cold atmospheric plasma treated solution effectively reduces microbial load in rat acute peritonitis model. *Sci Rep.* 2022; 12: 1: 3646. DOI:10.1038/s41598-022-07598-2
7. Салахов Е.К., Власов А.П. Способы санации брюшной полости при распространенных формах перитонита. *Современные проблемы науки и образования.* 2014; 1: 157.
8. Сажнев Д.И., Глухов А.А., Андреев А.А. Абсцессы брюшной полости. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2019; 12: 4: 282-289. DOI:10.18499/2070-478X-2019-12-4-282-289
9. Мохов Е.М., Морозов А.М., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Серова Н.Е. О месте бактериофагов в комплексном лечении перитонита аппендикулярного происхождения. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2017; 10: 4: 265-268. DOI:10.18499/2070-478X-2017-10-4-265-268.
10. Суковатых Б.С., Затолокина М.А., Мосолова А.В. Экспериментальное обоснование применения иммобилизированной формы мирамистина в лечении распространенного перитонита. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2021; 14: 1: 53-60. DOI:10.18499/2070-478X-2021-14-1-53-60.
11. Jia Y, Li Z, Feng Y, Cui R, Dong Y, Zhang X, et al. Methane-Rich Saline Ameliorates Sepsis-Induced Acute Kidney Injury through Anti-Inflammation, Antioxidative, and Antiapoptosis Effects by Regulating Endoplasmic Reticulum Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018: 4756846. DOI:10.1155/2018/4756846
12. Суковатых Б.С., Итинсон А.И., Еленская Е.А., Пашков В.М., Андрухина Е.Г. Оптимизация лечения инфицированного панкреонекроза. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2016; 9: 4: 258-265. DOI:10.18499/2070-478X-2016-9-4-258-265.
13. Мизгирёв Д.В., Кремлёв В.В., Неделова Л.А., Поздеев В.Н., Катыхшева А.А., Дуберман Б.Л. Острый некротический панкреатит – причины летальных исходов: одноцентровое ретроспективное исследование. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2019; 12: 1: 29-37. DOI:10.18499/2070-478X-2019-12-1-29-37.
14. Ревишвили А.Ш., Кубышкин В.А., Затевахин И.И., Багненко С.Ф., Полушин Ю.С., Майстренко Н.А. и др. Острый панкреатит. Клинические рекомендации. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/326_4. Ссылка активна на 06.08.2022.
15. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American gastroenterological association clinical practice update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology.* 2020; 158: 1: 67-75.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2019.07.064
16. Григорьев Е.Г., Кривцов Г.А., Плоткин Л.Л., Прибыткова О.В., Совцов С.А. Острый перитонит. Клинические рекомендации. Доступно по: <http://xn----9sdbdebjx7bduahou3a5d.xn--plai/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostryi-peritonit.html>. Ссылка активна на 06.08.2022.
17. Mohan BP, Madhu D, Toy G, Chandan S, Khan SR, Kassab LL, et al. Hydrogen peroxide-assisted endoscopic necrosectomy of pancreatic walled-off necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2022; 95: 6: 1060-1066.e7. DOI:10.1016/j.gie.2022.01.018
18. Винник Ю.С., Теплякова О.В., Перьянова О.В., Тяпкин С.И., Соседова Е.В. Адгезивная активность микроорганизмов в выборе дренажного полимера и местных антисептиков при инфицированном панкреонекрозе. *Анналы хирургической гепатологии.* 2013; 18: 4: 100-108.
19. Batoni G, Maisetta G, Esin S. Microbial Biofilms and Antibiofilm Agents 2.0. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 14: 7932. DOI:10.3390/ijms23147932
20. Пархисенко Ю.А., Глухов А.А., Мошуров Р.И. Применение озонотерапии с целью неспецифической иммунокоррекции у больных с распространенными формами перитонита. *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2015; 18: 5: 69-71.
21. Wen Q., Liu D., Wang X., Zhang Y., Fang S., Qiu X., Chen Q. A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers. *Int. Wound J.* 2022; 19: 4: 853-870. DOI:10.1111/iwj.13687
22. Винник Ю.С., Плахотникова А.М., Кириченко А.К., Куковков В.А., Теплякова О.В. Использование направленного потока озон-кислородной газовой смеси для санации гнойной раны в эксперименте. *Новости хирургии.* 2015; 23: 4: 372-378. DOI:10.18484/2305-0047.2015.4.372
23. Ibáñez-Cervantes G., Cruz-Cruz C., Durán-Manuel E.M., Loyola-Cruz M.Á., Cureño-Díaz M.A., Castro-Escarpullí G. et al. Disinfection efficacy of ozone on ESKAPE bacteria biofilms: potential use in difficult-to-access medical devices. *Am. J. Infect. Control.* 2022; S0196-6553: 22: 00233-00234. DOI:10.1016/j.ajic.2022.03.037
24. Piletić K., Kovač B., Perčić M., Žigon J., Broznić D., Karleuša L. et al. Disinfecting action of gaseous ozone on OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* biofilm in vitro. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19: 10: 6177. DOI:10.3390/ijerph19106177
25. Liu J, Huang L, Luo M, Xia X. Bacterial translocation in acute pancreatitis. *Crit. Rev. Microbiol.* 2019; 45: 5-6: 539-547. DOI:10.1080/1040841X.2019.1621795
- procedure for acute peritonitis. *Surg Today.* 2021; 51: 11: 1860-1871. doi:10.1007/s00595-021-02271-z
