

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ОЗОНО-КИСНЕВОЇ СУМІШІ НА МОРФОЛОГІЧНУ СТРУКТУРУ ПОЗАПЕЧІНКОВИХ ЖОВЧНИХ ПРОТОК

Я.М. Сусак¹, Р.С. Цимбалюк¹, Є.Р. Денека², М.В. Максименко³, І.О. Тюлюкін¹

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Київська міська клінічна лікарня № 10, м. Київ, Україна

³ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Ключові слова:

гострий біліарний панкреатит, холедохолітиаз, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ).

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №4 (66). С.81-86.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.4.66.2018.193

E-mail: elia90ua@gmail.com

Мета роботи - виявити можливий пошкоджувальний вплив озонно-кисневих сумішей різної концентрації на слизову оболонку позапечінкових жовчних проток у хворих на гострий біліарний панкреатит з жовчною гіпертензією.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження були 23 клінічні випадки холецистектомії, виконаної у хворих на гострий біліарний панкреатит (ГБП) із жовчною гіпертензією (ЖГ). Міхурову протоку довжиною не менше ніж 4 мм (середня довжина - $(5,5 \pm 1,0)$ мм) розрізали в поперечному напрямку на дві однакові частини без ідентифікації проксимальної або дистальної його ділянки. Одну частину поміщали на 30 хв у пробірку з ізотонічним розчином хлориду натрію за температури 37 °С, другу - на 30 хв у пробірку з озонно-кисневою сумішшю різної концентрації в ізотонічному розчині за температури 37 °С. Контрольний та експериментальний розчини зливали і застосовували робочий розчин формаліну.

Результати. Встановлено, що застосування озонно-кисневих сумішей відповідних властивостей *in vitro* не спричиняє альтернативних змін чи явного впливу на запальні прояви як на клітинному, так і на тканинному рівні в усіх структурах стінки *ductus cysticus*.

Висновки. Досвід клінічного застосування озонно-кисневих сумішей в інших галузях медицини та морфологічне підтвердження відсутності пошкоджень *in vitro* обґрунтовують можливість застосування цих сумішей у клініці хвороб біліарної системи.

Ключовые слова:

острый билиарный панкреатит, холедохолитиаз, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ).

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №4 (66). С.81-86.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОЗОНО-КИСЛОРОДНОЙ СМЕСИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Я.М. Сусак, Р.С. Цимбалюк, Е.Р. Денека, М.В. Максименко, И.О. Тюлюкин

Цель работы - выявить возможное повреждающее влияние озонной-кислородных смесей различной концентрации на слизистую оболочку внепеченочных желчных протоков у больных острым билиарным панкреатитом с желчной гипертензией.

Материалы и методы. Материалом исследования стали 23 клинические случаи холецистэктомии, выполненной у больных острым билиарным панкреатитом (ОБП) с желчной гипертензией (ЖГ). Пузырный проток длиной не менее 4 мм (средняя длина - $(5,5 \pm 1,0)$ мм) разрезали в поперечном направлении на две равные части без идентификации проксимального или дистального его участка. Одну часть помещали на 30 мин в пробирку с физиологическим раствором хлорида натрия при температуре 37 °С, вторую - на 30 мин в пробирку с озонно-кислородной смесью различной концентрации в изотоническом растворе при температуре 37 °С. Контрольный и экспериментальный растворы сливали и применяли рабочий раствор формалина.

Результаты. Установлено, что применение озонно-кислородных смесей соответствующих свойств *in vitro* не вызывает альтернативных изменений или явного влияния на воспалительные проявления как на клеточном, так и на тканевом уровне во всех структурах стенки *ductus cysticus*.

Выводы. Опыт клинического применения озонно-кислородных смесей в других областях медицины и морфологическое подтверждение отсутствия повреждений *in vitro* обосновывают возможность применения этих смесей в клинике болезней билиарной системы.

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF OZONE-OXYGEN MIXTURE ON THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF EXTRAHEPATIC BILE DUCTS

Ya. Susak, R. Tsimbalyuk, Ye. Deneka, M. Maksymenko, I. Tiuliukin

The aim is to detect the possible damaging effect of ozone-oxygen mixtures of different

Key words: acute biliary pancreatitis, choledocholithiasis, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №4 (66). P.81-86.

concentrations on the mucosa of extrahepatic bile ducts in patients with acute biliary pancreatitis and bile hypertension.

