

Использование фототерапии для лечения гнойных ран и возможность ее применения у больных с острым парапроктитом

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Кафедра общей хирургии

В статье представлен анализ литературных данных по использованию фототерапии в лечении гнойных ран. Освещены некоторые вопросы развития метода. Рассмотрен механизм фотодинамической терапии и ее применение при гнойной патологии, а также оценена возможность применения метода у пациентов с острым парапроктитом.

Ключевые слова: гнойная рана, острый парапроктит, фотосенсибилизатор, фототерапия, фотодинамическая терапия.

Введение

В настоящее время растет интерес к лечению многих заболеваний без помощи традиционных медикаментозных средств. Использование факторов внешней среды считается безвредным и физиологичным [38]. Под фототерапией (ФТ) понимают использование с лечебной и профилактической целью все методы, связанные с воздействием на организм излучения в инфракрасном, видимом и ультрафиолетовом диапазоне спектра [11].

Облучение светом солнца является простейшим и самым древним видом ФТ. Объектом воздействия может быть вся поверхность тела, непосредственно больной орган или очаг поражения, проекция больного органа на поверхность тела, кровь, биологически активные точки. Облучение можно проводить в чистом виде или в комбинации с веществами, усиливающими действие света – фотосенсибилизаторами (ФС) [19]. Нет ни одной области медицины, в которой ФТ не нашла бы применения. В терапевтических целях излучение применяется в чистом виде — это собственно ФТ, для экстракорпорального или внутрисосудистого облучения крови — фотогемотерапия, в сочетании с ФС — фотохимиотерапия и фотодинамическая терапия (ФДТ) [11].

Целью работы явился анализ литературных данных по использованию ФТ в лечении гнойных ран и возможности ее применения при остром парапроктите (ОП).

Об актуальности гнойно-септических инфекций во всем мире говорит высокое число пациентов с гнойными заболеваниями мягких тканей. Одной из главных, сложной и далекой от разрешения задачей во многих областях медицины является лечение таких больных [37].

В настоящее время более 30% пациентов с хирургической патологией страдают различными гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями. При этом до 70-80% их попадают в стационары по неотложным показаниям. В структуре послеоперационных осложнений хирургическая инфекция составляет от 32 до 75% (Н. А. Ефименко, 2005). Более 30% всех летальных исходов в послеоперационном периоде связаны с различными гнойно-воспалительными процессами [17].

При изучении структуры гнойной патологии в проктологии, нами установлено, что лидирующую позицию занимает ОП. Из 2776 оперативных вмешательств по экстренным показаниям, выполненных в Минском городском центре колопроктологии на базе УЗ «3-я ГКБ им. Е.В. Клумова» за период с 2006 по 2009 год по поводу ОП прооперировано 1520 пациентов, что составило 54,8% от экстренных операций и 18,6% от всех операций за текущий период. По литературным данным пациенты с острым парапроктитом составляют 0,5-4% среди лиц с общехирургической патологией и 20-40% в структуре проктологических заболеваний [7,15].

Главная роль в лечении гнойных ран любой локализации принадлежит, несомненно, антибиотикотерапии и хирургическому вмешательству, направленному на ликвидацию гнойного очага, удаление нежизнеспособных тканей, создание оптимальных условий для оттока раневого отделяемого [13]. Интраоперационная эвакуация гноя из полости абсцесса резко снижает процессы резорбции токсических веществ в кровь, но в гнойнике в той или иной степени остается некоторое количество микробов, которые в дальнейшем поддерживают гнойно-воспалительный процесс. Что касается ОП, то ряд авторов указывают на то, что даже самое широкое вскрытие и дренирование не может ликвидировать воспалительный процесс, который в 50-95 % случаев приводит к развитию рецидива заболевания и формированию свища прямой кишки [4,18,41]. Поэтому многочисленные методы лечения при ОП направлены на ликвидацию вызвавшей его микрофлоры. В литературе имеются сообщения о включении в комплекс лечения больных с ОП ультразвука [25], озона [12], низкоинтенсивного лазерного излучения [1,9], ультрафиолетового облучения [1].

Иногда неудачи при проведении лечения определяют такие факторы, как невозможность радикального выполнения оперативного вмешательства [37], антибиотикорезистентность микроорганизмов [10], госпитальная инфекция [32]. Наиболее агрессивными и устойчивыми к антибиотикам являются такие патогены, как *E. coli*, *S. aureus*, *Streptococcus*. При сепсисе наиболее часто встречаются стафилококки, грибы, энтерококки [12]. Кроме того, даже самая современная противомикробная терапия не даст желаемого эффекта при иммунодефицитных состояниях у пациентов [16].

