

## ПОТЕНЦИАЛ БАКТЕРИОФАГОВ И ОКСИГЕНИРОВАННОЙ ВОДЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЭКСТРЕННОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Топчиев М.А.<sup>1</sup>, Паршин Д.С.<sup>1</sup>, Чотчаев М.К.<sup>2</sup>, Нурмагомедов А.Г.<sup>1</sup>, Мисриханов М.К.<sup>1</sup>, Бадма-Горьяев О.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, e-mail: parshin.doc@gmail.com;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Ставропольский ГМУ Минздрава России, Ставрополь;

<sup>3</sup>БУ РК Кетченеровская РБ, Кетченеры

Авторы поставили цель – оценить результаты применения поливалентных бактериофагов и оксигенированной воды для профилактики ИОХВ в неотложной абдоминальной хирургии. Проведено многоцентровое ретроспективное рандомизированное когортное контролируемое исследование (уровень доказательности IIb). Объектом исследования являлись 88 пациентов после экстренных открытых интраабдоминальных операций. Критерием включения считали вероятность инфекционных осложнений 30±3% (ACS NSQIP). Исследовали энтеральный патобиом, уровень общей и кишечной щелочных фосфатаз, энтеральный морфофункциональный коэффициент. Стратификацию осложнений проводили с применением Саутгемптонской шкалы оценки ран. Бактериофаги и оксигенированную воду вводили перорально или через зонд в течение 5 дней. Статистические взаимосвязи между показателями оценивались применением корреляционного модуля «Basic Statistics and Tables STATISTICA 10.0». В основной группе отмечена тенденция к нормализации энтерального патобиома со снижением уровня контаминации патогенами на 1–2 порядка ( $p \leq 0,05$ ). Кишечная недостаточность купировалась на 3-и сутки лечения. Соотношение общей и кишечной фосфатаз нормализовалось к 5-м суткам. Осложнения в виде ИОХВ в основной группе зарегистрированы в 6 случаях (13,63%), в группе сравнения – в 14 (31,81%) случаях. Осложнений V класса в группе сравнения было 4, в основной группе – 1. Профилактическое применение поливалентных бактериофагов и оксигенированной воды в экстренной абдоминальной хирургии позволяет нормализовать индуцированный энтеральный патобиом, уменьшить контаминацию патогенами, в более ранние сроки купировать кишечную недостаточность и уменьшить более чем в 2 раза риск возникновения ИОХВ.

Ключевые слова: фагопрофилактика, профилактика инфекций области хирургического вмешательства, оксигенированная вода, абдоминальные инфекции, энтеральный патобиом, острая кишечная недостаточность.

## THE POTENTIAL OF BACTERIOPHAGES AND OXYGENATED WATER FOR THE PREVENTION OF THE SITE SURGICAL INFECTIONS IN EMERGENCY ABDOMINAL SURGERY

Topchiev M.A.<sup>1</sup>, Parshin D.S.<sup>1</sup>, Chotchaev M.K.<sup>2</sup>, Nurmagomedov A.G.<sup>1</sup>, Misrikhanov M.K.<sup>1</sup>, Badma-Goryaev O.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, e-mail: parshin.doc@gmail.com;

<sup>2</sup>Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Stavropol;

<sup>3</sup>BO RK Ketchenerovskaya DH, Ketcheners

The authors set a goal – to evaluate the results of the use of polyvalent bacteriophages and oxygenated water for the prevention of SSI in emergency abdominal surgery. A multicenter, retrospective, randomized, cohort, controlled study was conducted (Evidence level IIb). The object of the study were 88 patients after emergency open intra-abdominal operations. The inclusion criterion was the probability of infectious complications of 30±3% (ACS NSQIP). The enteral pathobiome, the level of total and intestinal alkaline phosphatases, and the enteral morphofunctional coefficient were studied. Complications were stratified using the Southampton Wound Rating Scale. Bacteriophages and oxygenated water were administered orally or through a tube for 5 days. Statistical relationships between indicators were assessed using the correlation module «Basic Statistics and Tables STATISTICA 10.0». In the main group, there was a tendency towards normalization of the enteral pathobiome with a decrease in the level of pathogen contamination by 1-2 orders of magnitude ( $p \leq 0.05$ ). Enteral insufficiency stopped on the III day of treatment. The ratio of total and intestinal phosphatases returned to normal by 5 days. Complications in the form of SSI in the main group were registered in 6 cases (13.63%), in the comparison group – 14 (31.81%). There were 4 complications of class V in the comparison group, and 1 in the main group. Prophylactic use of polyvalent bacteriophages and oxygenated water in emergency abdominal surgery makes it

**possible to normalize the induced enteral pathobiome, reduce contamination by pathogens, stop enteral insufficiency at an earlier date, and more than halve the risk of SSI.**

Keywords: phage prophylaxis, prevention of surgical site infections, oxygenated water, abdominal infections, enteral pathobiome, acute intestinal failure.

Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) и устойчивость к противомикробным препаратам представляют собой две неразделимые глобальные угрозы. Были выпущены детальные рекомендации по снижению риска послеоперационных инфекций, включая хирургическую антибиотикопрофилактику. Несмотря на это, по оценкам ВОЗ, глобальная заболеваемость ИОХВ составляет от 3% до 50% в зависимости от типа операции. В Европе ИОХВ составляют 17% всех инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. В странах с низким и средним уровнем дохода на ИОХВ приходится около 60% от общего числа осложнений. Следовательно, до 60% хирургических пациентов получают антибиотики в послеоперационном периоде, находясь в больнице, и до 50% выписываются с курсом антибиотиков. Многие из этих подходов могут быть неподходящими, тем самым подпитывая и не решая проблему [1, 2].

По мнению ряда авторов, эндогенным источником инфекции и причиной ИОХВ является кишечник, особенно в абдоминальной хирургии. Некоторые ученые считают, что кратковременная локальная или генерализованная кишечная непроходимость возникает при любой операции на органах брюшной полости [3]. И действительно, кишечный барьер, включающий люминальную микробиоту, слизистый слой и физический барьер, состоящий из эпителиальных клеток и иммунных клеток, играет особую роль в здоровье и заболевании. В последнем случае постепенно возникает супераддитивная инфекция, и *Escherichia coli* и *Bacteroides* являются наиболее распространенными организмами. Брюшинная полость остро воспаляется с образованием воспалительного экссудата, который распространяется по всей брюшине, что приводит к дилатации кишечника и паралитической непроходимости кишечника. Перитонит вызывает кишечную непроходимость сначала из-за воспаления, затем – из-за бактериальных токсинов, и, наконец, образующиеся фибриновые спайки могут задерживать восстановление функции кишечника. Бактериальный липополисахарид вызывает кишечную непроходимость, инициируя воспалительную реакцию в слоях гладких мышц кишечника и последующее снижение сократительной способности гладких мышц. Одним из защитных механизмов в данном случае являются ферментные системы, ингибирующие липополисахариды. Фермент кишечной щеточной каемки – кишечная щелочная фосфатаза (КЩФ) – ингибирует медиаторы воспаления и является важным положительным регулятором барьерной функции кишечника и микробного гомеостаза [4–7].

В последние годы вновь актуализировались сведения об успешном применении оксигенированной воды (ОВ) в медицине с целью уменьшения негативного действия

гипоксии. Приводятся данные о современном понимании процессов обеспечения гомеостаза кислорода в клетках, о ключевом компоненте, ответственном за регуляцию молекулярного ответа на гипоксию, – семействе транскрипционных факторов HIFs (Hypoxia-Inducible Factors) – факторов, индуцируемых гипоксией. Приводятся положительные результаты применения ОВ в спортивной медицине, лечении сахарного диабета, онкологических заболеваний, а также хирургических инфекций [8, 9].

Увеличение числа сообщений об устойчивости к противомикробным препаратам и ограниченное количество открытий и разработок новых антибиотиков стимулировали инновации в других областях исследований и привели к оживлению исследований, посвященных бактериофагам. Фаговая терапия в основном использует облигатные литические фаги для уничтожения соответствующих бактерий-хозяев, оставляя клетки человека нетронутыми и снижая более широкое воздействие на комменсальные бактерии, которое часто возникает в результате использования антибиотиков. Фармакокинетические исследования показали, что после однократного перорального приема 20–30 мл фагов их определяли в крови через 1 ч и в моче через 2 ч. Высокий уровень фаговых частиц сохранялся в сроки 3–6 суток, что связано с репликацией бактериофагов на гомологичных фагочувствительных бактериях. Действительно, бактериофаги имеют несколько важных преимуществ, которые способствуют их лечебно-профилактическому потенциалу: высокая специфичность, быстрая инактивация после эрадикации возбудителя, способность к репликации, стимуляция иммунитета, возможность проникновения через матрикс биопленочных инфекций, инертность в отношении человеческих тканей, возможность местного и перорального применения и др. Фаговая терапия, быстро развиваясь, способствовала получению положительных терапевтических результатов и проведению многочисленных клинических испытаний [10, 11, 12]. Тем не менее, одна из самых больших проблем, с которыми сталкивается эта альтернатива антибиотикам, связана с правилами и политикой, касающимися клинического использования и внедрения.

