

## Ультразвуковая кавитация в лечении нейроишемической формы синдрома диабетической стопы при наличии биопленочных форм бактерий (обзор литературы)

В. А. Митиш<sup>1, 2</sup>, Ю. С. Пасхалова<sup>1, 2</sup>, П. А. Муньос Сэпеда<sup>2</sup>, А. А. Ушаков<sup>1</sup>, Л. А. Блатун<sup>1</sup>,  
И. В. Борисов<sup>1, 2</sup>, С. Д. Магомедова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России  
Россия, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России  
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Контактное лицо: Валерий Афанасьевич Митиш, mitish01@mail.ru

Постоянный рост количества пациентов с сахарным диабетом (СД), среди которых частота появления длительно незаживающих ран многократно выше, чем в популяции в целом, требует постоянного анализа протоколов лечения и их коррекции при необходимости. К особенностям течения раневого процесса при наличии СД следует отнести извращенность фаз и сниженный репаративный потенциал. Еще одна проблема – инфекционный процесс, протекающий на фоне СД. К его особенностям относят тенденцию к хронизации, частое персистирование резистентных и полирезистентных форм бактерий, образование биопленок. Все эти факторы подталкивают к поиску новых подходов к лечению, и одним из динамически развивающихся направлений является дополнительная обработка ран различными видами физических энергий. С одной стороны, использование влияния отрицательного давления, ультразвука, плазменных потоков, пульсирующей струи жидкости и проч. на течение раневого процесса исследуется уже несколько десятилетий. Вместе с тем есть еще много нерешенных проблем. Одна из них – эффективность ультразвуковой кавитации при лечении гнойно-некротических осложнений нейроишемической формы синдрома диабетической стопы (СДС) при наличии в ране биопленочных форм бактерий.

**Ключевые слова:** ультразвуковая кавитация, синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма, хронические раны, биопленки, биопленочные формы бактерий, дополнительные методы обработки ран.

**Для цитирования:** Митиш В. А., Пасхалова Ю. С., Муньос Сэпеда П. А., Ушаков А. А., Блатун Л. А., Борисов И. В., Магомедова С. Д. Ультразвуковая кавитация в лечении нейроишемической формы синдрома диабетической стопы при наличии биопленочных форм бактерий (обзор литературы). Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2020; 7 (3): 20–31.

DOI: 10.25199/2408-9613-2020-7-3-20-31

### Ultrasonic cavitation in the treatment of neuro-ischemic diabetic foot in the presence of biofilm forms of bacteria (literature review)

V. A. Mitish<sup>1, 2</sup>, Yu. S. Paskhalova<sup>1, 2</sup>, P. A. Munioz Sepeda<sup>2</sup>, A. A. Ushakov<sup>1</sup>, L. A. Blatun<sup>1</sup>, I. V. Borisov<sup>1, 2</sup>, S. D. Magomedova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution “A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery” Ministry of Health of Russia  
27 Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia”  
Ministry of Education and Science of Russia

The constant increase in the number of patients with diabetes mellitus, among whom the incidence of long-term non-healing wounds is many times higher than in the general population, requires constant analysis of treatment protocols and their correction, if necessary. The peculiarities of the wound healing process in the presence of diabetes mellitus include phase perversion and reduced reparative potential. Another problem is the infectious process taking place against the background of diabetes mellitus. Its features include a tendency towards chronicity, frequent persistence of resistant and multiresistive forms of bacteria, and the formation of biofilms. All these factors are pushing to search for new approaches to treatment, and one of the dynamically developing areas is additional treatment of wounds with various types of physical energies. On the one hand, the use of negative pressure, ultrasound, plasma flows, a pulsating jet of liquid, etc. of the wound healing process has been studied for several decades. At the same time, there are still many unanswered problems. One of them is the effectiveness of ultrasonic cavitation in the treatment of purulent-necrotic complications of the neuro-ischemic diabetic foot in the presence of biofilm forms of bacteria in the wound.

**Key words:** ultrasonic cavitation, diabetic foot syndrome, neuro-ischemic form, chronic wounds, biofilms, biofilm forms of bacteria, additional methods of wound treatment.

**For citation:** Mitish V. A., Paskhalova Yu. S., Munioz Sepeda P. A., Ushakov A. A., Blatun L. A., Borisov I. V., Magomedova S. D. Ultrasonic cavitation in the treatment of neuro-ischemic diabetic foot the presence of biofilm forms of bacteria (literature review). Wounds and wound infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2020; 7 (3): 20–31.

## Введение

В настоящее время сахарный диабет (СД) – это основная причина сердечно-сосудистых заболеваний, потери зрения, ампутаций нижних конечностей и почечной недостаточности. По оценкам Международной федерации диабета (IDF), в мире 463 млн взрослых в возрасте 20–79 лет в настоящее время живут с диабетом, и если нынешние тенденции сохранятся, то к 2045 г. диабетом будут страдать 700 млн взрослых. Наибольший рост произойдет там, где экономика переходит от низкого к среднему уровню доходов [1]. Всемирная организация здравоохранения также признала, что темпы роста заболевания СД в будущем начнут опережать способность национальных систем здравоохранения справляться с этим социально значимым заболеванием [2]. В России, по данным Федерального (ранее Государственного) регистра, больных СД на 31.12.2018 насчитывалось 4 584 575 человек (3,12 % населения РФ), из них: 256 202 (6,0 %) с СД 1-го типа; 4 238 503 (92,4 %) – с СД 2-го типа, другие типы СД – 89,9 тыс. С 2000 г. численность пациентов с СД в РФ выросла в 2,2 раза. В настоящее время средний рост распространенности СД 1-го типа составляет 174,4 на 100 тыс. населения, а СД 2-го типа – 2885,7 на 100 тыс. населения, других типов СД – 61,2 на 100 тыс. населения. Рост СД происходит преимущественно за счет СД 2-го типа с ежегодным увеличением не менее чем на 250–300 тыс. пациентов. В течение 2018 г. выявлено 10 805 новых случаев СД 1-го типа и 298 628 – СД 2-го типа; однако и эти цифры не дают представления об истинных масштабах неинфекционной «эпидемии», так как в регистре фиксируются только выявленные случаи заболевания [3, 4].

Одним из значимых факторов увеличения численности больных, особенно СД 2-го типа, является старение населения. Победа над глобальными эпидемиями инфекционных заболеваний, технический прогресс в сочетании с успехами современной медицины способствуют увеличению средней продолжительности жизни и доли пожилого населения в демографической структуре различных стран мира; увеличение числа больных СД влечет за собой рост гнойно-некротических поражений нижних конечностей. Вопросы хирургического лечения осложнений при СД, в частности при гнойно-некротических процессах на нижних конечностях, остаются сложными и далеко не решенными.