Выходом из сложившейся ситуации, несмотря на совершенствование хирургической техники и увеличение арсенала медикаментозных средств воздействия на раневой процесс, могут стать принципиально новые пути влияния на патогенную флору, дающие возможность устранить или нивелировать резистентность микроорганизмов [10,17,27,32,37].

Изучение воздействия света на течение раневого процесса имеет давнюю историю [32]. В 1774 г. Faure предлагал лечить трофические язвы голени солнечными лучами, что отражено в его работе "L'usage de la chaleur actuel dans le traitement del ulceres". А уже в 1775г. Le Peuge и Le Comte в "Societe royaie de medicine" сообщили об излечении торпидных язв голени при помощи гелиотерапии. О. Bernhardt опубликовал статью "Гелиотерапия хирургических заболеваний" [19]. В конце XIX века в Копенгагене N. Finsen основал Институт светолечения, где с успехом проводил лечение туберкулеза кожи [11]. В 1931 г. опубликована большая работа В. А. Попова "Светолечение хронических язв" [21]. В 1980—1990 гг. стали применять гелий-кадмиевый лазер, излучающий

монохроматический синий свет. Такая терапия была с успехом использована В. К. Гостищевым [3] при лечении больных с гнойными ранами. ФТ синим, красным и инфракрасным излучением широко применялась ранее и применяется в настоящее время для лечения трофических язв и гнойно-воспалительных заболеваний кожи [13,22,26]. Такое лечение может проводиться в сочетании с ультразвуковым воздействием и магнитотерапией [24,36].

Красное излучение гелий-неонового лазера (ГНЛ), по данным E. Mester, увеличивает синтез коллагена фибробластов как *in vitro*, так и *in vivo*. Такие же результаты получены M. Vosatra у больных с трофическими язвами [19].

Обработка гнойных ран расфокусированным лучом ГНЛ обеспечивает быстрое стихание перифокального воспаления, стимулирует процессы пролиферации и эпителизации [11].

В настоящее время во всем мире интенсивно развивается новая медицинская технология – ФДТ [29]. Впервые фотодинамический эффект был описан O. Raab в лаборатории H. von Tarreiner в Мюнхенском университете в 1900 г. при изучении действия света и красителей на парамеции [33,44].

Основу метода составляет способность ФС экзо- и эндогенного происхождения, обладающих повышенной чувствительностью к возбуждающему действию света определенной длины волны, избирательно накапливаться в пролиферирующих раковых клетках, воспаленных тканях, микробах [10] и вирусах [29]. При этом последующая активация молекул ФС энергией когерентного или некогерентного светового излучения в клетках, захвативших краситель, в присутствии кислорода, вызывает развитие фотохимической реакции с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов, что приводит к увеличению чувствительности к свету биологических объектов и гибели накопившей ФС патологической ткани [10,14,16,20,27,29,34,39,45,46].

Синглетный кислород образуется в молекулах липидов и белков мембран клеток, внутриклеточных органеллах при воздействии на них квантом света. Происходит разрыв атомарных связей молекул и запускается каскад свободнорадикальных цитотоксичных реакций, в результате которых повреждаются клеточные мембраны, мембраны митохондрий, прекращается синтез АТФ, синтез и транспорт ДНК, происходит фотоповреждение до 80% клеточных лизосом, развиваются некротические и апоптотические изменения. [33].

Одними из весьма перспективных и клинически востребованных ФС в настоящее время являются соединения на основе хлорина еб [14], что связано с высокой фотодинамической активностью и меньшим количеством нежелательных эффектов по сравнению с первым поколением ФС (производными гематопорфирина) [35].

За все время применения ФДТ были изучены фундаментальные основы метода, синтезирован ряд ФС 1 и 2 поколения, намечены основные показания для использования ФДТ, проведен большой объем клинических исследований. ФДТ имеет обширный потенциал для использования во многих областях медицины, но такие уникальные ее свойства, как селективное действие, низкий риск местных и системных осложнений, возможность многократного применения, а также сочетание в одной процедуре флюоресцентной диагностики и лечебного воздействия, определили востребованность и активное внедрение этого метода прежде всего в онкологии [20,27,29]. Но, несмотря на это, конец

XX начало XXI века ознаменовались существенным расширением показаний к применению ФДТ [16] и в настоящее время метод находит довольно широкое использование в лечении ряда различных не опухолевых заболеваний и обоснованно входит в клиническую практику [6,23,29].