Цель исследования: оценить результаты применения поливалентных бактериофагов (ПВБФ) и ОВ для профилактики ИОХВ в неотложной абдоминальной хирургии.

#### **Материал и методы исследования**

Поведено многоцентровое ретроспективное рандомизированное когортное контролируемое исследование (уровень доказательности IIb). Объектом исследования являлись пациенты после экстренных открытых интраабдоминальных операций, выполненных в клиниках г. Астрахани, г. Ставрополя и Республики Калмыкия. Сроки исследования – 2019-2022 гг. Всего пролечены 88 больных, которые были распределены на

две равные сопоставимые группы – основную и сравнения. Средний возраст больных в группах колебался от 19 до 82 лет. Мужчин было 53, женщин – 35.

В основной группе лечение дополнялось применением ПВБФ и ОВ. В качестве ПВБФ применялся Секстафаг® – фильтрат фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* (ЛС-001049; НПО «МИКРОГЕН», Россия). Всем больным основной группы ПВБФ вводили перорально или через кишечный зонд в дозе 20 мл 3 раза в сутки. Дополнительно, после операций Класса 3 и Класса 4 (по классификации Altemeir's) перед наложением швов на лапаротомную рану последняя орошалась раствором ПВБФ. ОВ представляла собой специально подготовленную очищенную природную абактериальную воду, обогащенную кислородом в количестве 25–30 мг/дм<sup>3</sup> (250000 ppm) с минерализацией 400–500 мг/дм<sup>3</sup>. (Сертификат соответствия – № РОС-RU-АЯ 48. В 07908; паспорт качества – № 01/05 гк., гос. регистрации № 30.АЦ. 02.006.У000003.03.08). ОВ вводилась перорально или через зонд 3 раза в сутки по 100 мл с последующим пережатием зонда на 60 мин. ПВБФ и ОВ вводились в течение 5 суток. Дозозависимая эффективность в данном исследовании не изучалась. В группе сравнения лечение проводилось традиционно, без использования методов иммунизации. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия в обеих группах проводились согласно действующим СанПиН и утвержденным Клиническим рекомендациям.

В качестве стратификационного критерия включения в группы исследования использован калькулятор хирургического риска ACS NSQIP (2007–2022, American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program®). Данная система, помимо вида хирургического вмешательства, включает особенности преморбидного фона, класс ASA, антропометрические данные и др. Критерием включения в группы исследования мы приняли риск ИОХВ, равный 30±3%. Тяжесть состояния больных оценивалась по Индексу брюшной полости (ИБП по В.А. Савельеву) и шкале АРАСНЕ II (табл. 1).

Таблица 1

Стратификация пациентов по виду нозологии и тяжести состояния (абс; M±m)

| Нозология/ИБП; АРАСНЕ II  | Основная группа<br>(n=44) | Группа сравнения<br>(n=44) |
|---|---------------------------|----------------------------|
| Острая обтурационная толстокишечная непроходимость (опухолевая) | 12                        | 11                         |
| Ущемленная вентральная грыжа                                    | 9                         | 10                         |
| Острая спаечная кишечная непроходимость                         | 10                        | 10                         |
| Острый аппендицит   | 7                         | 8                          |
| Перфоративная язва желудка и 12-перстной кишки                  | 6                         | 5                          |
| ИБП   | 15,6±1,1                  | 15,8±0,9                   |
| АРАСНЕ II   | 14,3±0,8                  | 14,7±0,7                   |

Критериями исключения являлись острое нарушение мезентериального кровообращения, а также случаи, осложненные в момент поступления тяжелым

абдоминальным сепсисом и септическим шоком. Послеоперационные осложнения отслеживались в сроки от 0 до 30 дней.

