

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИИ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Морозов А.М.¹, Сергеев А.Н.¹, Жуков С.В.¹, Морозова А.Д.², Рыжова Т.С.¹,
Пахомов М.А.¹ Беляк М.А.¹, Хорак К.И.¹, Думанов В.Ф.³

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет Минздрава России», Тверь, e-mail: ammorozovv@gmail.com;

² ГБУЗ ГКБ № 7 города Тверь;

³ ГБУЗ ДЗМ МНПЦБТ, Москва

Инфекционные осложнения области оперативного вмешательства на протяжении многих веков являются одной из центральных проблем в хирургической практике. Развитие инфекционного процесса замедляет процессы регенерации области операционной раны, увеличивает сроки реабилитации пациентов в послеоперационном периоде, время пребывания в стационаре и соответственно материальные затраты на лечение. В связи с этим в современной хирургической практике существует широкий арсенал методов и средств противомикробной профилактики, которые используются как в предоперационном периоде, так и в интра- и послеоперационном периодах. В основе профилактики хирургической инфекции неизменно на протяжении многих веков лежат методы асептики и антисептики. Наибольшее распространение получили методы биологической антисептики, включающие использование антибиотиков, ферментов и бактериофагов, а также методы физической антисептики, такие как орошение и дренирование ран, использование усовершенствованных перевязочных материалов и раневых покрытий. Отдельную категорию методов профилактики инфекционных осложнений составляют методы, направленные на стимуляцию процесса регенерации послеоперационных ран. Однако, несмотря на значительный прогресс в этой области, проблема хирургической инфекции остается нерешенной, интерес к ней не снижается, и в настоящее время активно ведутся исследования, направленные на поиск более эффективных, удобных в использовании и экономически выгодных методов и средств.

Ключевые слова: хирургическая инфекция, противомикробная профилактика, периоперационная профилактика, антибиотикопрофилактика, биологическая антисептика, физическая антисептика.

PREVENTION OF INFECTIOUS COMPLICATIONS OF SURGICAL INTERVENTION

Morozov A.M.¹, Sergeev A.N.¹, Zhukov S.V.¹, Morozova A.D.², Ryzhova T.S.¹,
Pakhomov M.A.¹, Belyak M.A.¹, Khorak K.I.¹, Dumanov V.F.³

¹ FGBOU VO «Tver State Medical University Ministry of Health of Russia», Tver, e-mail: ammorozovv@gmail.com;

² GBUZ GKB № 7 of the city of Tver;

³ GBUZ DZM MNPTSBT, Moscow

Infectious complications in the field of surgical intervention have been one of the Central problems in surgical practice for many centuries. The development of the infectious process slows down the processes of regeneration of the operating wound, increases the time of rehabilitation of patients in the postoperative period, the time of their stay in the hospital and, accordingly, the material costs of treatment. In this regard, modern surgical practice has a wide Arsenal of methods and means of antimicrobial prevention, which are used both in the preoperative period and in the intra- and postoperative periods. The prevention of surgical infection has always been based on the phenomena of asepsis and antiseptics for many centuries. The most widely used methods of biological antiseptics, including the use of antibiotics, enzymes and bacteriophages, and methods of physical antiseptics, such as irrigation and drainage of wounds, the use of advanced dressings and wound coverings. A separate category of methods for the prevention of infectious complications is formed by methods aimed at stimulating the regeneration of postoperative wounds. However, despite significant progress in this area, the problem of surgical infection remains.

Keywords: surgical infection, antimicrobial prophylaxis, perioperative prophylaxis, antibiotic prophylaxis, biological antiseptics, physical antiseptics.

Хирургическая инфекция на протяжении многих веков является одной из центральных проблем в хирургической практике. Несмотря на совершенствование методик

оперативного вмешательства, методов профилактики и лечения раневой инфекции, строгое соблюдение правил асептики и антисептики и наличие мощных антибиотиков широкого спектра действия, данная проблема остается актуальной и в настоящее время. Развитие инфекционного процесса области хирургического вмешательства замедляет процессы регенерации раневого дефекта, повышает риск неблагоприятного исхода и необходимость повторных оперативных вмешательств, увеличивая таким образом сроки пребывания пациентов в стационаре и финансовую нагрузку на службы здравоохранения [1].