ФДТ начинают использовать при различных инфекционных заболеваниях кожи и мягких тканей, при ряде дерматологических заболеваний [6,11,29].

Альтернативным антибиотикотерапии и перспективным подходом в комплексной терапии гнойной инфекций является антимикробная ФДТ (АМФДТ) [10,32], поскольку ФС способен избирательно накапливаться в микробных клетках и поврежденных тканях [6,27]. Попытки применения фотодинамического воздействия для уничтожения бактерий предпринимались еще в начале прошлого столетия, т.е. почти одновременно с фотодинамической терапией рака [30,32] В начале XX века идею ФДТ – "волшебной пули" – высказал Paul Erlikh, предположив, что инкубация бактерий с красителем метиленовым синим должна вызывать их гибель при световом воздействии [43], но широкое клиническое применение АМФДТ было ограничено отсутствием серьезных лабораторных и доклинических исследований в этой области.

Антибактериальный компонент ФДТ не имеет ничего общего с механизмом действия антибиотиков или антисептиков [16]. ФДТ обладает мощным бактерицидным эффектом, разрушая гнойно-некротический субстрат, стимулируя факторы роста в результате воздействия на грануляционную ткань (П.Толстых). R.S. Jayasree с соавт. в эксперименте на животных установили, что ФДТ сокращает фазу травматического воспаления, стимулирует репаративные процессы и позволяет ускорить заживление ран [6,40].

Причин, по которым ФС преимущественно накапливается в воспаленных тканях и бактериальных клетках, несколько. По аналогии с клетками опухоли, обладающих высоким уровнем митотической активности, которая является одной из причин избирательного накопления ФС, бактериальные клетки в очаге инфицирования также аккумулируют значительное количество ФС, т.к. уровень митоза у них достаточно высокий [6]. Также предполагается, что ФС включается в метаболизм микроорганизмов, что делает их более чувствительными к фотодинамическому воздействию [38]. Еще одной причиной является то, что у больных с гнойными заболеваниями мягких тканей после вскрытия гнойника в ране определяется ацидоз [6]. Способность ФС связываться с микробными клетками зависит также и от особенностей структуры микробных компонентов. При фотоинактивации грамположительных бактерий процесс идет по II типу реакции (с передачей энергии от ФС в типичном состоянии к молекуле кислорода с образованием цитотоксичного синглетного кислорода). При фотоинактивации грамотрицательных бактерий и грибов в процессе уничтожения участвуют оба типа реакций – I и II. При этом в начале происходят реакции I типа (передача электрона от возбужденного сенсibilизатора непосредственно молекуле биологического субстрата), что приводит к нарушению проницаемости мембраны бактериальной клетки, а затем включается реакция II типа с образованием синглетного кислорода, приводящая к гибели клетки [27,29].

Z.Malik доказал бактерицидное действие ФДТ на *S. aureus*, *S.pyogenes*, *S. perfringens*, *E. coli*, *M. hominis*, грамотрицательные микроорганизмы и

дрожжевые грибки [42]. В настоящее время установлена возможность фотоинактивации безоболочечных вирусов, включая ВИЧ [14].

Серия экспериментов *in vitro* методом «агаровых пластин» по изучению влияния ФДТ на микрофлору была проведена У.М. Коробоевым с соавт. (2001г.).

Проведенные эксперименты позволили сделать вывод, что сам ФС и облучение красным некогерентным светом в отдельности бактерицидной активностью не обладают, но их сочетанное применение за счет фотодинамического эффекта оказывает бактерицидное действие на микроорганизмы [8]. Экспериментальная апробация метода ФДТ на животных для лечения гнойных ран с аппликационным способом применения сульфированного фталоцианина алюминия и красного некогерентного излучения выполнена П.И. Толстых с соавт. (2001г.).

В настоящее время имеется ряд работ, посвященных изучению эффективности применения ФДТ в лечении гнойных заболеваний мягких тканей и трофических язв [5,6,8,28]. Так, для очищения поверхности трофических язв и их подготовки к аутодермопластике ряд авторов применяли ФДТ с ГНЛ [19,28,31].