Выделение и идентификацию возбудителей проводили с использованием анализатора VITEK 2 Compact 30 4700733 (Франция). Определяли колониеобразующие единицы (КОЕ) в 1 мл тонкокишечного химуса.

Для изучения степени выраженности кишечной недостаточности динамически вычисляли энтеральный морфофункциональный коэффициент (ЭМФК), который определяли на 1-е, 3-е и 5-е сутки лечения [13].

При помощи метода иммуноферментного анализа аппаратом «Cobas e411» (Швейцария) определяли общую щелочную фосфатазу (Ед/л), ее изоформу – кишечную щелочную фосфатазу (Ед/л), а также их соотношение ЩФ/КЩФ (%) в сыворотке крови и кишечном содержимом. Исследования проводили на 0–1-е сутки и 5-е сутки.

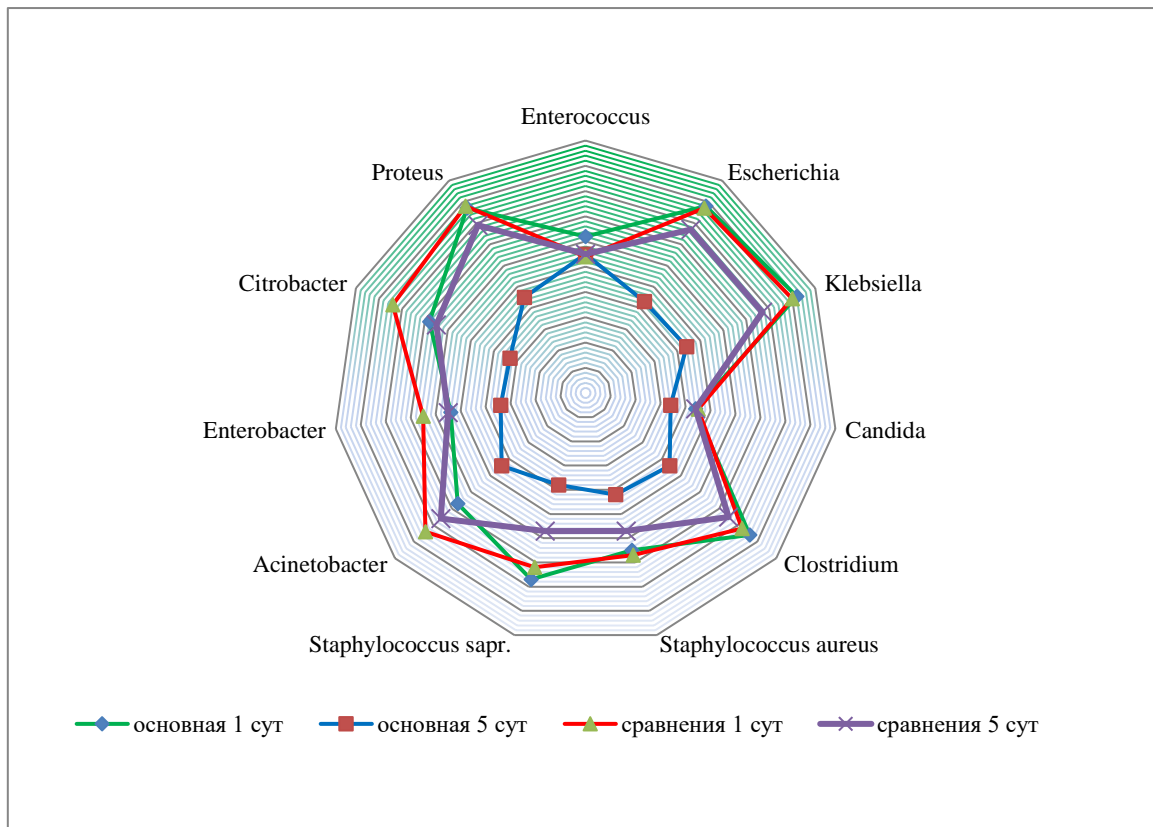
Для характеристики и стратификации возникших послеоперационных ИОХВ применяли Саутгемптонскую шкалу оценки ран (Southampton Wound Assessment Scale – SWAS) [14]. Согласно данной шкале, все осложнения разделены на 5 классов (от 0 до V).