Известно, что до 70,0 % всех ампутаций в мире связано с СД, а каждые 8 из 10 ампутаций проводятся по поводу развития гнойно-некротического процесса на фоне синдрома диабетической стопы (СДС) [5]. Около 85,0 % таких ампутации можно было бы

предотвратить при проведении скрининговых и профилактических мероприятий, при ранней диагностике и адекватном своевременном комплексном лечении трофических язв и гнойно-некротических ран пациентов [6].

Ежегодный рост количества больных СДС и повышение в его структуре доли нейроишемической формы требуют постоянной коррекции протоколов и стандартов диагностики и лечения. Основными проблемами на пути сохранения стопы при наличии трофических изменений и хронической артериальной недостаточности в стадии критической ишемии становятся реваскуляризация и ликвидация инфекции. Обе проблемы постоянно обсуждаются на международных и региональных форумах, освещаются в национальных клинических рекомендациях, однако остаются дискуссионными.

Так, по вопросу реваскуляризации магистральных артерий нижних конечностей у больных СДС, в том числе при дистальном типе поражения, в XXI веке достигнут значительный результат, связанный с прогрессом в области рентгенэндоваскулярной хирургии (в настоящее время технический успех баллонной ангиопластики при СДС превышает 90,0 %) [7]. Проблема же ликвидации инфекции, особенно при поражении не только мягких тканей, но и скелета стопы, а также при формировании в ранах бактериальных биопленок, остается насущной, несмотря на обилие современных местных и системных антибактериальных препаратов.

Все шире и шире обсуждается применение альтернативных и дополнительных методов воздействия на раневую процесс, таких как фаготерапия, физические методы воздействия (ультразвук, отрицательное давление, плазменные потоки, озонотерапия), биохимия (лечение личинками мух) [8]. Среди перечисленных дополнительных методов ультразвуковая обработка гнойных ран в комплексном лечении становится одним из перспективных направлений. В экспериментальных и клинических работах доказано бактерицидное действие ультразвука в зависимости от характера микрофлоры и применяемых при этом некоторых антисептических растворов, исследуются механизмы действия ультразвука различных частот на биологические ткани, а также описывается комбинированное применение ультразвука и других методов физического воздействия на гнойные раны различной этиологии и локализации [9–13]. Однако работ, подтверждающих эффективность ультразвуковой кавитации гнойно-некротических ран при нейроишемической форме СДС с наличием биопленок, в доступной литературе не найдено.

**Биопленки как фактор резистентности к антибактериальным препаратам**

Преуменьшение значения микроорганизмов как живых существ, способных к сложноорганизованным взаимоотношениям, привело к тому, что на сегодняшний день отсутствуют клинические рекомендации, позволяющие четко регламентировать действия врача, направленные против сообщества бактерий. Микробиологический принцип рациональной антимикробной химиотерапии основан на идентификации возбудителя и на определении его антибиотикорезистентности перед назначением антимикробной терапии. Исследование микроорганизмов в практике врача на сегодняшний день определено постулатами Роберта Коха [14]. В соответствии с этими постулатами работа с чистой культурой не дает возможности наблюдать за бактериальными взаимодействиями и изучать их групповое поведение. Указанный принцип ограничивает антибиотикотерапию и не учитывает особенности сложного поведения микробов в организме хозяина.

Вместе с тем одной из причин антибиотикорезистентности считается способность образования микроорганизмами в ранах биопленок. Бактериальные биопленки имеют существенное значение в клинической медицине. Биопленки являются одним из патогенетических факторов формирования хронических инфекционных процессов, последние исследования показывают, что биопленки образуются на поверхности 60,0 % хронических и 6,0 % острых ран. Это, безусловно, ведет к замедлению процесса их заживления [15–17]. Известно, что образовывать биопленки могут как грамположительные (*Enterococcus* spp.,

*Staphylococcus* spp., *Streptococcus viridans*), так и грамотрицательные (*E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Ps. aeruginosa*, *B. cepacia*, *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Chryseobacterium*) бактерии. Формировать биопленки способны патогенные, условно-патогенные, непатогенные микроорганизмы и их ассоциации [18–20].

Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID) еще в 2011 г. в Дании провело вторую конференцию специалистов, изучающих феномен биопленок и биопленкообразования (*Eurobiofilms 2011*), резюмировав, что значение биопленок в клинике – неоспоримый факт [21–23]. По данным различных авторов, примерно 60,0–95,0 % микроорганизмов, участвующих в инфекционном процессе, находятся в виде микробных сообществ [18, 24, 25]. Результаты последних исследований позволяют сделать вывод, что мы только приблизились к пониманию фундаментальных принципов этого феномена [18, 24, 25].

**Бактериальная биопленка** – это сложноорганизованная форма существования адгезированных бактерий (родственными и неродственными микроорганизмами), продуцирующих внеклеточный матрикс. Они отграничены от окружающей среды дополнительными оболочками; находятся в разной степени дифференцировки по физиологическим, морфологическим, генетическим признакам; их жизнедеятельность регулируется межклеточными сигнальными молекулами (рис. 1) [26, 27].

Только присутствие всех вышеперечисленных признаков характерно именно для биопленки, а отсутствие

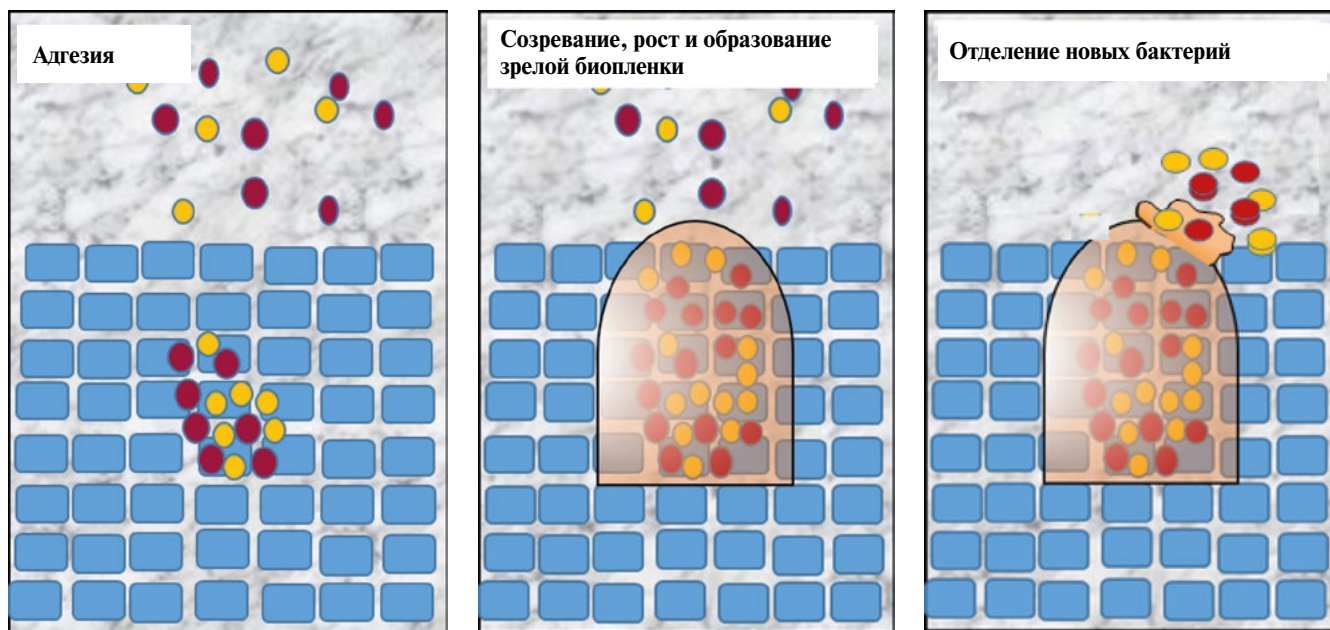


Рис. 1. Структура бактериальной биопленки  
 Fig. 1. The structure of the bacterial biofilm: a) adhesion b) maturation, growth and formation of mature biofilms c) separating new bacteria

