

УДК 616-097.001.89:616-002.36:617.52/53

© М.Н. Морозова, 2010.

КОНЦЕПЦИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИД - ЗАВИСИМОГО ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ОДОНТОГЕННЫХ ГНОЙНО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

М. Н. Морозова

Кафедра стоматологии ФПО

*Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского»,
г. Симферополь*

CONCEPT OF THE LIPOPOLYSACCHARIDE-DEPENDENT ETIOPATHOGENESIS OF THE ODONTOGENIC PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES OF THE OROFACIAL AREA

M .N. Morozova

SUMMARY

The data of the parameters of the homeostasis system were analyzed in this work at patients with odontogenic abscesses and phlegmons. On the basis of this study the new concept of etiopathogenesis of the odontogenic purulent-inflammatory diseases was suggested which is due to the action of the lipopolysaccharide of the gram-negative microflora.

КОНЦЕПЦІЯ ЛІПОПОЛІЦУКОРИД – ЗАЛЕЖНОГО ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ОДОНТОГЕННИХ ГНІЙНО- ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

М. М. Морозова

РЕЗЮМЕ

У роботі проаналізовані данні показників системи гомеостазу, досліджені у хворих на одонтогенні абсцеси та флегмони, спираючись на які запропонована нова концепція етіопатогенезу одонтогенних гнійно-запальних захворювань, обумовлених впливом ліпополіцукориду грамнегативної мікрофлори.

Ключевые слова: эфирные масла, воздух помещений.

Проблема этиологии и патогенеза одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний (ОГВЗ) остается одной из самых актуальных в клинике челюстно-лицевой хирургии. Несмотря на использование в терапевтической стоматологии новейших достижений науки и техники, новых высокоэффективных медикаментозных препаратов, число больных с гнойно-воспалительными заболеваниями, обусловленными первичным одонтогенным очагом, медленно, но непрерывно возрастает [1].

На протяжении последних 50 лет общепринятой является следующая концепция патогенеза: микрофлора и продукты ее жизнедеятельности из околозубного хронического очага инфекции, способствуют развитию сенсibilизации организма, которая сопровождается накоплением в крови специфических антител. Под воздействием неблагоприятных условий, на фоне снижения факторов иммунной защиты, происходит активизация резидентной микрофлоры, переход ее в патогенное состояние и выход за пределы очага. Встреча антигенов со специфическими антителами заканчивается образованием иммунных комплексов (ИК), попадающих в близлежа-

щие ткани. Активируется система комплемента, компоненты которого повышают проницаемость сосудов, «привлекая» нейтрофильные гранулоциты (НГ), с высвобождением из последних лизосомальных ферментов. Совместное воздействие этих факторов приводит к повреждению сосудов и тканей по типу феномена Артюса (реакция гиперчувствительности немедленного типа - РГНТ) [1,2].

Периодически в предлагаемой схеме патогенеза появляются уточнения, но в целом, суть не меняется, хотя она несет в себе ряд противоречий и вопросов. Например: каков механизм исчезновения сенсibilизации к резидентным бактериям после удаления «причинного» зуба без проведения специфического лечения? Почему сенсibilизированный условно патогенной микрофлорой организм не страдает от ОГВЗ постоянно, особенно, при наличии нескольких одонтогенных очагов инфекции?

К условно-патогенным бактериям с первых месяцев жизни в организме у человека синтезируются антитела, а образующиеся иммунные комплексы в норме после активации протеолитических ферментов системы комплемента (С1 - С5) элиминируются

фагоцитами. Каким же образом, при отсутствии нарушений в системе комплемента, происходит образование не растворимых ИК? Доказательств наличия нарушений в системе комплемента у пациентов с ОГВЗ в литературе мы не обнаружили.

Исследования показателей иммунитета у больных ОГВЗ представителями различных научных школ противоречивы и неоднозначны. Это связано не столько с разными методами исследования (в некоторых случаях устаревшими), сколько с отсутствием точной системы деления больных по степени тяжести течения процесса.