Material and methods. The material of the study was 23 clinical cases of cholecystectomy, performed in patients suffering from diabetes mellitus with biliary hypertension (LBW). The bladder duct, not less than 4 mm long (average length - $(5,5 \pm 1,0)$ mm), was cut in a transverse direction into two identical parts without the identification of the proximal or distal part of it. One part was placed in a test tube with isotonic sodium chloride solution at a temperature of 37 °C for 30 min, the second - for 30 minutes in a test tube with an ozone-oxygen mixture of different concentrations in isotonic solution at 37 °C. The control and experimental solutions were poured out and the formal solution was used.

Results. It has been established that the application of ozone-oxygen mixtures of corresponding properties in vitro does not cause alterative, degenerative or degenerative changes at both the cellular and tissue levels in all structures of the ductus cysticus wall.

Conclusions. The experience of the clinical application of ozone-oxygen mixtures in other branches of medicine and the morphological confirmation of the absence of damage in vitro justifies the possibility of using these mixtures in the clinic of diseases of the biliary system.

Вступ

Холангіт є важливим чинником несприятливого прогнозу при гострому панкреатиті [1, 2, 6]. Тому актуальним є пошук малоінвазивних методів боротьби з холангітом, окрім стандартних ЕРХПГ та антибактеріальної терапії.

Є низка публікацій, присвячених озонотерапії при гострих хірургічних захворюваннях та холангіті [7]. Озонотерапію застосовують для боротьби з аеробними та анаеробними мікроорганізмами, оскільки озон руйнує оболонку бактерій завдяки окисненню фосфоліпідів та ліпопротеїнів. Експериментальними дослідженнями доведено ефективність озону проти метицилін-резистентної флори [14]. Виявлено, що проникнення озону всередину мікробної клітини та його участь у реакціях з речовинами цитоплазми і перетворенні замкненої плазміди ДНК на відкрити ДНК знижує розмноження бактерій [9]. Озон є ефективнішим у вологому середовищі, оскільки при реакції озону у воді утворюється високореагентний гідроксильний радикал, завдяки чому озон має бактерицидну, вірицидну та фунгіцидну дію [9]. На відміну від багатьох антисептиків озон не чинить руйнівну дію на тканини та клітини організму людини, оскільки організм має антиоксидантну систему захисту [7]. Актуальними є розробка методики та застосування на практиці озонотерапії при гострому панкреатиті з холангітом, а також при гострому панкреатиті з холедохолітіазом без холангіту. Припускають, що використання озонотерапії разом зі стандартними методами терапії може поліпшити результати лікування цієї категорії хворих.

В експериментальних дослідженнях вивчали роль озону в зменшенні фіброзу печінки, спричиненого біліарною обструкцією. Зокрема, Н. Косаман та співавт. в експерименті на щурах довели, що озонотерапія дає змогу зменшити пошкодження печінки (за даними гістологічного дослідження) в моделі біліарної обструкції. Клінічно відзначено статистично значуще зниження рівня білірубіну у щурів, яким проводили озонотерапію [8].

У дослідженні Б. Агаєва та співавт. результати мікробіологічного дослідження жовчі підтвердили анти-

бактеріальний ефект місцевого поєднаного застосування озонотерапії та інтракорпорального лазерного опромінення жовчних проток при механічній жовтяниці після формування білідигестивного анастомозу [10].

Ендобіліарну озонотерапію застосовують як ефективний спосіб профілактики та лікування холангіту. Описано методики введення озону крізь назобіліарний дренаж після ендоскопічної папілосфінктеротомії, а також крізь зовнішні дренажі загальної жовчної протоки після оперативного втручання [11-13].

Публікації щодо ефективності озонотерапії при гострому біліарному панкреатиті (ГБП) відсутні, тому можливості та методики застосування, а також ефективність локальної озонотерапії в комплексному лікуванні ГБП вивчено недостатньо.

Мета роботи

Виявити можливий пошкоджувальний вплив озонво-кисневих сумішей різної концентрації на слизову оболонку позапечінкових жовчних проток у хворих на гострий біліарний панкреатит з жовчною гіпертензією.

Матеріали та методи дослідження

Використані 23 клінічні випадки холецистектомії, виконаної у хворих на ГБП із жовчною гіпертензією (ЖГ).