Хирургическая инфекция является потенциальным осложнением в виде раневой инфекции, развивающейся в месте оперативного вмешательства в результате контаминации операционной раны условно-патогенными или патогенными микроорганизмами [2]. Наиболее частой причиной инфекционного процесса в общей хирургии служат грамположительные кокки, особенно условно-патогенный золотистый стафилококк, также немаловажную роль играют грамотрицательные микроорганизмы [3–5].

Как правило, хирургическая инфекция является структурной частью инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи (ИСМП), и несет в себе все клинические, экономические и социальные последствия, характерные для данного вида инфекций [6]. По данным официальной статистики, в России ежегодно регистрируется примерно 30 тыс. случаев заражения инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи, среди которых примерно 17% приходится на инфекцию, контаминация которой произошла в результате хирургического вмешательства [7]. Поэтому актуальным вопросом в современной хирургической практике остается успешная профилактика инфекционных осложнений области хирургического вмешательства.

Для успешной профилактики послеоперационных инфекционных осложнений необходимо учитывать ряд факторов, которые при определенных условиях могут значительно влиять на частоту их возникновения. Первостепенно к таким факторам необходимо отнести общее состояние больного, состояние его иммунной системы и возможное наличие сопутствующих заболеваний; кроме того, немаловажную роль играет и техника выполняемой операции. Так, при некоторых типах операций частота послеоперационных осложнений может достигать 40% и выше, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих сахарным диабетом или имеющих другие сопутствующие хронические инфекционные и неинфекционные заболевания [8].

Для понимания принципов профилактики инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства необходимо иметь представление о существующих классификациях хирургических инфекций и о стандартной классификации ран. В основу классификации положено несколько принципов: в зависимости от глубины распространения

инфекционного процесса различают поверхностные и глубокие хирургические инфекции; а в зависимости от времени его возникновения выделяют ранние, возникающие в течение 30 дней после операции, и поздние, развивающиеся с 31-го дня до 1 года [9].

Согласно стандартной классификации ран в зависимости от степени загрязненности, раны делят на четыре класса: класс I – чистые, неинфекционные операционные раны; класс II – условно чистые раны, то есть раны, проникающие в дыхательные пути, пищеварительный тракт, половые или мочевыводящие пути в контролируемых условиях и при отсутствии необычного загрязнения; класс III – загрязненные (контаминированные) раны, которые включают открытые свежие травматические раны, операции со значительными нарушениями техники стерильности или со значительной утечкой содержимого из желудочно-кишечного тракта; класс IV – грязные или инфицированные раны, в категорию которых входят старые травматические раны, имеющие нежизнеспособные ткани, и раны с наличием выраженных клинических признаков инфекции или перфорацией внутренних органов [10].

Факторы риска, определяющие развитие хирургической инфекции, могут возникать на всех этапах периоперационного периода. В связи с этим профилактические мероприятия, направленные на предотвращение инфекционных осложнений, должны осуществляться как в предоперационный, интраоперационный, так и в послеоперационный периоды [10]. Кроме того, важную роль играют предоперационная идентификация и стратификация факторов риска [11].

Цель исследования: провести анализ современных методов противомикробной периоперационной профилактики.

Материал и методы исследования: компиляция современных российских и иностранных литературных источников, а также актуальных научных работ в области современной хирургии, содержащих информацию о противомикробной периоперационной профилактике.

Результаты исследования и их обсуждение. В настоящее время широко распространенными и высокоэффективными методами противомикробной профилактики являются методы с использованием химиотерапевтических средств, таких как различные природные и синтетические антибиотики, обладающие бактерицидным или бактериостатическим действием.

Использование антибактериальных препаратов возможно как в предоперационный, интраоперационный, так и в послеоперационный период. Однако в настоящее время под антибиотикопрофилактикой подразумевают предоперационное назначение антибиотика,

тогда как послеоперационное применение препарата производится, как правило, с терапевтической целью [12, 13].