хотя бы одного из них свидетельствует лишь о разной степени адгезии бактерий на абиотических и биотических поверхностях, и, как следствие, у бактерий в такой форме существования не будут реализовываться все атрибуты, характерные для биопленок.

В составе биопленок можно выделить три основных компонента: клетки микроорганизмов, внеклеточный матрикс и поверхностную оболочку, также их формы могут иметь ряд вариантов.

Как известно, биопленки служат естественным селективным барьером между бактериальными клетками, обитающими в них, и окружающей средой, обеспечивают защиту бактерий от других конкурирующих микроорганизмов. Находясь в составе биопленки, бактерии, в отличие от планктонной формы, эффективнее используют кислород, питательные вещества и активно противостоят неблагоприятным воздействиям окружающей среды. Но принципиальный механизм выживания бактерий в виде биопленки, как правило, при этом отходит на второй план, хотя именно феномен социального поведения и межклеточной коммуникации является основополагающим. Данные механизмы ответственны за проявление большого числа специфических атрибутов биопленки, таких как сложная трехмерная организация и морфология, разнородность клеток популяции по экспрессии генов, дифференциация функций, синтез различных веществ и межклеточная коммуникация [16, 24, 28].

Существуют несколько общих характеристик, отличающих биопленки от адгезированных микроорганизмов:

1) клетки соединены вместе посредством внеклеточного матрикса, состоящего из полисахаридов (но может включать белки, иногда — нуклеиновые кислоты) [26];

2) развитие биопленок происходит в ответ на внеклеточные сигналы, как поступающие из внешней среды, так и производимые самими микроорганизмами [27];

3) образование биопленки является защитным механизмом от факторов агрессии внешней среды (ксенобиотиков) и от иммунной системы человека [26, 29]. Это отличие позволяет рассматривать способность к образованию биопленок как один из факторов патогенности.

Необходимо также отметить, что образование биопленок у жгутиковых и безжгутиковых микроорганизмов происходит по-разному. У безжгутиковых форм (многие грамположительные микроорганизмы) первичным этапом считается усиление синтеза адгезинов и интегринов с последующим прикреплением к поверхности [30]. У жгутиковых и грамотрицательных бактерий адгезия к поверхности инициируется за счет ассоциации с поверхностью пилей IV типа (в некоторых случаях — I типа).

### Стадии развития бактериальной биопленки

После прикрепления к поверхности бактерии проходят несколько этапов развития.

1-й — образование монослоя клеток;

2-й — переход к форме многослойных микроколоний (кластеров);

3-й — синтез внеклеточного матрикса.

На этих этапах происходят изменения в экспрессии генов и перестройка биохимических процессов в клетке.

4-й — переход к истинной биопленке с формированием характерной трехмерной конфигурации, при этом у подвижных форм происходит потеря жгутиков и переход к стационарному существованию.

Многочисленные исследования в области влияния различных факторов на жизнедеятельность микробного сообщества привели к введению в научный глоссарий термина Quorum Sensing (QS). Чувство кворума (англ. Quorum Sensing; QS) — способность некоторых бактерий (возможно, и других микроорганизмов) общаться и координировать свое поведение за счет секреции молекулярных сигналов для самораспознавания, самоорганизации, контроля над функциями посредством специализированных молекул-аутоиндукторов [31, 32].

### Механизм выживания бактерий в биопленках и причины повышенной их выживаемости в присутствии антибиотиков

Микроорганизмы в составе биопленки, сформированные в естественных условиях при хронических процессах, а также на медицинских имплантатах и оборудовании, существенно затрудняют терапию, значительно повышают ее стоимость и приводят к росту летальности.

Работы, проведенные разными авторами, позволяют предположить, что повышение резистентности к антибиотикам бактерий в биопленках можно разделить на две общие категории: природные и индуцированные факторы [6, 33–35].

**Природные (естественные) факторы.** Создание различных условий внутри микробного сообщества. Так, матрикс биопленки выполняет барьерную функцию, которая заключается в снижении диффузии через него антибиотиков. Уменьшение концентрации кислорода и питательных веществ в глубинных слоях биопленки влечет за собой образование медленно растущих микроорганизмов. Изменение pH в глубинных слоях приводит к изменению концентрации ионизированной и неионизированной форм антибиотика, что влечет за собой изменение в степени его воздействия на клетки. Различная концентрация антибиотика на поверхности биопленки и в глубинных слоях обуславливает бактерицидный эффект в отношении только быстро растущих клеток.

**Индукцированные (приобретенные) факторы.** Сопро- тивления запускаются молекулой антибиотика и обла- дают большой вариабельностью. Внешний слой бак- терий под воздействием достаточных концентраций антибиотика с ограниченным временем для адапта- ции быстро погибает, вокруг бактерий, находящихся в нижних слоях биопленки, концентрация антибиотика значительно ниже, что индуцирует экспрессию специ- ализированных генов, отвечающих за резистентность, и дифференцирование микроорганизмов, которые не экспрессируются у планктонных форм. Таким обра- зом, дифференцирование микроорганизмов приводит к возникновению клеток-персистеров с пониженной чувствительностью к антибиотикам. Так, в работе N. Kaldalu и соавт. было показано, что клетки-персисте- ры выживали после терапии некоторыми фторхино- лонами [36].

Одним из примеров может служить исследование, в котором изучался ген *ndvB* у *Pseudomonas aeruginosa*, ответственный за резистентность к тобрамицину. Этот ген отвечает за кодирование фермента, участвующе- го в синтезе циклического глюкана, он связывается с тобрамицином и не позволяет реализовать его бак- терицидное действие. Было доказано, что экспрессия этого гена наблюдается только у бактерий в составе биопленки [37].

Существует несколько причин повышенной вы- живаемости бактерий биопленок в присутствии ан- тимикробных веществ.