6. Oztan MO, Ercan UK, Aksoy Gokmen A, Simsek F, Ozdemir GD, Koyluoglu G. Irrigation of peritoneal cavity with cold atmospheric plasma treated solution effectively reduces microbial load in rat acute peritonitis model. *Sci Rep.* 2022; 12: 1: 3646. DOI:10.1038/s41598-022-07598-2
7. Salakhov EK, Vlasov AP. Methods readjustment abdominal disseminated peritonitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014; 1: 157. (in Russ.)
8. Sazhnev DI, Glukhov AA, Andreev AA. Abdominal Abscesses. *Journal of experimental and clinical surgery.* 2019; 12: 4: 282-289. (in Russ.) DOI:10.18499/2070-478X-2019-12-4-282-289
9. Mokhov EM, Morozov AM, Kadykov VA, Askerov EM, Serova NE. The role of bacteriophages in the complex treatment of peritonitis of appendicular origin. *Journal of experimental and clinical surgery of experimental and clinical surgery.* 2017; 10: 4: 265-268. (in Russ.) DOI:10.18499/2070-478X-2017-10-4-265-268
10. Sukovatykh BS, Zatolokina MA, Mosolova AV. Using The Immobilized Form of the Miramistin® in Experimental Confirmation of Diffuse Peritonitis Treatment. *Journal of experimental and clinical surgery.* 2021; 14: 1: 53-60. (in Russ.) DOI:10.18499/2070-478X-2021-14-1-53-60.
11. Jia Y, Li Z, Feng Y, Cui R, Dong Y, Zhang X, et al. Methane-Rich Saline Ameliorates Sepsis-Induced Acute Kidney Injury through Anti-Inflammation, Antioxidative, and Antiapoptosis Effects by Regulating Endoplasmic Reticulum Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018: 4756846. doi:10.1155/2018/4756846
12. Sukovatykh BS, Itinson AI, Elenskaya EA, Pashkov VM, Andruhina EG. Optimization of Treatment of Infected Pancreatic Necrosis. *Journal of experimental and clinical surgery.* 2016; 9: 4: 258-265. (in Russ.) DOI:10.18499/2070-478X-2016-9-4-258-265
13. Mizgirev DV, Kremlev VV, Neledova LA, Pozddev VN, Katysheva AA, Duberman BL. Acute Necrotising Pancreatitis - Causes of Deaths: Single-Centre Retrospective Study. *Journal of experimental and clinical surgery.* 2019; 12: 1: 29-37. (in Russ.) DOI:10.18499/2070-478X-2019-12-1-29-37
14. Revishvili ASH, Kubyskhin VA, Zatevakhin II, Bagненко SF, Polushin YuS, Maystrenko NA, et al. Ostryj pankreatit. *Klinicheskie rekomendacii.* Dostupno по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/326_4. Ssylka aktivna na 06.08.2022.
15. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American gastroenterological association clinical practice update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology.* 2020; 158: 1: 67-75.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2019.07.064
16. Grigorev EG, Krivtsov GA, Plotkin LL, Pribytkova OV, Sovtsov SA. Ostryj peritonit. *Klinicheskie rekomendacii.* Dostupno по: <http://xn----9sdbdebjx7bduahou3a5d.xn--plai/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostryi-peritonit.html>. Ssylka aktivna na 06.08.2022. (in Russ.)
17. Mohan BP, Madhu D, Toy G, Chandan S, Khan SR, Kassab LL, et al. Hydrogen peroxide-assisted endoscopic necrosectomy of pancreatic walled-off necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2022; 95: 6: 1060-1066.e7. DOI:10.1016/j.gie.2022.01.018
18. Vinnik YuS, Tepljakova OV, Peryanova OV, Tyapkin SI, Sosodova EV. Microbial adhesion activity on choosing drainage polymer and local antiseptics in patients with pancreonecrosis and local antiseptics in patients with pancreonecrosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2013; 18: 4: 100-108. (in Russ.)
19. Batoni G, Maisetta G, Esin S. Microbial Biofilms and Antibiofilm Agents 2.0. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 14: 7932. doi:10.3390/ijms23147932
20. Parhisenko YuA, Gluhov AA, Moshurov IP. Ozone therapy for the purpose of non-specific immunomodulation in patients with common forms of peritonitis. *Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny).* 2015; 18: 5: 69-71. (in Russ.)
21. Wen Q., Liu D., Wang X., Zhang Y., Fang S., Qiu X., Chen Q. A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers. *Int. Wound J.* 2022; 19: 4: 853-870. DOI:10.1111/iwj.13687
22. Vinnik YuS, Plakhotnikova AM, Kirichenko AK, Kukonkov VA, Tepljakova OV. The application of directional flow of the ozone-oxygen gaseous mixture to a sanitation of pyogenic wounds in the experiment. *Novosti Khirurgii.* 2015; 23: 4: 372-378. (in Russ.) DOI:10.18484/2305-0047.2015.4.372
23. Ibáñez-Cervantes G., Cruz-Cruz C., Durán-Manuel E.M., Loyola-Cruz M.Á., Cureño-Díaz M.A., Castro-Escarpullí G. et al. Disinfection efficacy of ozone on ESKAPE bacteria biofilms: potential use in difficult-to-access medical devices. *Am. J. Infect. Control.* 2022; S0196-6553: 22: 00233-00234. DOI:10.1016/j.ajic.2022.03.037
24. Piletić K., Kovač B., Perčić M., Žigon J., Broznić D., Karleuša L. et al. Disinfecting action of gaseous ozone on OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* biofilm in vitro. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19: 10: 6177. DOI:10.3390/ijerph19106177