Учитывая, что одонтогенные абсцессы и флегмоны являются (ОА и ОФ) одним из наиболее частых проявлений ОГВЗ, мы на протяжении 10 лет изучали различные звенья системы гомеостаза у этой категории больных. Данная публикация является интегрирующей и несет концептуальный характер.

Цель данной работы: разработать современную концепцию этиопатогенеза ОГВЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью биохимических (определение полипептидов средней молекулярной массы и С-реактивного белка в плазме крови); иммунологических (измерение хемилюминесценции НГ, проточная лазерная цитофлуориметрия, микротурбидиметрия, твердофазный иммуоферментный анализ) и микробиологических (бактериологический, бактериоскопический) методов, проведено комплексное изучение и статистический анализ параметров системы гомеостаза 197 пациентов с ОА и ОФ, которые были распределены в 3 группы, согласно разработанной нами системе риск-стратификации [3]. Для контроля были исследованы показатели крови 47 условно здоровых доноров.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено бактериологическое и бактериоскопическое изучение материала из ран и лунок удаленных «причинных» зубов (тканей, взяты путем соскоба, и экссудата) [4]. Бактериоскопия материала из лунок выявила наличие смешанной микрофлоры, причем, большую часть всех исследуемых образцов составили грамотрицательные (Гр-) бактерии. Наши данные совпадают с результатами современных исследований об обнаружении в хронических одонтогенных очагах ассоциаций облигатно- и факультативно анаэробных бактерий [5].

Важным явилось именно выявление (Гр-) микроорганизмов, содержащих в клеточной стенке липополисахарид (ЛПС). Сегодня доказано, что ЛПС (Гр-) бактерий относится к числу очень мощных флогенных факторов, которые кроме потенцирования воспаления *in situ*, могут, при попадании в сосудистое русло, приводить к появлению повреждений в более или менее отдаленных тканях. Причем, характер воздействия ЭТ может быть прямым или опос-

редованным провоспалительными цитокинами [6].

Затем, мы осуществили сравнительный анализ частоты обнаружения бактерий при бактериоскопии материала, взятого из лунок зубов и флегмонозных ран. Оказалось, что их ассоциативный состав существенно отличался. Между тем, имела место прямая корреляция между микрофлорой и типом раневого процесса: при гнойном – преобладали кокковидные грамположительные формы, при гнилостном – грамотрицательные палочковидные и т.д. Следовательно, ЛПС бактерий, выявленных в ране, может играть существенную роль в тяжести одонтогенных флегмон.

Мы изучили биоценоз кишечника больных ОА и ОФ [7]. Оказалось, что у пациентов всех групп имеет место дисбактериоз. Однако у пациентов 3-й группы (с тяжелым и осложненным течением) выявлены тяжелая и крайне тяжелая степень дисбактериоза кишечника. Но сегодня доказано, что выраженный синдром системной воспалительной реакции сопровождается нарушением проницаемости слизистой кишечника [8, 15]. Следовательно, у больных одонтогенными флегмонами существуют условия для массовой транслокации бактерий и ЛПС в системный кровоток. Вместе с тем, дозы ЛПС, превышающие функциональные возможности природных защитных (антиэндоксинных) систем организма, могут привести к их срыву с развитием неконтролируемой СВР, повреждением различных органов [6].

Результаты изучения концентрации полипептидов средней молекулярной массы (ПСММ) показали, что во всех группах пациентов показатели при госпитализации превышают условную норму [9]. Самый высокий уровень молекул (в 2-3 раза превышающий условную норму), зафиксирован у больных, отнесенных в 3-ю группу. К 7-м суткам лечения, зарегистрировано снижение ПСММ, при этом, ни в одной группе показатель не снизился до уровня условно здоровых лиц.

Результаты исследования концентрации С-РБ выявили при госпитализации существенную разницу: 2-кратное по отношению к норме повышение в 1-й группе, повышение в 6-10 раз во 2-й группе; и повышение более чем в 10 раз в 3-й группе. После проведения санлирующей операции концентрация белка снижается. К 7-м суткам в 1-й группе - уровень С-РБ статистически не отличается от условно здоровых лиц, во 2-й группе - показатель в 2 раза превышает норму. В 3-ей группе с благоприятным течением процесса – он в 9 раз выше нормы, а у больных с осложнениями – концентрация С-РБ в течение 7 суток достоверно не меняется.