1. Микробные клетки в биопленке различаются по их отношению к действию антимикробных препа- ратов. В частности, выявлены группы клеток, полу- чившие название «персистеры», которые находятся в состоянии, при котором они устойчивы ко многим неблагоприятным факторам внешней среды, в том чи- сле невосприимчивы (толерантны) ко всем известным антибиотикам. Персистирующие клетки являются

покоящимися формами клеток, они похожи на спо- ровые формы прокариот и значительно отличаются по фенотипу от активно растущих клеток. Антибиотики с бактерицидным действием в отношении таких ми- кробных клеток оказывают только бактериостатиче- ский эффект. Именно поэтому биопленки способны восстанавливаться даже после массивной антибакте- риальной терапии.

2. Компоненты матрикса могут связывать и/или инактивировать антимикробный препарат.

3. Биопленка служит идеальной нишей для об- мена генетической информацией между бактериями. Передача генов в биопленках наблюдается в 10–500 раз чаще, чем в планктонно растущих клетках. Все это позволяет предполагать, что в биопленке происходит ускоренный горизонтальный перенос генетической информации, в том числе генов, определяющих ан- тиботикустойчивость [25, 38–40].

Основные причины повышенной выживаемости биопленочных форм бактерий в присутствии антиби- отиков представлены в табл. 1 [41].

**Низкочастотный ультразвук как фактор, губительно влияющий на биопленочные формы бактерий**

Антибиотикотерапия как классическое решение любых инфекционных проблем сегодня уже не вы- ступает на первом месте, так как из-за особеннос- тей строения и реакции биопленки на антибиотик последняя его либо не пропускает, либо связывает. Поэтому в настоящее время необходимо выяснять, каким образом можно влиять на матрикс биоплен- ки, который защищает колонии микроорганизмов. Также, принимая во внимание другие чрезвычайно сложные и малоизученные защитные механизмы микробной биопленки, с целью разработки спосо- бов борьбы с ними и новых стратегий терапии ис- следователи обратили внимание на потенциальные

Таблица 1. Причины повышенной выживаемости биопленочных форм бактерий в присутствии антибиотиков

Table 1. The reasons for the biofilm forms of bacteria increased survival in the presence of antibiotics

Эффект Effect	Компоненты биопленки, влияющие на процесс ее образования Biofilm components affecting the process of its formation
Уменьшение доступа препарата Reduced drug access	Поверхностная оболочка и компоненты матрикса, снижение свободной поверхности клеток за счет их контакта между собой Surface membrane and matrix components, reduction of the free surface of cells due to their contact with each other
Связывание и/или инактивация антибиотика Antibiotic binding and / or inactivation	Компоненты матрикса Matrix components
Индивидуальная чувствительность бактерий Individual sensitivity of bacteria	Клетки, невосприимчивые к антибиотикам, «персистеры» Cells refractory to antibiotics, “persister”
Перераспределение генов антибиотикоустойчивости Redistribution of antibiotic resistance genes	Внеклеточная ДНК и/или прямая передача генов из клетки в клетку Extracellular DNA and/or direct transfer of genes from cell to cell

точки приложения и возможные способы решения этой проблемы [42–44]:

- ингибиторы QS;
- ингибиторы, реализующие эффект не через систему QS;
- препараты, влияющие на адгезию;
- механическое (физическое) воздействие, в том числе и ультразвуковая кавитационная обработка гнойно-некротических ран.

Таким образом, лечение хронических инфекций в настоящее время уже не может основываться на традиционной концепции микробиологии. Новые представления о биопленках требуют изменения подходов к диагностике и лечению инфекций в самых различных областях медицины.

Результаты многих исследований позволяют констатировать, что резистентность к антибиотикам среди возбудителей раневой инфекции при СДС встречается, к сожалению, крайне часто [25, 42, 45, 46–48]. Эта ситуация приводит к поиску альтернативных нефармакологических методов борьбы с бактериальными инфекциями, таких как физические методы воздействия на раны (ультразвук, отрицательное давление, озонотерапия, NO-терапия, лазерная терапия и др.), новые способы хирургической обработки ран (гидрохирургия, биохирургия (личинки мух)).

В комплексе мероприятий при лечении гнойных ран при СДС важную роль играет местное лечение, которое зависит от стадии течения раневого процесса. Большой интерес представляет использование для местного лечения ран низкочастотной ультразвуковой кавитации, которая обладает хирургическим и терапевтическим воздействием на раневую поверхность.

#### Физические свойства ультразвуковой технологии

Ультразвук (УЗ) – это упругие колебания и волны, частота которых превышает  $20 \times 10^3$  Гц. Колебания с частотой от 20 кГц до 100 мГц называются ультразвуковыми (рис. 2). Нижняя граница области ультразвуковых частот, отделяющая ее от области слышимого звука, определяется субъективными свойствами человеческого слуха и является условной.

Верхняя граница ультразвуковых частот обусловлена физической природой упругих волн, которые могут распространяться в материальной среде, то есть при условии, что длина волны значительно больше длины свободного пробега молекулы в газах или межатомных расстояний в жидкостях и твердых телах.

В зависимости от длины волны и частоты УЗ обладает специфическими особенностями излучения, приема, распространения и применения, поэтому область ультразвуковых частот удобно подразделить на три подобласти: низкие ультразвуковые частоты –  $1,5 \times 10^4$ – $10^5$  Гц, средние –  $10^5$ – $10^7$  Гц и высокие –  $10^7$ – $10^9$  Гц.

В среде, где распространяются ультразвуковые колебания, в зависимости от их частоты, интенсивности и других факторов возникают специфические эффекты. Эти эффекты и используются в технологических процессах.

Понятие ультразвуковой кавитации (УЗК) характеризуется воздействием низкочастотного ультразвука в жидкости и возникновением ряда эффектов, связанных с ним. Например, при ультразвуковой обработке с высокой интенсивностью звуковые волны распространяются в жидкости и приводят к образованию циклов высокого давления (компрессия) и низкого давления (разрежение) со скоростью, зависящей от частоты. Во время цикла низкого давления высокоинтенсивные ультразвуковые волны создают пузырьки небольшого объема, заполненные паром и газом, или пустоты в жидкости. Когда пузырьки дорастают до размеров, при которых они больше не могут поглощать энергию, они быстро лопаются во время цикла высокого давления. Эти пузырьки получили название кавитационных, а само явление стали называть ультразвуковой кавитацией.

При схлопывании кавитационного пузырька возникает ударная волна, развивающая большую силу, и если ударная волна встречает на своем пути препятствие, то она разрушает его поверхность. Распространение пузырьков кавитации также приводит к образованию жидких струй внутри жидкости со скоростью до 280,0 м/с.