Согласно современной концепции антибиотикопрофилактики, микробная контаминация операционной раны является неизбежной, даже при условии идеального соблюдения правил асептики и антисептики. Так, к концу операции в 80–90% случаев раны обсеменены различной микрофлорой, чаще всего представителями рода *Staphylococcus*. Целью антибиотикопрофилактики является не полная эрадикация бактерий, а значительное уменьшение их числа для предупреждения развития инфекционно-воспалительного процесса в области операции.

Ключевым моментом успешной антибиотикопрофилактики служит определение сроков введения антибактериальных препаратов. Оптимальным считается временной интервал от 0 до 2 ч до начала операции. Согласно современным стандартам, введение антибиотика с профилактической целью осуществляется внутривенно за 30–40 мин до оперативного вмешательства для достижения необходимой бактериостатической или бактерицидной концентрации антибиотика в тканях до момента их возможной микробной контаминации и поддержания этого уровня в течение всей операции, особенно к моменту наложения швов, когда микробная контаминация достигает максимума [13, 14].

Несоблюдение сроков антибиотикопрофилактики приводит к значительному снижению ее эффективности и несостоятельности предоперационной деконтаминации раны. Снижению эффективности антибиотикопрофилактики способствует и продолжение введения препаратов более чем через 24 ч после операции. Кроме того, необоснованно длительное применение антибиотиков в послеоперационном периоде приводит к повышению риска инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, а также к неэффективным материальным затратам и нежелательным лекарственным явлениям [12, 15, 16].

В настоящее время ни один антибиотик или комбинация различных антибактериальных препаратов не могут рассматриваться как идеальное профилактическое средство для всех типов операций. Подбор оптимального антибактериального препарата должен осуществляться с учетом его эффективности в отношении потенциальных экзогенных и эндогенных возбудителей хирургической инфекции, а также его переносимости пациентом и стоимости. Основными возбудителями послеоперационных инфекционных осложнений являются представители грамположительной микрофлоры кожных покровов, главным образом условно-патогенные золотистый и эпидермальный стафилококки, которые служат причиной воспаления подкожной клетчатки у 70–90% больных. Также в отдельных случаях антибиотикопрофилактика должна предупреждать развитие инфекции, вызванной наличием бактериального воспаления в других органах и

тканях, непосредственно связанных с местом оперативного вмешательства. Учитывая данный факт, в современной хирургической практике для профилактики главным образом применяют антибактериальные препараты таких групп, как полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, макролиды, фторхинолоны и некоторые другие, в спектр действия которых входит уничтожение вышеуказанных микроорганизмов [16]. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, наиболее приемлемыми для применения в хирургической практике с профилактическими целями являются цефалоспорины I–II поколения (цефазолин, цефуроксим) и ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) [17].

Согласно экспериментальным и клиническим данным, рациональное профилактическое использование антибиотиков снижает частоту послеоперационных инфекционных осложнений с 20–40% до 1,5–5%, что способствует более быстрому и комфортному восстановлению пациентов в послеоперационный период и снижению финансовых затрат хирургического стационара. В современной хирургической практике ведутся исследования, направленные на определение оптимальных сроков антибиотикопрофилактики и поиск антибактериальных препаратов с учетом их клинической и фармакоэкономической эффективности [12, 13].

Одним из ключевых подходов в профилактике хирургической инфекции неизменно на протяжении многих столетий является строгое соблюдение правил асептики и антисептики. Асептика представляет собой комплекс мероприятий, направленных на предупреждение развития микроорганизмов в ране, патологическом образовании и организме в целом [18]. Основным предоперационным мероприятием асептики является обработка рук участников операции и операционного поля, направленная на предупреждение инфицирования зоны оперативного вмешательства контактным путем. С этой целью используются дезинфицирующие средства, такие как антисептические мыла и кожные антисептики [10]. Также незаменимым асептическим методом служит стерилизация инструментов, белья, шовного и перевязочного материалов и других предметов, контактирующих с операционной раной [19]. Немаловажным для предотвращения перемещения микроорганизмов в область хирургического вмешательства является использование барьерных средств, таких как стерильные медицинские перчатки и маски [10].