Исследование функциональной активности НГ (хемилюминесценции, Fas- зависимого апоптоза) показало, что у больных ОА и ОФ наблюдается активация клеток, тем более выраженная, чем тяжелее протекает процесс [9]. Исходя из положения о воз-

можной ведущей патофизиологической роли ЛПС грамотрицательной флоры в развитии тяжелого течения гнойно-воспалительных процессов в хирургии, в том числе, в активации НГ, мы впервые изучили плотность рецепторов к ЛПС [10] на клеточной мембране гранулоцитов периферической крови у пациентов трех групп.

Установлено, что у пациентов 1-й и 2-й групп экспрессия рецепторов, способных связывать ЛПС ни при госпитализации, ни в процессе лечения достоверно не отличалась от показателей условно здоровых лиц. У больных 3-й группы, показатель при госпитализации оказался повышенным в 1,5 раза.

В послеоперационном периоде - у пациентов с благоприятным течением - он достоверно не менялся. С осложненным - имело место снижение числа рецепторов (до и ниже уровня условно здоровых лиц). Рост количества ЛПС-связывающих рецепторов на мембранах гранулоцитов можно объяснить повышением активации клеток к ЛПС, что свидетельствует о росте его уровня в крови.

Результаты исследования основных популяций лимфоцитов, проведенные методом проточной цитофлюорометрии, не выявили ни при госпитализации, ни в динамике достоверных изменений параметров клеточного иммунитета у больных 1-й и 2-й групп, в сравнении с условно здоровыми лицами [11]. Были лишь обнаружены факты повышения числа активированных клеток ($CD3^+/HLA-DR^+$) в 2,5 раза у пациентов 2-й группы при госпитализации, но к 7 суткам послеоперационного периода, этот параметр снизился до уровня условной нормы, при этом отмечен рост в 1,7 раза числа ЕК/Т- лимфоцитов.

Анализ данных пациентов 3-й группы позволил установить факт снижения по отношению к условной норме в 1,7 раза числа ЕК/Т-лимфоцитов и в 1,5 раза - $CD19^+$ в 1,6 раза - $CD3^+$ - клеток, из них снижение $CD4^+$ произошло в 2 раза, а $CD8^+$ - в 1,5 раза. Иммунорегуляторный индекс (соотношение $CD4/CD8$), от величины которого зависит сила и форма иммунного ответа по сравнению с нормой оказался сниженным в 3 раза, показатель активации ($CD3^+HLA-DR$) - сниженным в 2 раза, уровень ЕК-клеток - соответствовал уровню условно здоровых лиц. К 7-м суткам при благоприятном течении процесса параметры нормализовались, при осложненном - в 1,5 раза вырос уровень ЕК-клеток (в том числе, у погибших больных). Вместе с тем, воздействие ЕК-клеток (особенно индукция ими гиперактивации НГ) может усугубить неблагоприятные тенденции, способствуя возникновению тяжелых осложнений.

При изучении гуморальной составляющей адаптивного иммунитета установлено, что разнонаправленные отклонения от условной нормы концентрации общих иммуноглобулинов классов А, М и G у пациентов 1-й и 2-й групп, полностью нормализуются к 7 суткам [12]. У пациентов 3 группы при госпита-

лизации выявлено 2-кратное снижение уровня общих IgA и IgM и повышенные, либо «нормальные» значения IgG. К 7-м суткам у пациентов с благоприятным течением процесса появилась тенденция к росту антител трех классов. У больных с осложненным течением концентрация антител достоверно не менялась, либо имела тенденцию к дальнейшему снижению.

Мы впервые изучили у больных ОА и ОФ состояние специфического антиэндоксинного иммунитета, так как, по определению А.А. Воробьева [13], рост уровня специфических к определенным микроорганизмам антител при выздоровлении, является доказательством непосредственного участия этой микрофлоры в этиопатогенезе данного заболевания.