Жовчний міхур оперативно виділяли разом з ductus cysticus, що мав максимальні розміри за даних клініко-морфологічних умов. Евакуйований жовчний міхур одразу передавали клінічному патологові, який проводив ретельне макроскопічне дослідження міхура. Від жовчного міхура відділяли ductus cysticus. Якщо довжина ductus cysticus була меншою, ніж 4 мм, то такий випадок вилучали із дослідження.

Розрізаний і частково відмитий від жовчі міхур поміщали в робочий розчин 10 % формаліну у воді та відправляли на морфологічне дослідження в робочому порядку.

Міхурову протоку довжиною не менше ніж 4 мм (середня довжина - $(5,5 \pm 1,0)$ мм) розрізали в поперечному напрямку на дві однакові частини без ідентифікації проксимальної або дистальної його ділянки. Одну

частину поміщали на 30 хв у пробірку з ізотонічним розчином хлориду натрію за температури 37 °С, другу - на 30 хв у пробірку з озоново-кисневою сумішшю різної концентрації в ізотонічному розчині за температури 37 °С. Потім контрольний та експериментальний розчини зливали і застосовували робочий розчин формаліну.

Гістологічні препарати готували стандартними методами, з фіксацією 10 % розчином нейтрального забуференого формаліну, дегідратацією, заливкою в пластичний парафін і фарбуванням гематоксиліном та еозином. Окремі гістологічні зрізи завтовшки не більше ніж 7 мкм фарбували Трихромом за Масоном. Цей метод застосовували для кращого розуміння та більш наочної демонстрації змін у системі сполучна тканина - м'язові комплекси - епітеліальні структури.

Препарати досліджували за допомогою мікроскопа American Optical. Аналізували отримані дані когнітивно-гносеологічним методом [1].

Результати та їх обговорення

Як контрольний, так і експериментальний зразок тканини ductus cysticus брали з післяопераційного матеріалу одного й того ж хворого, тому морфологічно вони були максимально тотожні.

Досліджували морфологічні ознаки пошкодження як у слизовій оболонці, так і в інших шарах міхурової протоки.

Привертає увагу факт відсутності осмоларно зумовлених реакцій як у контролі, так і в експерименті. Ми не спостерігали явищ набухання або зморщування цитоплазми, зміни її тінкторіальних властивостей. Жодним чином не реагувала значущо і клітинна оболонка - цитолема. Були відсутні реакції як з боку самого ядра, так і його компонентів. Не спостерігали значущих змін в особливостях розподілу внутрішньоядерного хроматину.

Відсутність зазначених змін є характерною як для епітеліоцитів слизової оболонки протоки, так і для клітин стромального компонента - підслизового, м'язового шарів та серозної оболонки.

На тканинному рівні не виявлено значущих судинних чи внутрішньосудинних змін мікроциркуляторного русла, ознак набухання чи інших варіантів дегенеративних процесів.

Усі випадки холецистектомії, залучені в наше дослідження, були спричинені певною клінікою, а також відповідними морфологічними змінами як у самому жовчному міхурі, так і в міхуровій протоці. При порівнянні морфологічної картини змін у стінці жовчного міхура з такими у ductus cysticus зміни, зумовлені захворюванням, у міхуровій протоці були значно меншими. У разі хронічних холециститів або реактивних серозних змін у жовчному міхурі зміни у ductus cysticus були мінімальними.

Отже, морфологічна картина запалення в міхуровій протоці є більш м'якою і згладженою, ніж у стінці жовчного міхура. Ймовірно, структура протоки, а саме особливості будови півмісяцевих складок, які утворюють так званий спіральний клапан, створює природ-

ний бар'єр для поширення процесу запалення зі стінки жовчного міхура на стінку міхурової протоки.

Не відображаються значною мірою на структурних змінах ductus cysticus і явища жовчної гіпертензії (ЖГ). При виразно розширених позапечінкових жовчних ходах за умов ЖГ відзначали лише тенденцію до розширення ductus cysticus, а не достовірну його дилатацію.

У наших дослідженнях морфологія змін у жовчному міхурі, як і в міхуровій протоці, зумовлена гострим панкреатитом, який супроводжувався ЖГ та гіперферментемією. Однак за допомогою класичних гістологічних методів не вдалося встановити розбіжності при холециститі, спричиненому гострим панкреатитом, і холециститі непанкреатогенної природи.