В отличие от лазерных технологий, широко применяемых в медицине, технологии, использующие оборудование на основе сверхъярких светодиодов, только начинает внедряться. Имеются единичные работы по применению некогерентных источников света для проведения ФДТ. Так, для лечения гнойных ран мягких тканей и трофических расстройств использовалась ФДТ с фотосенсом [32], экзогенным оксидом азота [5], биологически активными раневыми покрытиями с облучением некогерентным красным светом 670 нм [8]. В работе В.М. Бондаренко с соавт. (2008г.) показана возможность эффективной сорбции ФС хлоринового ряда на поверхности микробных клеток *S. aureus*, *S. ruogenes*, *P. acnes*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и грибов *C. albicans* и их гибель при облучении некогерентным светодиодным излучением в диапазоне 430-680 нм. Итак, медицинский и технологический потенциал метода ФДТ в борьбе с патогенными микроорганизмами несомненен, поскольку применение ее для лечения гнойной инфекции в определенных случаях имеет неоспоримые преимущества перед традиционными методами антибактериальной терапии [16,27,29,14,43,47]:

1. Эффективность ФДТ не зависит от спектра чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.
2. У патогенных микроорганизмов не развивается устойчивости к ФДТ, что важно при лечении хронических процессов.
3. Бактерицидное действие носит локальный характер и лимитируется зоной светового облучения сенсibilизированных тканей.
4. ФДТ одинаково эффективна при острой и хронической инфекции, при некоторых видах бактерионосительства.
5. Противомикробное действие ФДТ не убывает со временем.
6. Атрауматичность, стимуляция процессов регенерации.

Заключение.

Подводя итог вышесказанному можно говорить, что исследования, направленные на изучение влияния ФДТ при гнойных ранах, указывают на то, что метод ведет к уменьшению отека, улучшению кровотока в микрососудах, снижению сосудистого сопротивления, восстановлению тонуса миоцитов

сохранных артериол и прекапилляров, новообразований капиллярной сети в зоне поврежденных микрососудов и в бессосудистых участках тканей, тем самым ускоряя торпидный раневой процесс и последовательно сокращая продолжительность всех фаз заживления раны или язвы [2]. Также положительный результат применения ФДТ при местном лечении гнойных ран проявлялся за счет антибактериального действия, ускорения некролитических процессов, снижения воспалительной реакции, стимуляции развития грануляционной ткани и краевой эпителизации. Учитывая то, что проблема ОП остается актуальной, требуется усовершенствование существующих и поиск новых методов лечения как во время, так и после операции, направленных на уменьшение воспалительной реакции, улучшение микроциркуляции, оказание противомикробного и регенераторного действия; методов, позволяющих исключить рецидивы заболевания, повторные госпитализации и операции, что сводило бы к минимуму физические, эмоционально-психологические страдания больных и экономические затраты на их лечение. Таким методом, на наш взгляд, по результатам анализа литературы обладает ФДТ и в частности АМФДТ, которая не нашла пока применения при ОП, в связи с чем отсутствует как методика лечения, так и оценка его результатов. Позитивные литературные данные применения ФДТ и АМФДТ при лечении гнойно-воспалительных заболеваний позволяют применять этот метод у пациентов с ОП, что уменьшит количество используемых противовоспалительных средств и антибактериальных препаратов.

Литература

1. Бородинец, А. Л. Новые методы в лечении острого парапроктита: материалы Междунар. науч. симп. / А. Л. Бородинец. Львов, 1997. С. 261.
2. Гейниц, А. В. Фотодинамическая терапия в лечебной практике / А. В. Гейниц, Р. Ф. Баум, А. М. Зарецкий // Лечащий врач. 2005. № 2. С. 74–75.
3. Гостищев, В. К. Гелий-кадмиевый лазер в лечении гнойных ран / В. К. Гостищев, Ю. В. Стручков, В. А. Вертьянов // Применение лазеров в хирургии и медицине. М., 1988. Ч. 1. С. 152–153.
4. Гошицкий, Л. Г. Лечение острого парапроктита в отделении неотложной проктологии / Л. Г. Гошицкий, С. Ю. Минчин, О. Б. Бегишев // Вестн. хирургии им. Грекова. 1991. № 6. С. 29–31.
5. Дуванский, В. А. Фотодинамическая терапия и НО-терапия в комплексном лечении больных с трофическими язвами венозного генеза / В. А. Дуванский // Лазерная медицина. 2004. Т. 8, Вып. 1–2. С. 5–8.
6. Дуванский, В. А. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении больных с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей / В. А. Дуванский // Лазерная медицина. 2003. Т. 7, Вып. 3–4. С. 41–45.
7. Жакипбаев, К. А. Особенности диагностики и лечения сложных форм парапроктита / К. А. Жакипбаев, А. К. Макишев, Н. В. Мун // Проблемы колопроктологии. М., 1998. Вып. 16. С. 46–49.
8. Изучение антибактериальной активности фотодинамической терапии в эксперименте / У. М. Коробоев [и др.] // Лазерная медицина. 2001. Т. 5, Вып. 2. С. 27–9.
9. Использование низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении гнойных ран / В. К. Гостищев [и др.] // Вестн. хирургии им. Грекова. 1987. № 3. С. 61–63.