### Ультразвуковая кавитация

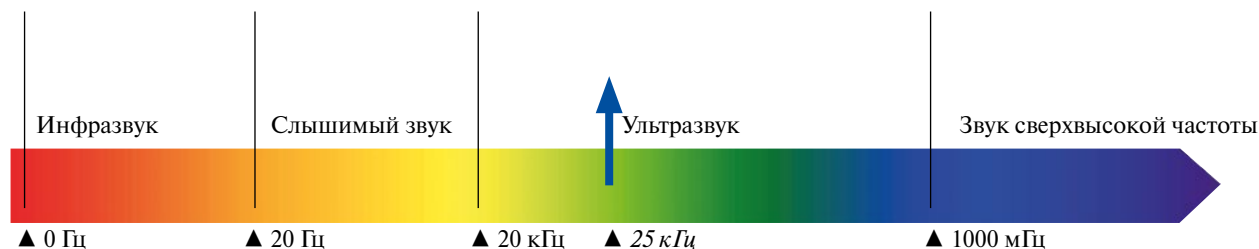


Рис. 2. Логарифмическая шкала частот  
 Fig. 2. Logarithmic frequency scale

### Биологические эффекты ультразвуковой кавитации

В ряде исследований было доказано, что ультразвуковая кавитация действует в биологических системах в нескольких направлениях [49–53].

1. Прямое бактерицидное действие ультразвуковых колебаний с частотой 22–44 кГц на возбудителей раневой микрофлоры за счет:

- выраженного бактерицидного эффекта;
- активации фагоцитоза микробных тел;
- возникновения путем разрыва молекулярных связей молекулы воды свободных радикалов Н (+) и ОН (-), имеющих высокую бактерицидную активность.

2. Эффективная механическая санация очагов инфекции (удаление фибринозно-некротического налета), более активное рассасывание некротических участков в тканях за счет активации фагоцитоза.

3. Селективная обработка очагов инфекции без воздействия на здоровые ткани, так как используемая мощность ультразвуковой кавитации не оказывает разрушительного действия на здоровые ткани, удаляя только патоморфологически измененные ткани, что жизненно важно при лечении осложненных форм СДС в связи с часто встречаемыми случаями дефицита пластического материала мягких тканей на стопе.

4. Повышение концентрации антибактериальных препаратов в озвучиваемых тканях и около раневой области.

5. Устранение микротромбов и нормализация микроциркуляции в области воспалительного инфильтрата за счет разрушения образовавшихся «сладжей» в застойном звене микроциркуляторного русла.

6. Стимулирование роста капилляров и процессов трансапиллярного обмена.

7. Усиление процессов образования коллагеновых, эластиновых волокон и межклеточного вещества соединительной ткани и ускорение процессов ее созревания.

8. Быстрое восстановление нервной проводимости во вновь образованных нервных окончаниях.

9. Вибро- и гидромассаж озвучиваемых тканей, стимулирующих нормализацию микроциркуляторных нарушений в кровеносных и лимфатических системах, что, соответственно, приводит к улучшению трофики и тканевого обмена.

Надо сказать, что биологические эффекты ультразвуковой кавитации определяются главным образом интенсивностью ультразвука и длительностью воздействия и могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на жизнедеятельность организмов, однако после создания ультразвуковых генераторов стало возможным управление кавитационным процессом, а значит, и полезное применение его на практике.

В настоящее время на рынке представлено несколько приборов для ультразвуковой кавитации ран, все они имеют сходное строение и принцип работы. Рассмотрим их на примере ультразвукового диссектора «Sonoca-180» (Soring, Германия) (рис. 3, 4). Прибор представляет собой мобильный компактный аппарат с ультразвуковым генератором и микропроцессором, рабочими инструментами, кабелями, педалями и тележкой со встроенным кронштейном для ирригационной системы.

#### Строение аппарата:

- 1) блок ультразвукового (УЗ) генератора и панель управления – основные компоненты;
- 2) ручные насадки сонотрода (рабочий инструмент);
- 3) педаль включения и выключения;
- 4) тележка со встроенной установкой для ирригационной системы.

УЗ-генератор аппарата имеет пьезокерамические элементы, которые преобразуют электрический ток частотой 50 кГц в механические колебания титановой насадки (сонотрода) с ультразвуковой частотой 25 кГц. Вследствие воздействия ультразвуковых колебаний в



Рис. 3. Ультразвуковой диссектор «Sonoca-180» (Soring, Германия)  
Fig. 3. Ultrasonic dissector “Sonoca-180” (Soring, Germany)

жидкости возникают кавитационные процессы – образование в жидкости (т.е. в акустической среде) микропузырьков (кавитационных пузырьков), наполненных газом или паром, а их схлопывание на границе с раневой поверхностью приводит к механическому очищению раны от гноя и бактерий, дезинтеграции клеточных мембран микроорганизмов, разрушению бактериальных биопленок и другим (см. выше, биологические эффекты ультразвуковой кавитации). Максимальная амплитуда этих колебаний в зависимости от устанавливаемой мощности может достигать значений до 150,0 мкм.

Возможно контактное и бесконтактное (режим «орошение») ультразвуковое воздействие на рану или их сочетание. В случае наличия участков некроза используется контактное ультразвуковое воздействие, при поверхностных и/или гранулирующих ранах проводится бесконтактная обработка поверхности.

Существует несколько типов насадок для сонотрода [54]. При проведении обработки на стопе, в частности при СДС, на наш взгляд, удобно использовать насадку «сдвоенный шарик» (рис. 4).

Рабочий инструмент состоит из рукоятки и сменных насадок (рис. 5). Внутри насадки имеется ирригационный канал, предназначенный для доставки рабочего раствора, а также для эффективного охлаждения самой насадки во время процедуры. В качестве рабочего раствора – акустической среды и антисептика широкого спектра действия – мы применяем 0,2 % раствор Лавасепт® (В. Braun, Германия).

Протокол лечения гнойно-некротического очага при нейроишемической форме СДС строится на методе активного хирургического лечения гнойных ран, разработанном в Институте хирургии им. А. В. Вишневского в 1986 г. Б. М. Костючёнком и М. И. Кузиным, и включает [5]:

- 1) хирургическую обработку раны или гнойного очага;
- 2) дополнительные физические методы обработки ран;
- 3) дренирование послеоперационной раны;
- 4) местное лечение ран;
- 5) ранние реконструктивные кожно- и костно-пластические операции.



Рис. 4. Внешний вид рабочего наконечника – сонотрод типа «сдвоенный шарик»  
Fig. 4. Appearance of the working tip – “double ball” type sonotrode



Рис. 5. Рабочий инструмент с насадкой «двойной шарик», аппарата «Sonoca-180» (Soring, Германия)  
Fig. 5. Working tool with a “double ball” attachment, apparatus “Sonoca-180” (Soring, Germany)



Ультразвуковая кавитация раны может быть частью общей стратегии лечения больных. Во время проведения УЗК ран у больных СДС озвучивание происходит постепенным перемещением сонотрода над раневой поверхностью так, чтобы воздействие на поверхность осуществлялось не менее 10 с на 1 см<sup>2</sup>, общая длительность одного сеанса в среднем не превышает 12–20 мин. Протокол УЗК включает первую обработку на 1–2-е сут после хирургической обработки гнойного очага, далее — через день. УЗК раны заканчивается осуществлением гемостаза (при необходимости) и наложением асептической повязки.