Статистические взаимосвязи между показателями оценивались с применением корреляционного модуля «Basic Statistics and Tables STATISTICA 10.0». Использовался метод стратификационной рандомизации. С целью определения достоверности  $p$  различий между группами применялся  $t$ -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** При изучении транслюминального энтерального патобиома оказалось, что в начале лечения микробный пейзаж в основной группе и группе сравнения статистически не отличался. Патобиом был представлен разнообразной Грам+ и Грам– микрофлорой. Всего выделены 11 основных патогенов. Отмечалось превышение пороговых значений уровня контаминации за счет энтеропатогенных штаммов *Escherichia coli* –  $8,7 \pm 0,5 \times 10^8$  КОЕ в 1 мл, а также *Klebsiella pneumoniae*  $9,3 \pm 0,6 \times 10^9$  КОЕ в 1 мл. Кроме того, обратило на себя внимание повышенное представительство нехарактерных для энтерального микробиома патогенов – *Staphylococcus aureus*  $6,6 \pm 0,4 \times 10^6$  КОЕ в 1 мл и *Staphylococcus saprophyticus*  $7,4 \pm 0,3 \times 10^7$  КОЕ в 1 мл.

На 5-е сутки лечения транслюминальный энтеральный патобиом в группах исследования отличался. Отмечена тенденция к нормализации микробного пейзажа в основной группе, что подтверждалось снижением уровня контаминации вышеуказанными патогенами на 1–2 порядка ( $p \leq 0,05$ ). Микробиом в основном был представлен привычными для тонкого кишечника микроорганизмами. Обратило на себя внимание значительное снижение представительства патогенов рода *Clostridium*, которое в основной группе

уменьшилось с  $8,6 \pm 0,4 \times 10^8$  КОЕ в 1 мл до  $4,8 \times 10^4$  КОЕ в 1 мл ( $p \leq 0,05$ ). В группе сравнения на 5-е сутки уровни энтеральной контаминации оставались высокими (рисунок).



*Изменение транслюминального энтерального патобиома в группах исследования  
(КОЕ  $\times 10^{1-10}$  КОЕ в 1 мл)*

При изучении маркеров энтеральной недостаточности в начале лечения оказалось, что значения ЭМФК в обеих группах в среднем соответствовали кишечной недостаточности II (субкомпенсированной) стадии и статистически не отличались. Кроме этого, отмечался дефицит кишечной изоформы щелочной фосфатазы, т.е. в соотношении ЩФ/КЩФ имелся дисбаланс с преобладанием ЩФ, что свидетельствовало о выраженном воспалении.

На 3-е сутки лечения в основной группе показатель ЭМФК, полученный в результате ультрасонографического исследования, был достоверно ниже ( $p \leq 0,05$ ). В группе сравнения достоверного снижения ЭМФК удалось достичь только к 5-м суткам лечения. Соотношение ЩФ/КЩФ достоверно приходило к нормальным значениям к 5-м суткам в основной группе ( $p \leq 0,05$ ). В то же время восстановления уровня КЩФ в группе сравнения не отмечено (табл. 2).

Таблица 2

Изменения биохимических и инструментальных показателей в группах исследования  
( $M \pm m$ ; абс.)

| Группы исследования | Объект исследования | ЩФ/КЩФ (%) |            | ЭМФК (баллы) |           |           |
|---------------------|---------------------|------------|------------|--------------|-----------|-----------|
|                     |                     | 1-е сутки  | 5-е сутки  | 1-е сутки    | 3-и сутки | 5-е сутки |
| Основная<br>(n=44)  | Сыворотка           | 0,64±0,28  | 0,41±0,15* | 18,6±0,8     | 6,8±0,4*  | 4,6±0,2   |
|                     | Химус               | 6,03±0,16  | 3,06±0,11* |              |           |           |
| Сравнения<br>(n=44) | Сыворотка           | 0,68±0,18  | 0,58±0,14  | 19,1±0,24    | 14,2±0,8  | 8,8±0,7*  |
|                     | Химус               | 6,11±0,24  | 5,21±0,18  |              |           |           |

\* – значения при  $p \leq 0,05$

При анализе послеоперационных осложнений в виде ИОХВ оказалось, что глубокая или тяжелая раневая инфекция, сопровождающаяся разрушением тканей (класс V), в основной группе была представлена в 1 случае – внутрибрюшной абсцесс. В то же время в группе сравнения данный вид осложнений отмечен в 4 случаях: 2 – нагноение лапаротомной раны с полной эвентрацией, 1 – межпетельный внутрибрюшной абсцесс и 1 – несостоятельность швов кишечного анастомоза. Всего в основной группе отмечено 6 (13,63%) ИОХВ, в группе сравнения – 14 (31,81%) случаев осложнения (табл. 3).