10. Ищук, А. В. Использование фотодинамической терапии лазерным аппаратом «Родник-1» с фотосенсибилизатором «Хлорофиллипт» в лечении гнойных ран и трофических язв нижних конечностей / А. В. Ищук, С. И. Леонович // Новости хирургии. 2008. № 1. С. 44–54.
11. Карандашов, В. И. Современное применение фототерапии / В. И. Карандашов, Е. Б. Петухов // Медицинская помощь. 2004. № 1. С. 24–27.
12. Клинико-морфологические аспекты использования озона при лечении острого парапроктита / Н. В. Мун [и др.] // Проблемы колопроктологии. 2000. Вып. 17. С. 141–144.
13. Комплексное лечение гнойных ран с использованием лазерного излучения и биологически активных раневых покрытий / В. А. Дербенёв [и др.] // Лазерная медицина. 2004. Т. 8, Вып. 3. С. 18.
14. Лекции по онкологии: лекция №2 Исторические аспекты развития фотодинамической терапии // Центр лазерной медицины «Волшебный луч» (Москва) [Электронный ресурс]. 2006. Режим доступа: <http://oncologic.narod.ru/Lekcii/fdt/1-fdt-2.html>. Дата доступа: 25.11.2009.
15. Лечение больных острым парапроктитом методом латексной лигатуры / Д. К. Камаева [и др.] // Хирургия. 2000. № 10. С. 31–34.
16. Новое в лечении заболеваний периодонта: фотодинамическая терапия / С. А. Наумович [и др.] // Современная стоматология. 2007. № 2. С. 27–29.
17. Новожилов, А. А. Опыт применения магнитотерапии при острой хирургической инфекции / А. А. Новожилов, Ю. А. Родин, А. А. Ушаков // Лечащий врач. 2006. № 8. С. 76–77.
18. Острый парапроктит: выбор метода хирургического лечения / И. М. Альф [и др.] // Хирургия. 1994. № 10. С. 10–12.
19. Палеев, Н. Р. Фототерапия трофических язв нижних конечностей / Н. Р. Палеев, Е. Б. Петухов, В. И. Карандашов // Клиническая медицина. 2001. № 5. С. 11–14.
20. Попова, Н. А. Фотодинамическая терапия – подходы к повышению эффективности / Н. А. Попова, А. В. Волотовская // Медицина. 2007. № 4. С. 8–12.
21. Попов, В. А. Светолечение хронических язв / В. А. Попов // Физиотерапия. 1931. № 5–6. С. 411–415.
22. Применение лазерной терапии при некоторых формах посттромбофлебитической болезни / Б. Н. Жуков [и др.] // Клиническая хирургия. 1979. № 7. С. 46–47.
23. Применение фотодинамической терапии с тетрапирролами хлоринового ряда в дерматологической практике / Ю. В. Алексеев [и др.] // Лазерная медицина. 2005. Т. 9, Вып. 4. С. 4–8.
24. Проценко, Н. В. Применение лазерного излучения и магнитного поля при лечении трофических язв венозной этиологии / Н. В. Проценко, Р. И. Енукашвили // Материалы 6-го Всероссийского съезда хирургов. Воронеж, 1983. С. 306–307.
25. Результаты лечения острого парапроктита с применением ультразвука / Е. К. Абрамов [и др.] // Проблемы проктологии: материалы 2-й Всесоюзн. конф. М., 1981. С. 107.