Оказалось, что у пациентов 1-й и 2-й групп при госпитализации уровень анти-ЛПС антител классов А, М и G не отличался от уровня условно здоровых лиц, но к 7-м суткам отмечен существенный рост антител (в 1,6; 1,6; 1,8 раз - соответственно).

В 3-ей группе показатели специфических анти-ЛПС антител классов А и М при госпитализации снижены (анти-ЛПС антител класса А - в 1,8 раза, анти-ЛПС антител класса М - в 3 раза. При благоприятном течении послеоперационного процесса к 7-м суткам уровни антител обоих классов достигают уровня условно здоровых лиц. При осложненном - на протяжении всего срока наблюдения содержание антител достоверно не меняется. Уровень анти-ЛПС антител класса G у пациентов 3 группы: с благоприятным течением при госпитализации в 2 раза ниже условной нормы, но к 7 суткам - наблюдается рост показателя; при осложненном течении - концентрация антител при госпитализации в 7-10 раз ниже нормы, за 7 суток после операции достоверной динамики не определяется. Обнаруженные изменения показателей иммунитета у пациентов с ОА и ОФ 1-й и 2-й групп можно охарактеризовать как иммунную дисфункцию активационного типа. Разнонаправленные тенденции показателей иммунитета, выявленные 3-й группе, свидетельствуют о дезорганизации иммунного ответа. Формирующийся функциональный и структурный дисбаланс, может проявляться уменьшением количества иммунокомпетентных клеток и их функциональной несостоятельностью (гипо- или анергией).

При этом нарушения в Т-клеточном звене вначале компенсируются активацией фагоцитарной составляющей и гуморальным иммунитетом. Если подобная компенсация не полноценна, она может быстро смениться декомпенсацией. Опираясь на полученные результаты и современные научные данные, мы разработали и предлагаем следующую концепцию этиопатогенеза одонтогенных абсцессов и флегмон, обусловленного воздействием ЛПС резидентной грамотрицательной микрофлоры:

- В одонтогенном очаге хронического воспали-

ния создается равновесие между иммунными клетками, выделяемыми ими про- и противовоспалительными веществами и бактериями.

Периодически это равновесие может нарушаться и тогда избыточное количество токсинов (в частности, ЛПС) попадает в микроциркуляторное русло, активируя в более отдаленных тканях оседлые макрофаги. В ответ – макрофаги секретируют медиаторы, инициирующие лимфоциты к выработке цитокинов [14]. Так в мягких окологлоточных тканях формируются участки и клетки, особо чувствительные (примированные) к влиянию ЛПС и провоспалительных цитокинов (особенно - ФНОб).

- Под воздействием стрессорных факторов, на фоне временной дизадаптации в системе гомеостаза, ЛПС из одонтогенного очага в патогенетически значимом количестве активирует примированные ранее клетки, которые выделяют цитокины. Характер дальнейшего каскада реакций в тканях зависит от общего баланса выделенных про- и противовоспалительных цитокинов.

- Ответ организма может проявиться развитием мелких очагов нарушения микроциркуляции с последующим развитием некроза, которые могут благополучно разрешиться, без выраженных клинических проявлений. Подтверждением возможности такого варианта развития событий являются работы Г.П. Тер-Асатурова и соавт. [2], обнаруживших в биоптатах постфлегмонозных ран, проявления, свидетельствующие о наличии очаговых хронических воспалительных процессов: обширные участки склероза или разрастания грануляционной ткани различной степени зрелости. На основании полученных результатов, автором была выдвинута гипотеза о том, что ОГВЗ развиваются на фоне предшествующего хронического неспецифического воспаления, и являются следствием его обострения.

Предлагаемая нами концепция, объясняет также развитие особой формы одонтогенного воспалительного процесса в мягких тканях лица и шеи, так называемого, воспалительного инфильтрата.

- При критической концентрации ЛПС и провоспалительных цитокинов, возникают значительные изменения локального и системного метаболизма, гемодинамики, иммунологические и нейрорегуляторные нарушениями, что ведет к массивной деструкции тканей (феномен Санарелли-Шварцмана) [14], и созданию благоприятных условий для проникновения микрофлоры в формирующийся очаг воспаления.