При морфологічному дослідженні у протоках звертали увагу насамперед на стан слизової оболонки, зокрема на наявність чи відсутність значущих змін, зумовлених експериментом, порівняно з контролем. Так, структура епітеліальної вистилки протоки була типовою, з помірним чи вираженим залозистоподібним галуженням. Таке галуження є характернішим для хронічних форм запалення і певною мірою спричинене склеротичними процесами у власній пластинці протоки.

Не виявили морфологічно значущих змін у всіх зазначених структурах в експерименті при порівнянні з контролем.

При гострих формах запалення жовчного міхура, зокрема при флегмонозному холециститі, стінка міхурової протоки вражається більш значущо. Морфологічні еквіваленти флегмонозного процесу, а саме лейкоцити, рясно інфільтрують пухку сполучну тканину власної пластинки. Відзначено, що вираженість флегмонозного запалення завжди була меншою в стінці ductus cysticus, ніж у стінці відповідного жовчного міхура. Морфологічно експеримент не спричинив значущих змін зазначених структур, не вплинув на форму чи вираженість запалення.

Очікуваними виявилися результати впливу експериментальної суміші на слизову оболонку міхурової протоки при хронічному калькульозному холециститі. Деякі з цих варіантів біліарної патології іноді супроводжуються мікролітіазом (рис. 1). При хронічному калькульозному холециститі завжди спостерігаються ознаки гіперплазії та аденоматозу слизової оболонки як у жовчному міхурі, так і в міхуровій протоці. Ці зміни настільки характерні, що можна запідозрити калькульозний холецистит за структурою слизової оболонки жовчного міхура без даних про наявність жовчних каменів. Явища мікролітіазу іноді могли бути більш вираженими в стінці міхурової протоки, ніж у стінці відповідного жовчного міхура. Проліферація вистилкового епітелію протоки була більш "витонченою" у разі жовчного мікролітіазу слизової протоки. Експериментальна суміш жодним чином не вплинула на цю виразну морфологічну відмінність від зазначених форм ураження міхурової протоки порівняно з контролем.

Характерними були зміни мікроциркуляторного русла стінки міхурової протоки. Спостерігали агрегацію та крайове стояння еритроцитів у капілярах, а та-

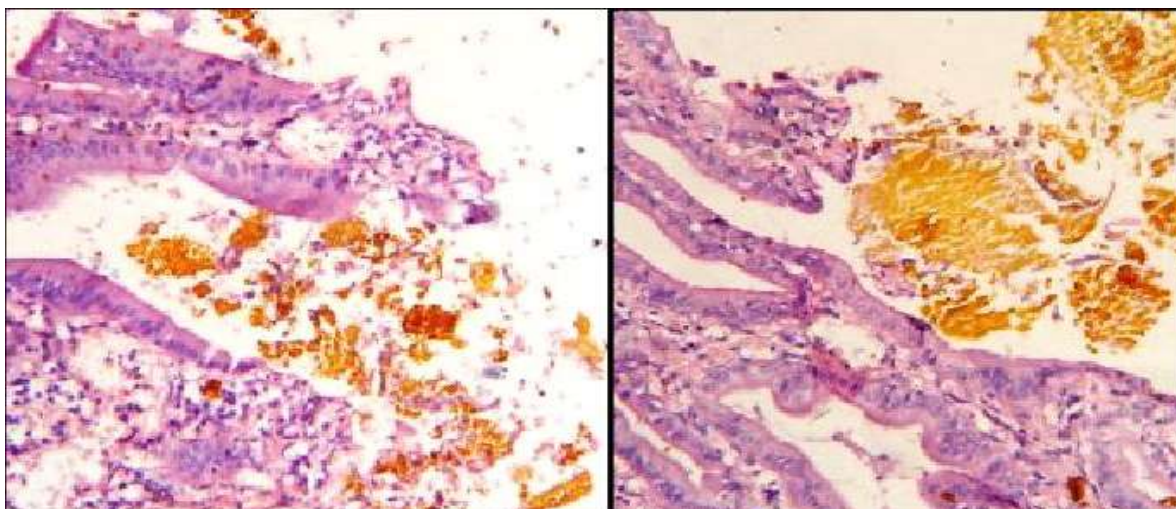


Рисунок 1. Хронічний калькульозний холецистит. Ідентичність морфологічної картини жовчного мікролітазу, а також структур слизової вистилки в контролі та експерименті. Ліворуч - контроль. Фарбування гематоксиліном та еозином. Зб. 200 х

кож виражені явища діapedезу між волокнистими структурами власної пластинки протоки (рис. 2). Особливо демонстративною для вивчення явищ порушення кровообігу є методика фарбування Трихромом за Масоном. Яскраво-червоні еритроцити контурують на тлі блакитних колагенових волокон. Ця методика дає змогу виявити явища периваскулярного набряку.