26. Ряжкин, Г. А. Лечение трофических язв нижних конечностей лучом лазера / Г. А. Ряжкин, Г. А. Кашков, В. Т. Тюрин // Воен.-мед. журн. 1979. № 8. С. 32–36.
27. Современный взгляд на антимикробную фотодинамическую терапию / В. Т. Пальчун [и др.] // Вестн. оториноларингологии. 2007. № 3. С. 4–6.
28. Стенько, В. Г. Лечение трофических язв с использованием фотосенсибилизатора «Фотолон» и лазерного излучения / В. Г. Стенько, П. Т. Петров // Лазерно-оптические технологии в биологии и медицине: материалы Междунар. конф., Минск, 14–16 окт. 2004 г. Минск, 2004. С. 52.
29. Странадко, Е. Ф. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей / Е. Ф. Странадко, У. М. Корабоев, М. П. Толстых // Хирургия. 2000. № 9. С. 67–70.
30. Толстых, П. И. Фотодинамическое воздействие на бактериальную микрофлору ран в эксперименте / П. И. Толстых // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001. № 2. С. 85–87.
31. Фотодинамическая терапия в подготовке трофических язв к аутодермопластике / Н. М. Толстых [и др.] // Лазерные технологии в медицине: материалы Междунар. науч. конф. Гродно, 2001. С. 74.
32. Фотодинамическая терапия гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей у больных пожилого и старческого возраста / Е. Ф. Странадко [и др.] // Клиническая геронтология. 2000. Т. 6, № 5–6. С. 43–45.
33. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы / А. В. Гейниц [и др.] // Лазерная медицина. 2007. Т. 11, Вып. 3. С. 42–46.
34. Фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря с использованием фотосенсибилизатора из группы хлоринов / Д. М. Ягудаев [и др.] // Урология. 2006. № 3. С. 24–27.
35. Фотолон – средство для фотодинамической терапии и диагностики, опыт клинического применения / П. Т. Петров [и др.] // Вестн. фармации. Сер. Фармакология и фармакотерапия. 2007. № 3. С. 69–81.
36. Чудаков, М. И. Низкочастотный ультразвук и гелий-неоновый лазер в комплексном лечении трофических язв нижних конечностей: материалы XIX пленума Правления Всесоюз. науч. общества хирургов / М. И. Чудаков, С. Н. Ельников, Г. А. Бондарев. Ярославль, 1983. С. 72–73.
37. Шурыгина, Е. П. Обоснование показаний к различным методам применения лазерного излучения в комплексном лечении острой гнойной хирургической инфекции мягких тканей / Е. П. Шурыгина // Лазерная медицина. 2005. Т. 9, Вып. 3. С. 18–23.
38. Эндоскопическая фотодинамическая терапия метиленовым синим геликобактер-ассоциированной патологии двенадцатиперстной кишки у детей (клинико-экспериментальное исследование) / А. Н. Заблодский [и др.] // Вестн. ВГМУ. 2002. Т. 1, № 1. С. 74–79.
39. Henderson, B. W. How does photodynamic therapy work / B. W. Henderson, T. J. Dougherty // Photohem, Photobiol. 1992. Vol. 55. P. 145–157.
40. Jayasree, R. S. The influence of photodynamic therapy on the wound healing process in ran / R. S. Jayasree [et al.] // J. Biomater. Appl. 2001. Vol. 15(3). P. 176–186.
41. Magnetic resonance study of complex anal fistulae. Preliminary results apropos of 28 cases / J. P. Grandjean [et al.] // Ann. Chir. 1997. Vol. 51, № 4. P. 314–317.

42. Orenstein, A. The use of porphyrins for eradication of *Staphylococcus aureus* in burn wound infections / A. Orenstein [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1997. Vol. 19(4). P. 307–314.
43. Paul Erlikh. Photodynamic antimicrobial chemotherapy / Paul Erlikh M. Wainwright (PACT) // *J. Antimicrob. Chemother.* 1998. Vol. 42. P. 13–28.
44. Raab, O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien *Biol* / O. Raab. 1900. Vol. 39. P. 524–529.
45. Sibata, C. H. Photodynamic therapy in oncology / C. H. Sibata [et al.] // *Expert Opin. Pharmacother.* 2001. Vol. 2, № 6. P. 917–927.
46. Spikes, J. D. The origin and the meaning of the term «photodynamic» (as used in «photodynamic» therapy, for example) / J. D. Spikes // *J. Photochem. Photobiol.* 1991. Vol. 9. P. 369–374.
47. Wilson, M. Lethal photosensitization of *Staphylococcus aureus* in vitro: effect of growth phase, serum, and pre-irradiation time / M. Wilson, J. Pratten // *Laser Surg Med.* 1995. Vol. 16. P. 272–276.