Таблица 3

Послеоперационные осложнения в группах исследования (Southampton wound assessment scale) (абс; %)

| Класс осложнения | Подкласс | Основная группа | Группа сравнения |
|------------------|----------|-----------------|------------------|
| I                | IA       | –               | –                |
|                  | IB       | –               | –                |
|                  | IC       | 1               | 1                |
| II               | IIA      | –               | –                |
|                  | IIB      | –               | –                |
|                  | IIC      | 1               | –                |
|                  | IID      | –               | –                |
| III              | IIIA     | 1               | –                |
|                  | IIIB     | –               | 1                |
|                  | IIIC     | –               | 1                |
|                  | IIID     | –               | 2                |
| IV               | IVA      | 1               | 2                |
|                  | IVB      | 1               | 3                |
| V                |          | 1               | 4                |
| Всего            |          | 6 (13,63%)      | 14 (31,81%)      |

При микробиологическом исследовании возбудителей оказалось, что во всех случаях ИОХВ V класса выявлена смешанная инфекция. Высевались микробные ассоциации *Escherichia coli*+*Acinetobacter* – 2 случая, *Staphylococcus aureus*+*Citobacter* – 2 случая, *Staphylococcus epidermidis*+*Enterobacter cloacae* – 1 случай.

В среднем сроки лечения в ОРИТ в основной группе составили 2,6 дня, в группе сравнения – 3,9. Общий средний койко-день в основной группе составил 8,9 дня, в группе сравнения – 13,7. Летальных случаев в группе сравнения – 2, в основной группе – 1.

Таким образом, профилактическое применение ПВБФ и ОВ позволило корректировать энтеральный патобиом, а также уровень контаминации тонкой кишки патогенами. Снижение уровня контаминации изолятами рода *Clostridium* мы связываем с эффектами действия ОВ. Конечно, изучение самого распространенного вещества на Земле – воды – является непростой задачей. Имеются ранее опубликованные научные работы об эффективности ОВ при анаэробной инфекции [15]. Вероятно, одним из эффектов ОВ является создание неблагоприятных условия для роста и размножения облигатных анаэробов. Количество ИОХВ в основной группе уменьшилось более чем в 2 раза. Учитывая проведенные микробиологические исследования, можно отметить острую необходимость в разработке и клиническом применении новых фагов, в частности против *Citobacter* и *Acinetobacter*.

Результаты показывают, что профилактическое применение ПВБФ и ОВ может представлять собой подход к сохранению барьерной функции кишечника, блокированию проникновения провоспалительных триггеров в портальную систему, предотвращению вызванной кишечным системным воспалением микробной транслокации. Сложные взаимодействия бактериофагов, оксигенированных препаратов и возбудителей на фоне иммунологического дефицита сложно поддаются моделированию и изучению, однако дальнейшее проведение многоцентровых исследований и метаанализов, по нашему мнению, будет являться перспективным направлением в борьбе с ИОХВ.

**Заключение.** Профилактическое применение ПВБФ и ОВ в экстренной абдоминальной хирургии позволяет нормализовать индуцированный энтеральный патобиом, уменьшить контаминацию патогенами, в более ранние сроки купировать кишечную недостаточность и уменьшить более чем в 2 раза риск возникновения ИОХВ.

### Список литературы

1. Ahuja Sh., Peiffer-Smadja N., Peven P., White M., Leather A. J. M., Sanjeev S., Mendelson M., Holmes A., Birgand G., Sevdalis N. Use of Feedback Data to Reduce Surgical Site Infections and Optimize Antibiotic Use in Surgery. A Systematic Scoping Review. *Annals of Surgery*. 2022. vol. 275. no. 2. P. 345-e352. DOI: 10.1097/SLA.000000000000490.
2. Sriranjani K.S., Rajeshwara K.V. A Comparative Study of the Incidence and Severity of Surgical Site Infection Following Emergency and Elective Abdominal Surgeries. *Journal of Evolution of medical and Dental Sciences*. 2021. vol. 10. no. 7. P. 404-408. DOI: 10.14260/JEMDS/2021/90.
3. Untersmayr E., Brandt A., Koidl L., Bergheim I. The Intestinal Barrier Dysfunction as Driving Factor of Inflammaging. *Nutrients*. 2022. vol. 23. no. 14 (5). P. 949. DOI: 10.3390/nu14050949.