Зазначені процеси спостерігали як при хронічних запальних ураженнях жовчного міхура (і протоки), так і при загостренні процесу. Однак навіть ця гістохімічна методика не була здатна виявити принципову різницю в морфологічних виявах патології мікроциркуляторного русла в експерименті порівняно з контролем.

Фарбування трихромом за Масоном дає змогу виявити не лише патологію кровообігу. Під час просочування колагенових структур фібрином і фібриноїдами вони набувають різних відтінків червоного: від бордового до темно-рожевого. Яскравість фарбування залежить від зрілості фібрину чи фібриноїдів і не є проявом

властивостей волокнистих структур власної пластинки. Реакція на фібрин чи фібриноїди не змінювалася під впливом умов експерименту порівняно з контролем.

Додаткові можливості методики фарбування трихромом виявлено при вивченні стромальних дистрофічних та дегенеративних процесів. Ці явища виявляються наявністю набухлих, з ознаками розпаду та дефрагментації волокнистих структур попелясто-рожевого кольору. Судинні реакції представлені діapedезом, набряком та мікротромбозами. Такі зміни характерні для початку розвитку гангренозного холециститу, коли лейкоцити вже виконали лізуючу та деструктивну роль. У тканинах виникають незворотні парабіотичні та некротичні процеси. Слизова вистилка починає відмирати і злущується, а іноді не ідентифікується. Варіабельність морфологічних змін спостерігали в підслизових шарах міхурової протоки. Однак вивчені зміни у структурах стінки міхурової протоки при різних формах запалення в експерименті із застосуванням озоново-кисневих су-

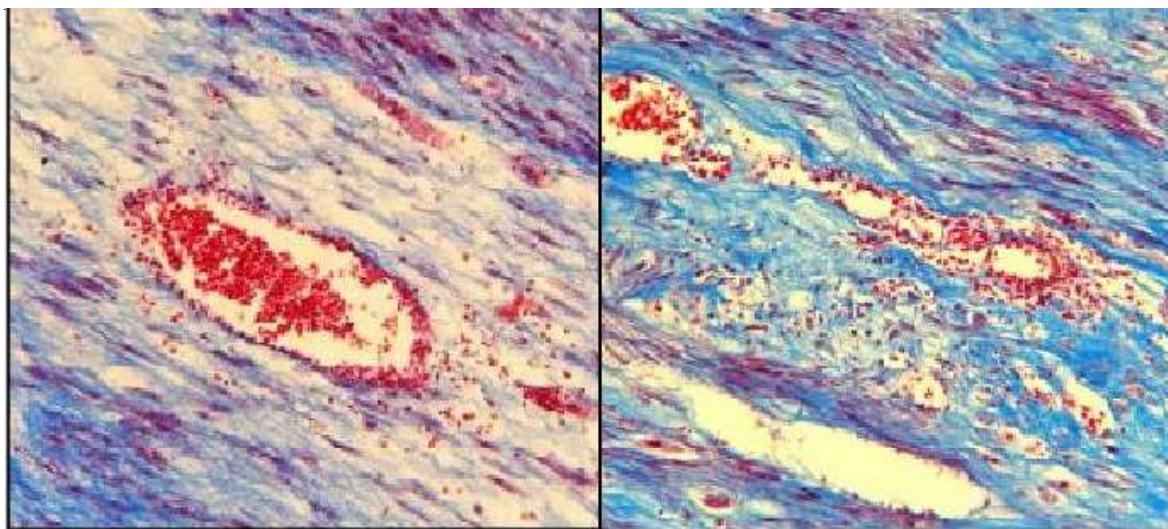


Рисунок 2. Загострення хронічного холециститу. Ідентичність судинних реакцій, зокрема крайове стояння еритроцитів, явища діapedезу в сполучну тканину власної пластинки міхурової протоки. Ліворуч - контроль. Фарбування трихромом по Масону. Зб. 200 х

мішей значущо не відрізнялися від таких у контролі.

Усі зміни, спричинені основним захворюванням, які спостерігали у контрольних випадках, були аналогічними таким після перебування ductus cysticus в озonoво-кисневій суміші.