26. Bonez PC, Dos Santos Alves CF, Dalmolin TV, Agertt VA, Mizdal CR, Flores Vda C, et al. Chlorhexidine activity against bacterial biofilms. *Am. J. Infect. Control.* 2013; 41: 12: e119-122. DOI:10.1016/j.ajic.2013.05.002
27. Buxser S. Has resistance to chlorhexidine increased among clinically-relevant bacteria? A systematic review of time course and subpopulation data. *PLoS One.* 2021; 16: 8: e0256336. DOI:10.1371/journal.pone.0256336
28. Uysal B, Yasar M, Ersoz N, Coskun O, Kilic A, Cayc T, et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy and medical ozone therapy in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2010; 39: 1: 9-15. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181bb5ae3
29. Oztas Y, Uysal B, Kaldirim U, Poyrazoglu Y, Yasar M, Cayci T, et al. Inhibition of iNOS reduces the therapeutic effects of ozone in acute necrotizing pancreatitis: an in vivo animal study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2011; 71: 5: 370-377. DOI:10.3109/00365513.2011.572183
30. Panebianco F, Rubiola S, Di Ciccio PA. The use of ozone as an eco-friendly strategy against microbial biofilm in dairy manufacturing plants: a review. *Microorganisms.* 2022; 10: 1: 162. DOI:10.3390/microorganisms10010162
25. Liu J, Huang L, Luo M, Xia X. Bacterial translocation in acute pancreatitis. *Crit. Rev. Microbiol.* 2019; 45: 5-6: 539-547. doi:10.1080/1040841X.2019.1621795
26. Bonez PC, Dos Santos Alves CF, Dalmolin TV, Agertt VA, Mizdal CR, Flores Vda C, et al. Chlorhexidine activity against bacterial biofilms. *Am. J. Infect. Control.* 2013; 41: 12: e119-122. DOI:10.1016/j.ajic.2013.05.002
27. Buxser S. Has resistance to chlorhexidine increased among clinically-relevant bacteria? A systematic review of time course and subpopulation data. *PLoS One.* 2021; 16: 8: e0256336. DOI:10.1371/journal.pone.0256336
28. Uysal B, Yasar M, Ersoz N, Coskun O, Kilic A, Cayc T, et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy and medical ozone therapy in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2010; 39: 1: 9-15. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181bb5ae3
29. Oztas Y, Uysal B, Kaldirim U, Poyrazoglu Y, Yasar M, Cayci T, et al. Inhibition of iNOS reduces the therapeutic effects of ozone in acute necrotizing pancreatitis: an in vivo animal study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2011; 71: 5: 370-377. DOI:10.3109/00365513.2011.572183
30. Panebianco F, Rubiola S, Di Ciccio PA. The use of ozone as an eco-friendly strategy against microbial biofilm in dairy manufacturing plants: a review. *Microorganisms.* 2022; 10: 1: 162. DOI:10.3390/microorganisms10010162