Антисептика представляет собой комплекс мероприятий, направленных на уничтожение микроорганизмов в ране, патологическом образовании и организме в целом, и является необходимым этапом перед любой хирургической манипуляцией [18].

Одной из широко применяемых хирургических методик антисептики для предотвращения развития хирургической инфекции служит интраоперационное орошение

ран, которое заключается в промывании поверхности раневого дефекта с целью ее гидратации, эвакуации некротизированных или поврежденных тканей, экссудата и снижения таким способом бактериальной нагрузки в области оперативного вмешательства. Для орошения могут быть использованы физиологический раствор, растворы антибиотиков и антисептиков, а также другие комбинации [1, 19]. Ряд растворов, используемых для орошения, за исключением физиологического, не являются инертным, что подтверждается существующими экспериментальными исследованиями, вызывающими обеспокоенность по поводу цитотоксического действия некоторых бактерицидных добавок [8].

Обычно орошение проводится в конце оперативного вмешательства до момента закрытия раны. Тем не менее возможно и послеоперационное орошение ран, направленное на полноценное их очищение и обеспечение таким способом улучшения регенеративных свойств мягких тканей [1, 19]. Промывание ран с этой целью осуществляется водными растворами антисептиков. Однако в результате воздействия ряда антисептических растворов на расположенные в области оперативного вмешательства нервные окончания возможно возникновение болевых ощущений, которые вызывают значительный дискомфорт у пациентов и затрудняют послеоперационное восстановление. В связи с этим большой интерес представляют новые методы промывания ран, которые позволяют уменьшить болевые ощущения, связанные с механическим и химическим воздействием антисептических растворов [19]. Кроме того, немаловажным этапом в разработке данных методов является репрезентативная оценка боли с использованием специализированных оценочных шкал в условиях стационара, которая влияет на адекватность и эффективность лечения и обезболивания [20].

В современной хирургической практике особый интерес представляет усовершенствованный шовный материал. С целью профилактики хирургической инфекции разработаны нити с антибактериальной активностью, которые предотвращают микробную колонизацию как самого шовного материала, так и послеоперационной раны. В клинической практике активно используются нити, покрытые бактерицидным средством широкого спектра действия – триклозаном, которые доказали свою эффективность в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [3]. Так, анализ ряда исследований общих, желудочно-кишечных, колоректальных, сердечно-сосудистых хирургических операций с использованием шовных материалов, покрытых триклозаном, показал снижение частоты послеоперационных инфекционных осложнений в среднем на 33%. Помимо триклозана, существует шовный материал с другими антимикробными веществами, например с хлоргексидином [21].

Послеоперационные мероприятия также играют немаловажную роль в профилактике хирургической инфекции и включают целый ряд методов, основанных на явлениях асептики

и антисептики, направленных на очищение ран и ускорение их заживления с целью снижения риска контаминации и размножения микроорганизмов.

Как описано выше, широко распространенным методом является промывание раны растворами различных антисептиков в процессе проведения операции. Также важным элементом физической антисептики служит дренирование послеоперационных ран, заключающееся в эвакуации раневого отделяемого. Полноценное дренирование обеспечивает достаточный отток раневого экссудата, создает условия для отторжения некротизированных тканей и перехода раневого процесса в фазу регенерации. Наибольший интерес представляет проточно-аспирационное дренирование. При этом методе к наружному концу дренажной трубки присоединена система с антисептическим раствором, который проходит через область раны, а после вместе с содержимым раны подвергается аспирации через нижний конец дренажа [22].

Альтернативным подходом к профилактике инфекций в области хирургического вмешательства является использование поливалентного бактериофага [2]. Бактериофаги представляют собой вирусы, способные инфицировать и вызывать гибель бактерий без негативного воздействия на клетки человека. По этой причине предполагается, что их можно использовать отдельно или в комбинации с антибиотиками для лечения и профилактики бактериальных инфекций, в том числе в области хирургического вмешательства [23]. Кроме того, существует ряд современных исследований, подтверждающих эффективность бактериофагов при терапии инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [24].