Під час тестового застосування подвійного сліпого методу не виявили статистично значущі зміни в морфологічній картині структур усіх шарів міхурової протоки після перебування її в озonoво-кисневій суміші порівняно з контролем (ізотонічним розчином NaCl).

Висновки

1. Застосування озonoво-кисневих сумішей відповідних властивостей *in vitro* не спричиняє альтеративних змін, чи змін у запальних проявах як на клітинному, так і на тканинному рівні в усіх структурах стінки ductus cysticus.

2. Досвід клінічного застосування озonoво-кисневих сумішей в інших галузях медицини та морфологічне підтвердження відсутності пошкоджень *in vitro* обґрунтовують можливість використання цих сумішей у клініці хвороб біліарної системи.

Список літератури

1. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2013[cited 2018 Nov 15]; 13(4 Suppl 2):e1-e15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390313005255?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063
2. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012[cited 2018 Nov 15];5:CD009779. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009779.pub2/full> doi: 10.1002/14651858. CD009779.pub2
3. van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Bollen TL, Fischer K, Nieuwenhuijs VB, et al. Prediction of common bile duct stones in the earliest stages of acute biliary pancreatitis. *Endoscopy*. 2011;43(1):8-13. doi: 10.1055/s-0030-1255866
4. Kondo S, Isayama H, Akahane M, Toda N, Sasahira N, Nakai Y, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol*. 2005;54(2):271-5. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.07.007
5. Venneman NG, Buskens E, Besselink MG, Stads S, Go PM, Bosscha K, et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2540-50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00317.x
6. van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, Boermeester MA, Fischer K, Bollen TL, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: A prospective multicenter study. *Annals of Surgery*. 2009; 250(1):68-75. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a77bb4
7. Аллазов ТА, Алиева ЭА. Клинико-экспериментальное обоснование применения озонотерапии в лечении гнойного холангита и обтурационной желтухи. *Клінічна хірургія*. 2015;12:57-60.
8. Kocaman H, Erginel B, Onder SY, Soysal FG, Keskin E, Celik A, et al. The role of ozone therapy in hepatic fibrosis due to biliary tract obstruction. *Eur J Pediatr Surg*. 2016;26(1):133-7. doi: 10.1055/s-0035-1571187
9. Варганов МВ. Патогенетические и дифференцированные подходы к обоснованию цитокино-, озono- и лазеротерапии в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства [диссертация]. Пермь; 2006. 244 с.
10. Агаев БА, Агаев РМ, Гасымов РШ. Методика дрениро-Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №4 (66)

вания желчных протоков у больных с билиодигестивными анастомозами при механической желтухе и острым холангите. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011;1:18-22.

11. Корабельников АИ, Андреев ГН, Меньшикова ИЛ. Влияние озона на вязкость желчи при остром гнойном холангите. *Анналы хирургической гепатологии*. 1999;4(2):107-8.

12. Оразбеков НИ. Эндобилиарная озонотерапия в профилактике послеоперационного холангита. *Хирургия Казахстана*. 1996;5-6:45-6.

13. Пархисенко ЮА, Рудой ВТ, Филипова ЛА, Аристов АИ. Лечение и профилактика холангитов озоном при ретроградной холангиопанкреатографии. *Анналы хирургической гепатологии*. 1999;4(2):123.

14. Song M, Zeng Q, Xiang Y, Gao L, Huang J, Huang J, et al. The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of MRSA skin infection. *Mol Med Rep*. 2018;17(2):2449-55. doi: 10.3892/mmr.2017.8148