- В зависимости от объема пораженных тканей и характера присоединившейся микрофлоры (гноеродная или гнилостная), могут развиваться различные типы флегмон. В мертвых тканях имеются все условия для быстрого увеличения числа бактерий, которые, включаясь в процесс, ускоряют его течение.

- Активированные НГ, кроме фагоцитоза, ока-

зывают в тканях цитотоксическое действие, так, как они являются источником образования биологически активных веществ. При реализации НГ экстрацеллюлярной цитотоксичности, в интерстициальное пространство в избытке попадают гидролитические ферменты лизосом (разрушающих погибшие клетки, но также, повреждающих цитоплазматические мембраны соседних клеток), активные радикалы кислорода (деструктурируют основные компоненты объектов, подготавливая их к гидролизу под действием ферментов) и ряд других агрессивных веществ.

- Локальные расстройства кровоснабжения и обменных процессов в зоне воспаления, как правило, сочетаются с комплексом метаболических и функциональных расстройств на уровне целостного организма. По мере увеличения зоны поражения и роста числа бактерий наблюдается рост эндогенной интоксикации и усиливается системная реакция организма на местный процесс.

- Системная реакция организма на местный процесс может прогрессировать, так как внутри тканей и сосудов разные типы активированных клеток вступают в кооперативные связи друг с другом, продолжая формирование множественных «порочных» кругов. По мере прогрессирования СВР, в иммунной системе развивается и нарастает дисбаланс между субпопуляциями клеток и цитокинами, фиксируются и прогрессируют порочные круги.

- На фоне усилившегося эндотоксикоза, возможна массовая транслокация ЛПС через слизистые пищеварительного тракта [15]. Такое развитие событий может инициировать развитие неконтролируемой системной воспалительной реакции с повреждением различных тканей и органов, развитием сепсиса, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, полиорганной недостаточности, септического шока.

- Системное нарушение микроциркуляции влечет за собой гипоксическое поражение органов и тканей. У большинства больных при проведении интенсивной терапии, после короткого восстановительного периода эти нарушения благополучно проходят после короткого восстановительного периода. Но у части пациентов, несмотря на сходство факторов риска, нарастают эффекты системной альтерации, происходит повреждение эндотелия «шоковых» органов, с нарушением их функции. «Шоковыми» органами или органами - «мишенями» становятся те, которые имеют наиболее хорошее кровоснабжение (легкие, почки, головной мозг).

- Последующее бесконтрольное выделение цитокинов чрезмерно активированными клетками приводит к тяжелым последствиям. Медиаторы воспаления из факторов иммунной защиты превращаются в фактор агрессии. Системная воспалительная реакция в этих условиях будет прогрессировать непрерывно, состояние больного будет ухудшаться. В за-

висимости от остроты развития начальной токсинемии, воспалительный процесс может быть острым (при котором масса и диапазон поступающих во внутреннюю среду токсических субстанций быстро расширяется), или затяжным (когда могут срабатывать, хотя бы частично, механизмы адаптации, компенсирующие повреждающее действие на организм больного факторов эндотоксикоза).

- При чрезмерной выраженности системная реакция организма может индуцировать развитие глубокой иммунодепрессии, что клинически проявляется диссеминацией инфекции, утяжелением эндотоксикоза и формированием поздней полиорганной недостаточности, а в совокупности - предопределяет летальный исход на поздних этапах гнойно-септического процесса.

Представленная схема развития ответной реакции на ЛПС, безусловно, носит схематичный характер, поскольку характер патологического процесса определяется не только поступающей дозой эндотоксина, но и многими другими факторами, в частности, функциональным состоянием защитных систем организма. Очевидно, что существует биологическая вариабельность реакций на один и тот же стимул у разных людей. Параметрами вариабельности могут быть: положительные и отрицательные взаимодействия между активированными клетками, плотность рецепторов на них, баланс про- и противовоспалительных медиаторов, полиморфизм ДНК генов, образование свободных радикалов и антиоксидантный статус и др.