### Заключение

Различные виды физической энергии оказывают на течение раневого процесса разное влияние. Их цель — сократить длительность первой фазы раневого процесса, максимально приблизив ее к физиологическим срокам, и стимулировать репаративные процессы. Среди дополнительных физических методов в лечении гнойных ран хорошо зарекомендовала себя

методика применения ультразвука низкой и средней частот. Благодаря тому что ультразвук по-разному распространяется в живых и нежизнеспособных тканях и отражается на границе их раздела, он ускоряет процессы отторжения некротизированных тканей, таким образом позволяет снизить микробную обсемененность раны после хирургической обработки в несколько раз, а также губительно влияет на биопленки.

Ультразвуковая кавитация — это современный способ обработки гнойных ран, так как при местном ее воздействии на гнойно-некротический очаг происходит глубокая дезинфекция раны, а благодаря селективности и бактерицидному эффекту ультразвука, экстракции патологического содержимого из озвучиваемых тканей очага инфекции, импрегнации в санированные ткани лекарственных веществ, стимуляции репаративной регенерации, заживлению ран и разволокнению рубцово-измененных фиброзных соединительных тканей метод оптимизирует подготовку раневой поверхности к пластическому закрытию раны.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Consensus on the Diabetic Foot and Practical Guidelines on the Management and the Prevention of the Diabetic foot // International Working Group on the Diabetic foot. 2007. Режим доступа: www.igdf.org.
2. Международное соглашение по диабетической стопе / пер. Е. Ю. Комелягиной, И. В. Гурьевой; под ред. И. В. Гурьевой. М.: Берг, 2000. 97 с. [*International agreement on diabetic foot = Mezhdunarodnoe soglasenie po diabeticheskoi stope / per. E. Yu. Komelyaginoi, I. V. Gur'evoi; pod red. I. V. Gur'evoi. M.: Berg, 2000. 97 s. (In Russ.)*].
3. Викулова О. К. Регистр сахарного диабета: Результаты работы 2018, требования к заполнению, критические ошибки. [*Vikulova O. K. Register of diabetes mellitus: results of work in 2018, requirements for filling, critical errors = Vikulova O. K. Registr sakharnogo diabeta: rezul'taty raboty 2018, trebovaniya k zapolneniyu, kriticheskiye oshibki (In Russ.)*] Режим доступа: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/EVENTS2019/NEWS%20SUM/13.03.19%20Prof.komissia/VIK\\_Exp\\_13.03.19.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/EVENTS2019/NEWS%20SUM/13.03.19%20Prof.komissia/VIK_Exp_13.03.19.pdf).
4. Шевченко Е. В., Хлопенко Н. А. Действие ультразвука на организм. Сибирский медицинский журнал. 2006; 60 (2): 96–99. [*Shevchenko E. V., Khlopenko N. A. The effect of ultrasound on the body = Shevchenko E. V., Khlopenko N. A. Deystviye ul'trazvuka na organizm. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2006; 60 (2): 96–99. (In Russ.)*].
5. Раны и раневая инфекция / под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко. М.: Медицина, 1990. 687 с. [*Wounds and wound infection = Rany i ranevaya infektsiya / pod red. M. I. Kuzina, B. M. Kostyuchenkova. M.: Meditsina, 1990. 687 s. (In Russ.)*].
6. Huang C. T., Xu K. D., McFeters G. A., Stewart P. S. Spatial patterns of alkaline phosphatase expression within bacterial colonies and biofilms in response to phosphate starvation. *Appl Environ Microbiol.* 1998; 64 (4): 1526–1531.
7. Sarwar N., Gao P., Kondapally Seshasai S. R., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Emerging Risk Factors Collaboration. Lancet.* 2010; 26; 375 (9733): 2215–2222.
8. Гурьева И. В. Возможности местного лечения диабетических поражений стоп. Русский медицинский журнал. 2002; 10 (11): 509–512. [*Guryeva I. V. Possibilities of local treatment of diabetic foot lesions = Guryeva I. V. Vozmozhnosti mestnogo lecheniya diabeticheskikh porazheniy stop. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2002; 10 (11): 509–512. (In Russ.)*].
9. Киришина О. В., Клименко И. Г., Григорьев Н. Н., Горынин А. Г. Особенности заживления гнойных ран при комбинированном использовании NO-терапии и низкочастотного ультразвука. Вестник уральской медицинской академической науки. 2009; 3: 77–79. [*Kirshina O. V., Klimenko I. G., Grigor'ev N. N., Gorynin A. G. Features of the healing of purulent wounds with the combined use of NO-therapy and low-frequency ultrasound = Kirshina O. V., Klimenko I. G., Grigor'yev N. N., Gorynin A. G. Osobennosti zazhivleniya gnoynnykh ran pri kombinirovanom ispol'zovanii NO-terapii i nizkochastotnogo ul'trazvuka. Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. 2009; 3: 77–79. (In Russ.)*].
10. Липатов К. В. Новые технологии на основе использования оксида азота и озона в лечении гнойных ран: дис. ... докт. мед. наук. М., 2002. 290 с. [*Lipatov K. V. New technologies based on the use of nitrogen oxide and ozone in the treatment of purulent wounds = Lipatov K. V. Novyye tekhnologii na osnove ispol'zovaniya oksida i ozona azota v lechenii gnoynnykh ran: dis. ... dokt. med. nauk. M., 2002. 290 s. (In Russ.)*].