References

1. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2013[cited 2018 Nov 15]; 13(4 Suppl 2):e1-e15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390313005255?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063
2. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012[cited 2018 Nov 15];5:CD009779. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009779.pub2/full> doi: 10.1002/14651858. CD009779.pub2
3. van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Bollen TL, Fischer K, Nieuwenhuijs VB, et al. Prediction of common bile duct stones in the earliest stages of acute biliary pancreatitis. *Endoscopy*. 2011;43(1):8-13. doi: 10.1055/s-0030-1255866
4. Kondo S, Isayama H, Akahane M, Toda N, Sasahira N, Nakai Y, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol*. 2005;54(2):271-5. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.07.007
5. Venneman NG, Buskens E, Besselink MG, Stads S, Go PM, Bosscha K, et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2540-50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00317.x
6. van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, Boermeester MA, Fischer K, Bollen TL, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: A prospective multicenter study. *Annals of Surgery*. 2009;250(1):68-75. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a77bb4
7. Аллазов ТА, Алиева ЭА. Клинико-экспериментальное обоснование применения озонотерапии в лечении гнойного холангита и обтурационной желтухи. *Клінічна хірургія*. 2015;12:57-60. (in Russian).
8. Kocaman H, Erginel B, Onder SY, Soysal FG, Keskin E, Celik A, et al. The role of ozone therapy in hepatic fibrosis due to biliary tract obstruction. *Eur J Pediatr Surg*. 2016;26(1):133-7. doi: 10.1055/s-0035-1571187
9. Varganov MV. Patogeneticheskie i differentsirovannye podkhody k obosnovaniyu tsitokino-, ozono- i lazeroterapii v kompleksnom lechenii gnoyno-vospalitel'nykh zholebolevaniy organov bryushnoy polosti i zabryushinnogo prostranstva [Pathogenetic and differentiated approaches to the justification of cytokine, ozone and laser therapy in the complex treatment of purulent-inflammatory diseases of the abdominal cavity and retroperitoneal space] [dissertatsiya]. Perm'; 2006. 244 p. (in Russian).
10. Агаев БА, Агаев РМ, Гасимов РШ. Методика дренирования желчных протоков у больных с билиодигестивными анастомозами при механической желтухе и острым холангите [The method of biliary tracts drainage of patients with biliodigestive anastomosis at obstructive jaundice and acute cholangitis]. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2011;1:18-22. (in Russian).

Russian).

11. Korabel'nikov AI, Andreev GN, Men'shikova IL. Vliyanie ozona na vyazkost' zhelchi pri ostrom gnoynom kholangite [The effect of ozone on the viscosity of bile in acute purulent cholangitis]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 1999;4(2):107-8. (in Russian).

12. Orazbekov NI. Endobiliarnaya ozonoterapiya v profilaktike posleoperatsionnogo kholangita [Endobiliary ozone therapy in the prevention of postoperative cholangitis]. Khirurgiya

Kazakhstana. 1996;5-6:45-6. (in Russian).

13. Parkhisenko YuA, Rudoy VT, Filiptsova LA, Aristov AI. Lechenie i profilaktika kholangitov ozonom pri retrogradnoy kholangiopankreatografii [Treatment and prevention of cholangitis with ozone in retrograde cholangiopancreatography]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 1999;4(2):123.

14. Song M, Zeng Q, Xiang Y, Gao L, Huang J, Huang J, et al. The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of MRSA skin infection. Mol Med Rep. 2018;17(2):2449-55. doi: 10.3892/mmr.2017.8148

Відомості про авторів:

Сусак Я. М. - д.мед.н., професор, професор кафедри хірургії стоматологічного факультету НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Цимбалюк Р. С. - асистент кафедри загальної хірургії №1 НМУ ім. О.О. Богомольця

Денека Є. Р. - завідувач патологоанатомічного відділення, Київська міська клінічна лікарня № 10, м. Київ, Україна

Максименко М. В. - к.мед.н., доцент, доцент кафедри медицини невідкладних станів Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Тюлюкін І. О. - старший лаборант кафедри хірургії стоматологічного факультету НМУ ім. О.О. Богомольця

Сведения об авторах:

Сусак Я. М. - д.мед.н., профессор, профессор кафедры хирургии стоматологического факультета НМУ им.

А.А. Богомольца, г. Киев

Цимбалюк Р. С. - ассистент кафедры общей хирургии №1 НМУ им. А.А. Богомольца

Денека Е. Р. - заведующий патологоанатомического отделения, Киевская городская клиническая больница № 10, г. Киев, Украина

Максименко М. В. - к.мед.н., доцент, доцент кафедры медицины неотложных состояний Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

Тюлюкин И. О. - старший лаборант кафедры хирургии стоматологического факультета НМУ им. А.А. Богомольца

Information about authors:

Susak Ya. - National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

Tsimbalyuk R. - National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

Deneka Ye. - Kyiv City Clinical Hospital No. 10, Kyiv, Ukraine

Maksymenko M. - National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupik, Kyiv, Ukraine

Tyulyukin I. - National Medical University named after O.

Стаття надійшла до редакції 2.11.2018

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

© Я.М. Сусак, Р.С. Цимбалюк, Є.Р. Денека, М.В. Максименко, І.О. Тюлюкін, 2018