Мы убеждены в перспективности и необходимости дальнейшего изучения различных аспектов изменения гомеостаза, вызванных ЛПС грамотрицательной микрофлоры у больных ОГВЗ для уточнения механизмов патогенеза этих заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ОА и ОФ, протекающими без осложнений, отсутствуют существенные отклонения от нормы параметров иммунитета.

2. Обнаружение в одонтогенных очагах преимущественно грамотрицательной микрофлоры, рост в процессе лечения уровня антиэндотоксиновых антител, а также увеличение числа рецепторов на гранулоцитах, способных связывать ЛПС у больных с тяжелым течением, доказывает факт непосредственного участия ЛПС грамотрицательных бактерий в этиопатогенезе ОГВЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов В.С. Инфекционные воспалительные заболевания челюстно-лицевой области / В.С. Агапов, С.Д. Арутюнов, В.В. Шулаков. - М.: МИА, 2004. - 181с.

2. Тер-Асагунов Г.П. Некоторые вопросы патогенеза одонтогенных флегмон // Стоматология. - 2005. - №1. - С.29-27.

3. Морозова М.Н. Оценка тяжести состояния пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области и прогнозирование их течения / М.Н. Морозова, В.Г. Выборный, В.А. Красников // Вісник стоматології - 2009. - №2. - С.64-69.

4. Морозова М.Н. Изучение микрофлоры одонтогенных флегмон / М.Н. Морозова, Н.С. Лукоянова, Л.В. Тышкевич // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. - Труды КГМУ им. С.И. Георгиевского, - 2009. - Т.145, ч. V. - с.73-78

5. Ушаков Р.В. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев // Стоматология для всех. - 1998. - №3. - С.23-25.

6. Рябиченко Е.В. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов / Е.В. Рябиченко, Л.Г. Веткова, В.М. Бондаренко // Журнал микробиологии. - 2004. - №3. - С. 98-105.

7. Морозова М.Н. Изучение биоценоза толстого кишечника у больных одонтогенными флегмонами / М.Н. Морозова, В.А. Белоглазов, Л.К. Знаменская // Вісник проблем біології і медицини. - 2009. - №2. - С. 204-208.

8. Currie C.G. Mucosal and systemic antibody responses to the lipopolysaccharide of *Escherichia coli* O157 in health and disease / C.G. Currie, K. McCallum, I.R. Poxton // J. Med. Microbiol. - 2001. - Vol. 50, N4. - P.345-354.

9. Морозова М.Н. Диагностическая и прогностическая ценность определения показателей эндогенной интоксикации и функциональной активности нейтрофилов у больных одонтогенными флегмонами / М.Н. Морозова, В.А. Белоглазов, Ф.Н. Ильченко // Клінічна хірургія. - 2010. - №6. - С. 56-59.

10. Морозова М.Н. Липополисахарид – связывающий потенциал гранулоцитов периферической крови у пациентов с гнойными процессами мягких тканей лица и шеи / М.Н. Морозова, А.И. Гордиенко, А.А. Бакова и др. // Вісник проблем біології і медицини - 2007. - №3. - С.129-134.

11. Морозова М.Н. Оценка состояния клеточного иммунитета у больных с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей челюстно-лицевой области / М.Н. Морозова // Одесский медицинский журнал. - 2007. - №2. - С.-31-34.

12. Морозова М.Н. Исследование уровней общих и антиэндотоксиновых антител у больных с одонтогенными абсцессами и флегмонами лица и шеи / М.Н. Морозова, В.А. Белоглазов, А.А. Бакова и др. // Вісник стоматології. - 2007. - №1. - С. 38-44.

13. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология / А.А. Воробьев, А.С. Быков, А.В. Караулов. - М.: Практическая медицина, 2006. - 285с.

14. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот и др.: пер. с англ. - М.: Логосфера, 2007. - 549 с.

15. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции / В.И. Никитенко, В.В. Захаров, А.В. Бородин и др. // Хирургия. - 2001. - №2. - С.63-66.