Также для лечения ран и профилактики инфекционных осложнений в послеоперационный период используются ферментные препараты различного происхождения, относящиеся, как и бактериофаги, к методам биологической антисептики. Наибольшее распространение получили кристаллизованные препараты трипсин и химотрипсин, которые выступают в качестве некролитического, противовоспалительного, фибринолитического, антиоксидантного и противoinфекционного агента, а также способствуют снижению антибиотикорезистентности и вирулентности микроорганизмов, стимулируют синтез коллагена и оказывают обезболивающее действие [2]. Однако данная группа препаратов не имеет широкого клинического применения, так как протеолитические ферменты активны лишь во влажной среде при фиксированном значении pH 6 и способны повреждать регенерирующий соединительнотканый матрикс [25].

Перспективным направлением в послеоперационной антимикробной профилактике хирургических инфекций является использование усовершенствованных перевязочных материалов. В настоящее время существует широкий спектр высокоэффективных раневых

покрытий и перевязочных материалов, которые не только обеспечивают механическую защиту ран, но и обладают антисептической активностью, поддерживают и стимулируют процесс регенерации, снижая таким путем риск развития инфекционного процесса в послеоперационной ране и облегчая восстановление пациентов [26].

Для стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран и снижения тем самым риска их контаминации условно-патогенными и патогенными микроорганизмами используются различные методы, связанные с непосредственным воздействием на область оперативного вмешательства и включающие в себя принципы самой оперативной техники и закрытия ран, а также применение различных препаратов, физиотерапевтических, химических и физических методов, используемых в ходе и после оперативного вмешательства [2, 27].

Выводы

В современной хирургической практике существует большой арсенал методов и средств профилактики инфекции области хирургического вмешательства. В основе большинства из них лежат явления асептики и антисептики. Особый интерес представляют методы биологической антисептики, включающие использование антибиотиков, ферментов и бактериофагов, и физической антисептики, такие как промывание и дренирование ран, использование усовершенствованных перевязочных материалов и раневых покрытий. Кроме того, в современной хирургической практике особое место занимает усовершенствованный шовный материал, обладающий антибактериальной активностью.

Отдельную категорию методов профилактики хирургической инфекции составляют методы, направленные на стимуляцию процесса регенерации послеоперационных ран и снижение тем самым риска их контаминации. Однако, несмотря на значительные успехи, достигнутые в данной области, интерес к проблеме не снижается. В настоящее время активно ведутся исследования, направленные на поиск более эффективных, удобных в использовании и экономически выгодных методов и средств профилактики послеоперационных инфекционных осложнений.

Список литературы

1. Norman G., Atkinson R.A., Smith T.A., Rowlands C., Rithalia A.D., Crosbie E. J., Dumville J.C. Intracavity lavage and wound irrigation for prevention of surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev. 2017. vol. 10. DOI: 10.1002/14651858.

2. Паршиков В.В., Логинов В.И., Бабурин А.Б., Касимов Р.Р. Полувековой путь развития профилактики инфекционных осложнений в послеоперационных ранах // Медицинский вестник Башкортостана. 2017. № 1 (67). С. 82-92.
3. Leaper D., Wilson P., Assadian O., Edmiston C., Kiernan M., Miller A., Bond-Smith G., Yap J. The role of antimicrobial sutures in preventing surgical site infection. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017. vol. 99. no 6. P. 439-443. DOI: 10.1308/rcsann.2017.0071.
4. Kolasiński W. Surgical site infections - review of current knowledge, methods of prevention. *Pol. Przegl. Chir.* 2018. vol. 91. no 4. P. 41-47. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7253.
5. Щерба С.Н., Савченко Ю.П., Половинкин В.В. Способ профилактики нагноения послеоперационных ран после леваторопластики // Колопроктология. 2014. № 4 (50). С. 51-55.
6. Гусаров В.Г., Карпов О.Э., Замятин М.Н. Антибиотикорезистентность хирургических инфекций: современное состояние проблемы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2017. № 2. С. 95-102.
7. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические рекомендации. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ») М., 2014. 58 с.
8. Pieper D., Rombey T., Doerner J., Rembe J.D., Zirngibl H., Zarras K., Ambe P.C. The role of saline irrigation prior to wound closure in the reduction of surgical site infection: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2018. vol. 7. no 1. P. 152. DOI: 10.1002/14651858.CD012234.pub2.
9. Dumville J.C., Gray T.A., Walter C.J., Milne T. K.G., Reeves B.C., Blazeby J. and Cochrane Wounds Group Dressings for the prevention of surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. vol. 12. DOI: 10.1002/14651858.CD003091.pub4.
10. Liu Z., Dumville J.C., Norman G., Westby M.J. and Cochrane Wounds Group Intraoperative interventions for preventing surgical site infection: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. vol. 12. DOI: 10.1002/14651858.CD012653.pub2.
11. Florschütz A.V., Fagan R.P., Matar W.Y., Sawyer R.G., Berrios-Torres S.I. Surgical Site Infection Risk Factors and Risk Stratification. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019. vol. 23. P. 8-11. DOI: 10.5435/JAAOS-D-14-00447.
12. Кан Н.Е., Балущкина А.А., Вересова А.А., Закревская И.В., Тютюнник В.Л. Профилактика послеоперационных осложнений при абдоминальном // Медицинский совет. 2014. № 9. С. 96-99.