Информация об авторах

1. Теплякова Ольга Валериевна - д.м.н., доцент, профессор кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, e-mail: teplyakova-olga@ya.ru
2. Винник Юрий Семенович - заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии имени профессора М. И. Гульмана ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, e-mail: yuvinnik@ya.ru
3. Перьянова Ольга Владимировна - к.б.н., доцент, доцент кафедры микробиологии имени доцента Б.М.Зельмановича ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, e-mail: perianova@mail.ru
4. Якимов Сергей Владимирович - д.м.н., профессор, профессор кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, e-mail: ozon6969@mail.ru
5. Ергулеева Анна Дмитриевна - аспирант кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, врач-хирург операционного блока «РЖД-Медицина» города Красноярск, e-mail: anytaerguleewa@gmail.com
6. Понедельник Дарья Николаевна - студентка 6 курса лечебного факультета, член СНО кафедры общей хирургии имени профессора М. И. Гульмана ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, e-mail: ponedela.dasha12@mail.ru

Information about the Authors

1. Olga Valerievna Teplyakova - M.D., Associate Professor, Professor of the General Surgery Department named after Professor M. I. Gulman, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: teplyakova-olga@ya.ru
2. Yurii Semenovich Vinnik - Honored Worker of Science of the Russian Federation, M.D., Professor, Head of the General Surgery Department named after Professor M. I. Gulman, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: yuvinnik@ya.ru
3. Olga Vladimirovna Peryanova - Ph.D., Associate Professor, Associate Professor of the Microbiology Department named after B.M. Zelmanovitch, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: perianova@mail.ru
4. Sergey Vladimirovich Yakimov - M.D., Professor of the General Surgery Department named after Professor M. I. Gulman, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: ozon6969@mail.ru
5. Anna Dmitrievna Erguleeva - Postgraduate Student of the General Surgery Department named after Professor M. I. Gulman, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, surgeon of the Operational Unit, Clinical hospital «RZD-Medicine» city Krasnoyarsk, e-mail: anytaerguleewa@gmail.com
6. Darya Nikolaevna Ponedelnik - Student of the General Medicine Faculty, Students Scientific Society of the General Surgery Department named after Professor M. I. Gulman, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: ponedela.dasha12@mail.ru

Цитировать:

Винник Ю.С., Теплякова О.В., Перьянова О.В., Якимов С.В., Ергулеева А.Д., Понедельник Д.Н. Результаты микробиологической оценки санационного эффекта газообразного озона при лечении экспериментального инфицированного панкреонекроза. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2022; 15: 4: 290-299. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-4-290-299.

To cite this article:

Vinnik Yu.S., Teplyakova O.V., Peryanova O.V., Erguleeva A.D., Ponedelnik D.N. Sanitation Effect of Gaseous Ozone in the Treatment of Experimental Infected Pancreatic Necrosis: Microbiological Evaluation. *Journal of experimental and clinical surgery* 2022; 15: 4: 290-299. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-4-290-299.