4. Луцева О.А., Коханов А.В., Мусагалиев А.А., Воронкова М.Ю. Активность изоферментов щелочной фосфатазы при различных воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Научное обозрение. Медицинские науки. 2019. № 1. С. 26-31.
5. Kühn F., Adiliaghdam F., Cavallaro P.M., Hamarneh S.R., Tsurumi A., Hoda R.S., Munoz A.R., Dhole Y., Ramirez J.M., Liu E., Vasan R., Liu Y., Samarbafzadeh E., Nunez R.A., Farber M.Z., Chopra V., Malo M.S., Rahme L.G., Hodin R.A. Intestinal alkaline phosphatase targets the gut barrier to prevent aging. *JCI Insight*. 2020. vol. 26. no. 6. P. e134049. DOI: 10.1172/jci.insight.134049.
6. Alvandipour M., Mokhtari-Esbuie F., Baradari A.G., Firouzian A., Rezaie M. Effect of Hyperoxygenation During Surgery on Surgical Site Infection in Colorectal Surgery. *Ann Coloproctol*. 2019. vol. 35. no. 1. P. 9-14. DOI: 10.3393/ac.2018.01.16.
7. Weledji E.P. Perspectives on paralytic ileus. *Acute Med Surg*. 2020. vol.4. no.7. P.e573. DOI: 10.1002/ams2.573.
8. Desmond K.L., Chavez S.E. Editorial for “Effect of Drinking Oxygenated Water Assessed by in vivo MRI Relaxometry”. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020. Vol. 59. no. 3. P. 729-730. DOI: 10.1002/jmri.27239.
9. Park S.Y., Kim J.Y., Lee S.M., Chung J.O., Seo J.H., Kim S., Kim D.H., Park C.H., Ju J.K., Joo Y.E., Lee J.H., Kim H.S., Choi S.K., Rew J.S. Lower expression of endogenous intestinal alkaline phosphatase may predict worse prognosis in patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2018. vol.17-18. no. P. 188. DOI: 10.1186/s12876-018-0904-x.
10. Топчиев М.А., Паршин Д.С., Кчибеков Э.А., Бирюков П.А., Мисриханов М.К. Дифференцированный подход к антигипоксической и эндопортальной терапии в лечении разлитого перитонита, осложненного синдромом энтеральной недостаточности // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. № 4. С. 619-623. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13120.
11. Milho C., Andrade M., Vilas Boas D., Alves D., Sillankorva S. Antimicrobial assessment of phage therapy using a porcine model of biofilm infection. *Int. J. Pharm*. 2019. vol. 557. P. 112-123. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.004.
12. Abedon S.T., Danis-Wlodarczyk K.M., Wozniak D.J., Sullivan M.B. Improving Phage-Biofilm In Vitro Experimentation. *Viruses*. 2021. vol. 13. no. 6. P. 1175. DOI: 10.3390/v13061175.
13. Малков И.С., Шакиров М.И., Халилов Х.М., Киршин А.П., Эминов В.Л., Бердников А.В. Способ определения энтеральной недостаточности при острой кишечной непроходимости // Патент РФ на изобретение RU2008109802/14А. Патентообладатель ГОУ ВПО Казанский государственный технический университет им. А. Н. Туполева. 2008. Бюл. № 29.

14. Tiwari S., Chauhan M., Shahapurkar A. J., Grover A., Prashad S., Nerkar E. Importance of southampton wound grading system in surgical site infection. Journal of Evolution of medical and Dental Sciences. 2014. no. 3. P. 5491-5495. DOI: 10.14260/JEMDS/2014/2618.
15. Гололобов А.М., Мельников В.В., Топчиев М.А., Паршин Д.С.. Лечение анаэробной флегмоны верхней конечности, вызванной Clostridium perfringens, применением оксигенированного препарата // Сибирское медицинское обозрение. 2021. № 3.С. 107-112. DOI: 10.20333/25000136- 2021-3-107-112/.