13. Xu Y., Xurao X., Lefeng W., Yue A., Yapeng S., Huabing W., Huanan W. Application of antimicrobial drugs in perioperative surgical incision. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2018. vol. 17. P. 2. DOI: 10.1186/s12941-018-0254-0.
14. Аталыков Б.Е. Особенности антибактериальной профилактики // *Вестник КазНМУ.* 2012. № 1. С. 264-266.
15. Bassetti M., Righi E., Astilean A., Corcione S., Petrolo A., Farina E.C., De Rosa F.G. Antimicrobial prophylaxis in minor and major surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2015. vol. 81. no 1. P. 76-91.
16. Кукош М.В. Антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений послеоперационных ран при остром аппендиците // *Медицинский альманах.* 2012. № 2 (21). С. 161-164.
17. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ») М., 2014. 42 с.
18. Черняков А.В. Современные антисептики и хирургические аспекты их применения // *Русский Медицинский Журнал.* 2017. № 28. С. 2059-2062.
19. Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Пахомов М.А., Городничев К.И. Модернизированный способ обработки ран. Тверской государственный медицинский университет. Депонированная рукопись №01-137 02.10.2019.
20. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Жуков С.В., Аскеров Э.М., Беляк М.А., Пахомов М.А., О возможности использования шкал боли в условиях стационара // *Современные проблемы науки и образования.* 2020. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29862> (дата обращения: 10.10.2020). DOI: 10.17513/spno.29862.
21. de Jonge S.W., Ateema J.J., Solomkin J.S., Boermeester M.A. Meta-analysis and trial sequential analysis of triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infection. *Br J Surg.* 2017. vol. 104. no 2. P. 118-133. DOI: 10.1002/bjs.10445.
22. Холамханов К.Х., Гаджиев Х.А. Способ активного дренирования и контроля активности воспалительного процесса послеоперационных ран // *Актуальные проблемы медицины 21 века.* 2014. С. 12-13.
23. Principi N., Silvestri E., Esposito S. Advantages and Limitations of Bacteriophages for the Treatment of Bacterial Infections. *Front Pharmacol.* 2019. vol. 10. P. 513.
24. Cisek A.A., Dąbrowska I., Gregorczyk K.P., Wyżewski Z. Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. *Curr. Microbiol.* 2017. vol. 74. no 2. P. 277-283.

25. Shah D., Mital K. The role of trypsin:chymotrypsin in tissue repair. J. Advances in Therapy. 2018. vol. 35. no 1. P. 31-42. DOI: 10.1007/s12325-017-0648-y.
26. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Сергеев Н.А., Дубатов Г.А., Жуков С.В., Городничев К.И., Муравлянцева М.М., Сухарева Д.Д. Использование современных раневых покрытий в местном лечении ран различной этиологии // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29705> (дата обращения: 10.10.2020). DOI: 10.17513/spno.29705.
27. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Рыжова Т.С., Пахомов М.А. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран // Сибирское медицинское обозрение. 2020. № 3 (123). С. 54-60. DOI: 10.20333/2500136-2020-3-54-60.