11. Липатов К. В., Сопромадзе М. А., Емельянов А. Ю., Канорский И. Д. Использование физических методов в лечении гнойных ран (обзор литературы). *Хирургия*. 2001; 10: 56–61. [Lipatov K. V., Sopromadze M. A., Emelyanov A. Yu., Kanorskiy I. D. Use of physical methods in the treatment of purulent wounds (literature review) = Lipatov K. V., Sopromadze M. A., Yemel'yanov A. Yu., Kanorskiy I. D. Ispol'zovaniye fizicheskikh metodov v lechenii gnoy ran (obzor literatury). *Khirurgiya*. 2001; 10: 56–61. (In Russ.)]
12. Привольнев В. В., Каракулина Е. В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011; 13 (3): 214–222. [Privolnev V. V., Karakulina E. V. Basic principles of local treatment of wounds and wound infection = Privol'nev V. V., Karakulina E. V. Osnovnyye printsipy mestnogo lecheniya ran i raneyoy infektsiyey. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011; 13 (3): 214–222. (In Russ.)]
13. Cukjati D., Rebersek S., Miklavcic D. A reliable method of determining wound healing rate. *Med Biol Eng Comput*. 2001; 39 (2): 263–271.
14. Kaufmann S. H. E., Schaible U. E. 100th anniversary of Robert Koch's Nobel Prize for the discovery of the tubercle bacillus. *Trends Microbiol*. 2005; 13 (10): 469–475.
15. Balaban N. Q., Merrin J., Chait R., et al. Bacterial persistence as phenotypic switch. *Science*. 2004; 305 (5690): 1622–1625.
16. Costerton J. W., Stewart P. S., Greenberg E. P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999; 284 (5418): 1318–1322.
17. Metcalf D. G., Bowler P. G. Biofilm delays wound healing: A review of the evidence. *Burns Trauma*. 2013; (1) 1: 5–12.
18. Глушанова Н. А., Блинов А. И., Алексеева Н. Б. Бактериальные биопленки в инфекционной патологии человека. *Медицина в Кузбассе*. 2015; 3: 30–35. [Glushanova N. A., Blinov A. I., Alekseeva N. B. Bacterial biofilms in human infectious pathology = Glushanova N. A., Blinov A. I., Alekseyeva N. B. Bakterial'nyye bioplenki v infektsionnoy patologii cheloveka. *Meditsina v Kuzbasse*. 2015; 3: 30–35. (In Russ.)]
19. Шагинян И. А., Чернуха М. Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005; 7 (3): 271–284. [Shaginyan I. A., Chernukha M. Yu. Non-fermenting gram-negative bacteria in the etiology of nosocomial infections: clinical, microbiological and epidemiological features = Shaginyan I. A., Chernukha M. Yu. Nefermentiruyushchiye gramotritsatel'nyye bakterii v etologii vnutribol'nichnykh infektsiy: klinicheskiye, mikrobiologicheskiye i epidemiologicheskiye osobennosti. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2005; 7 (3): 271–284. (In Russ.)]
20. Donlan R. M., Costerton J. W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15 (2): 167–193.
21. Breidenstein E. B., de la Fuente-Núñez C., Hancock R. E. Pseudomonas aeruginosa: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol*. 2011; 19 (8): 419–426.
22. Jensen P. O., Tolker-Nielsen T. Report from Eurobiofilms 2011. *Future Microbiol*. 2011; 6 (11): 1237–1245.
23. Kaplan J. B. Antibiotic-induced biofilm formation. *Int J Artif Organs*. 2011; 34 (9): 737–751.
24. Лямин А. В., Боткин Е. А., Жестков А. В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными пленками. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14 (4): 268–275. [Lyamin A. V., Botkin E. A., Zhestkov A. V. Problems in medicine associated with bacterial films = Lyamin A. V., Botkin E. A., Zhestkov A. V. Problemy v meditsine, svyazannyye s bakterial'nymi plenkami. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2012; 14 (4): 268–275. (In Russ.)]
25. Чеботарь И. В., Маянский А. Н., Кончакова Е. Д., Лазарева В. П. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14 (1): 51–57. [Chebotar I. V., Mayanskiy A. N., Konchakova E. D., Lazareva V. P. Antibiotic resistance of biofilm bacteria = Chebotar' I. V., Mayanskiy A. N., Konchakova E. D., Lazareva V. P. Antibiotikorezistentnost' bioplenochnykh bakteriy. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2012; 14 (1): 51–57. (In Russ.)]
26. Mah T. F., O'Toole G. A. Mechanisms of biofilms resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol*. 2001; 9 (1): 34–39.
27. Spoering A. L., Gilmore M. S. Quorum sensing and DNA release in bacterial biofilms. *Curr Opin Microbiol*. 2006; 9 (2): 133–137.
28. Плакунов В. К., Стрелкова Е. А., Журина М. В. Персистенция и адаптивный мутагенез в биопленке. *Микробиология*. 2010; 79 (4): 447–458. [Plakunov V. K., Strelkova E. A., Zhurina M. V. Persistence and adaptive mutagenesis in biofilm = Plakunov V. K., Strelkova E. A., Zhurina M. V. Persistentsiya i adaptivnyy mutagenез v bioplenke. *Mikrobiologiya*. 2010; 79 (4): 447–458. (In Russ.)]
29. Leid J. G. The exopolysaccharide alginate protects Pseudomonas aeruginosa biofilm bacteria from IFN- gamma-mediated macrophage killing. *J Immunol*. 2005; 175 (11): 7512–7518.
30. Gotz F. Staphylococcus and biofilms. *Mol Microbiol*. 2002; 43 (6): 1367–1378.
31. Гицбург А. Л., Ильина Т. С., Романова Ю. М. «Quorum sensing» или социальное поведение бактерий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2003; 5: 86–93. [Gintsburg A. L., Ilyina T. S., Romanova Yu. M. "Quorum sensing" or the social behavior of bacteria = Gintsburg A. L., Ilyina T. S., Romanova Yu. M. "Opredeleniye kvorum" ili sotsial'noye povedeniye bakteriy. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2003; 5: 86–93. (In Russ.)]
32. Fuqua W. C., Winans S. C., Greenberg E. P. Quorum sensing in bacteria: The LuxR-LuxI family of cell density responsive transcriptional regulators. *J Bacteriol*. 1994; 176 (2): 269–275.
33. Heidelberg J. F., Paulsen I. T., Nelson K. E. Genome sequence of the dissimilatory metal ion-reducing bacterium Shewanella oneidensis. *Nature Biotechnol*. 2002; 20 (11): 1118–1123.
34. Jenal U., Malone J. Mechanisms of cyclic di GMP signaling in bacteria. *Ann Rev Genetics*. 2006; 40: 385–407.
35. Ren D., Bedzyk L. A., Thomas S. M., et al. Gene expression in Escherichia coli biofilms. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2004; 64 (3): 515–524.
36. Kaldalu N., Mei R., Lewis K. Killing by ampicillin and ofloxacin induces overlapping changes in Escherichia coli transcription profile. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48 (3): 890–896.
37. Pruss B. M., Besemann C., Denton A., Wolfe A. J. A complex transcription network controls the early stages of biofilm development by Escherichia coli. *J Bact*. 2006; 188 (11): 3731–3739.
38. Финогеев Ю. П., Павлович Д. А., Захаренко С. М., Крумгольц В. Ф. Острые тонзиллиты у инфекционных больных. *Журнал инфектологии*. 2011; 3 (4): 84–91. [Finogeev Yu. P., Pavlovich D. A., Zakharenko S. M., Krumgolts V. F. Acute tonsillitis in infectious patients = Finogeyev Yu. P., Pavlovich D. A., Zakharenko S. M., Krumgol'ts V. F. Ostrye tonzillity u infektsionnykh bol'nykh. *Zhurnal infektologii*. 2011; 3 (4): 84–91. (In Russ.)]
39. Roberts A. L., Connolly K. L., Doern Ch. D., et al. Loss of the Group A Streptococcus Regulator Srv Decreases Biofilm Formation In Vivo in an Otitis Media Mod-

el of Infection. Infection and immunity. 2010; 78(11): 4800–4808.

40. Sanchez C. J., Kumar N., Lizcano A., et al. Streptococcus pneumoniae in Biofilms Are Unable to Cause Invasive Disease Due to Altered Virulence Determinant Production. PLoS ONE. 2011; 6 (12): e28738.

41. Тец В. В., Тец Г. В. Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013; 4: 60–64. [Tets V. V., Tets G. V. Microbial biofilms and problems of antibiotic therapy = Tets V. V., Tets G. V. Mikrobnyye bioplenki i problemy antibiotikoterapii. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. 2013; 4: 60–64. (In Russ.)]

42. Бехало В. А., Бондаренко В. М., Сысолятина Е. В., Нагурская Е. В. Иммунологические особенности бактериальных клеток медицинских биопленок. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2010; 4: 97–107. [Bekhalo V. A., Bondarenko V. M., Sysolyatina E. V., Nagurskaya E. V. Immunological characteristics of bacterial cells of medical biofilms = Bekhalo V. A., Bondarenko V. M., Sysolyatina E. V., Nagurskaya E. V. Immunologicheskiye osobennosti bakterial'nykh kletok meditsinskikh bioplenok. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. 2010; 4: 97–107. (In Russ.)]

43. Голуб А. В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 4 (1): 23–30. [Golub A. V. Bacterial biofilms – a new goal of therapy? = Golub A. V. Bakterial'nyye bioplenki – novaya tsel' terapii? Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2012; 4 (1): 23–30. (In Russ.)]

44. Compans R. W., Cooper M. D. Current Topics in Microbiology and Immunology. Series Editors. Curr Top Microbiol Immunol. 2008; 322: 249–289.

45. Гостев В. В., Сидоренко С. В. Бактериальные биопленки и инфекции. Журнал инфектологии. 2010; 2 (3): 4–15. [Gostev V. V., Sidorenko S. V. Bacterial biofilms and infections = Gostev V. V., Sidorenko S. V. Bakterial'nyye bioplenki i infektsii. Zhurnal infektologii. 2010; 2 (3): 4–15. (In Russ.)]

46. Евдокимова Н. В., Черненко Т. В. Персистирующие клетки микроорганизмов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013; 15 (3): 192–197. [Evdokimova N. V., Chernenkaya T. V. Persistent cells of microorganisms = Evdokimova N. V., Chernen'kaya T. V. Persistiruyushchiye kletki mikroorganizmov. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2013; 15 (3): 192–197. (In Russ.)]

47. Ильина Т.С., Романова Ю. М., Гинцбург А.Л. Системы коммуникаций у бактерий и их роль в патогенности. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2006; 3: 22–29. [Ilyina T. S., Romanova Yu. M., Gintsburg A. L. Communication systems in bacteria and their role in pathogenicity = Ilyina T. S., Romanova Yu. M., Gintsburg A. L. Sistemy kommunikatsiy u bakteriy i ikh rol' v patogennosti. Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. 2006; 3: 22–29. (In Russ.)]

48. Cunha B.A. Antibiotic resistance: a historical perspective. Semin Respir Critl Care Med. 2000; 21 (1): 3–8.

49. Александров Н. М., Балин В. Н., Кочеровец В. И. Ультразвук в лечении гнойных огнестрельных ран. Труды XII Всесоюзного съезда стоматологов. М.: МЗ СССР, 1981. С. 232–233. [Alexandrov N. M., Balin V. N., Kocherovets V. I. Ultrasound in the treatment of purulent gunshot wounds = Aleksandrov N. M., Balin V. N., Kocherovets V. I. Ul'trazvuk v lechenii gnoynykh ognestrel'nykh ran. Trudy XII Vsesoyuznogo s'yezda stomatologov. M.: MZ SSSR, 1981. S. 232–233. (In Russ.)]

50. Бажанов Н. Н., Шехтер А. Б., Чикорин А. К. и др. Особенности течения флегмон лица и шеи при комплексной терапии с ультразвуковой обработкой гнойного очага. Стоматология. 1984; 2: 19–24. [Bazhanov N. N., Shekhter A. B., Chikorin A. K., et al. Peculiarities of treatment of phlegmon of the face and neck in complex therapy with ultrasonic treatment of pus focus = Bazhanov N. N., Shekhter A. B., Chikorin A. K. i dr. Osobennosti lecheniya flegmon litsa i shei pri kompleksnoy terapii ul'trazvukovoy obrabotkoy gnoy ochaга. Stomatologiya. 1984; 2: 19–24. (In Russ.)]

51. Баширов Э. Б. Комплексное лечение гнойных ран струйно-аэрозольной ультразвуковой обработкой и экспотенциальным током: экспериментально-клиническое исследование: дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. С. 167. [Bashirov E. B. Complex treatment of purulent wounds by jet-aerosol ultrasonic treatment and exponential current: an experimental clinical study = Bashirov E. B. Kompleksnoye lecheniye gnoynykh ran struyno-aerazol'noy ul'trazvukovoy obrabotkoy i eksponential'nyim tokom: eksperimental'no-klinicheskoye issledovaniye: dis. ... kand. med. nauk. M., 1989. S. 167. (In Russ.)]

52. Кабанов А. Н., Деккер А. Ф., Ситко Л. А. Низкочастотный ультразвук в лечении гнойных ран и полостей. Вестник хирургии им. Грекова. 1982; 129 (11): 26–29. [Kabanov A. N., Dekker A. F., Sitko L. A. Low-frequency ultrasound in the treatment of purulent wounds and cavities = Kabanov A. N., Dekker A. F., Sitko L. A. Nizkochastotnyy ul'trazvukovoy v lechenii gnoynykh ran i polostey. Vestnik khirurgii im. Grekova. 1982; 129 (11): 26–29. (In Russ.)]

53. Шулаков В. В. Ультразвуковая аэрозольная обработка ран в комплексной профилактике и лечении осложненного течения раневого процесса челюстно-лицевой области: дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. С. 5–7. [Shulakov V. V. Ultrasonic aerosol treatment of wounds in the complex prevention and treatment of the complicated course of the wound process in the maxillofacial region = Shulakov V. V. Ul'trazvukovaya aerazol'naya obrabotka ran v kompleksnoy profilaktike i lecheniya oslozhnennogo techeniya ranevogo protsessa chelyustno-litsevoy oblasti: dis. ... kand. med. nauk. M., 1995. S. 5–7. (In Russ.)]

54. Биткова Е. Е., Скала Л. З., Михайлова Н. Н. и др. Влияние Мирамистина на кинетику роста условно-патогенных микроорганизмов. Мирамистин. Результаты клинических исследований в хирургии. М., 2012. С. 121–123. [Bitkova E. E., Skala L. Z., Mikhaylova N. N., et al. Influence of Miramistin on the growth kinetics of opportunistic microorganisms = Bitkova E. E., Skala L. Z., Mikhaylova N. N. i dr. Vliyaniye Miramistina na kinetiku rosta uslovno-patogennykh mikroorganizmov. Miramistin. Rezul'taty klinicheskikh issledovaniy v khirurgii. M., 2012. S. 121–123. (In Russ.)]